



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - ICS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



CAIO LEÔNIDAS OLIVEIRA DE ANDRADE

**ESTUDO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS PRODUTO POR DISTORÇÃO EM
INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM TRATAMENTO COM
LEVOTIROXINA**

Salvador

2014

CAIO LEÔNIDAS OLIVEIRA DE ANDRADE

**ESTUDO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS PRODUTO POR DISTORÇÃO EM
INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM TRATAMENTO COM
LEVOTIROXINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves

Co-orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos

Co-orientadora: Prof^ª. Dra. Luciene da Cruz Fernandes

Salvador
2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

A553 Andrade, Caio Leônidas Oliveira de

Estudo das emissões otoacústicas produto por distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com levotiroxina. / Caio Leônidas Oliveira de Andrade. – Salvador, 2014.

97 f.

Orientadora: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2014.

1. Hipotireoidismo. 2. Audição. 3. Saúde. I. Alves, Crésio de Aragão Dantas. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.441-008.64

CAIO LEÔNIDAS OLIVEIRA DE ANDRADE

Estudo das emissões otoacústicas produto por distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com levotiroxina

Dissertação apresentada à banca examinadora como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 25 de novembro de 2014.

Crésio de Aragão Dantas Alves - Orientador _____

Doutor em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia.

Professor Adjunto IV do Departamento de Pediatria, Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Geral Roberto Santos.

Renata Mota Mamede Carvalho _____

Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana, pela Universidade Federal de São Paulo.

Membro Fundador da Academia Brasileira de Audiologia e da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Professora associada da Universidade de São Paulo.

Iza Cristina Salles de Castro _____

Especialista em Otorrinolaringologia e em Medicina do Sono.

Mestre e Doutora em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia.

Pós-Doutoranda pela Escola Bahiana de Medicina

Professora da Escola Bahiana de Medicina

Dedico esse trabalho à minha avó materna, Valdomira, por ter sido o diferencial na minha vida em todos os aspectos. Hoje ela brilha intensamente em alguma constelação desse vasto universo e habita para todo sempre minhas prazerosas lembranças.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado paciência, força e saúde para superar todas as dificuldades existentes.

A este Programa de Pós-Graduação, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro.

Ao meu orientador Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves pela orientação, seus incentivos, apoio e confiança e pela oportunidade de trabalhar ao seu lado.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Helton Estrela Ramos pela receptividade, acolhida e valiosas discussões e sugestões no decorrer do trabalho.

À minha co-orientadora Prof^a. Dra. Luciene da Cruz Fernandes pelo estímulo, amizade, carinho, críticas, sugestões e paciência desde a época da graduação. Sinto-me lisonjeado por ter compartilhado momentos de sabedoria e companheirismo com ela. Suas orientações transcenderam os aspectos técnico-científicos, estendendo para toda a vida. Obrigado pelos conselhos!

Ao Prof^o Dr^o Maurício Cardeal pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções, sugestões e análise estatística.

À minha companheira de pesquisa Héliida Braga sempre alegre e otimista. Tenha certeza que você contribuiu positivamente para o meu crescimento.

Aos alunos de iniciação científica Fernanda Lauar, Martha Lourame, Aline Cupertino, Ingrid Souza, Iasmim Borba e Jadson Jambeiro pelo auxílio, dedicação prestada e pela grande força na coleta de dados.

À Dra. Renata Arruti pela colaboração, apoio e a inenarrável disposição e boa vontade para com o nosso essa pesquisa.

À toda equipe da NUPEC, especialmente à Prof^a Dra Tatiana Amorim pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho e a Patrícia Lessa pelo auxílio, momentos de distração, resolução das intercorrências surgidas durante esse tempo e por ter sido uma grande amiga.

À toda equipe do CEMED, especialmente aos que contribuíram diretamente com a realização desse estudo como Éster e o Josenildo.

À FAPESB e o CNPq pelo apoio financeiro.

À Ms. Taise Oliveira pela amizade, auxílio, trocas de experiências e informações, bem como por ter disponibilizado seu banco de dados sem o qual meu estudo não teria os atributos presentes.

À minha mãe, Isa Eli, pela expressão e garra de mulher guerreira. Tenho consciência de seus feitos. Valorizo-os a cada instante. Obrigado por não desistir de manter a unicidade entre nós e ter desempenhado, como ninguém, os dois papéis no núcleo da nossa família.

Aos meus irmãos, Nayane, Halley e Diego - dádivas divinas e a concreta existência de Deus. Minha vida tomaria rumos diferentes aos atuais se não fossem todo conforto e apoio de vocês. Tenho admirado-os às escondidas (para não enaltecer seus egos) e embora não nos declaremos amantes eternos, tenho certeza que isso ressoa em silêncio a todo instante dos nossos corações.

À minha tia, madrinha, Erli Maria, pelo apoio incondicional desde tempos remotos. Jamais esquecerei sua influência na minha vida: a infância, os carinhos, as atitudes doces, a hospitalidade durante quatro anos em sua residência e todo apoio material e financeiro. A senhora já é um ícone na minha história!

À minhas grandes amigas Tânia Regina, Daiana Torres, Laís Luz e Elen Pereira pelo acolhimento, amizade, palavras de conforto e os carinhos transmitidos durante todo esse tempo. Tenho certeza que vocês são uma das essências da vida que busco freneticamente há muito tempo.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

ANDRADE, CAIO LEÔNIDAS. DE. Estudo das emissões otoacústicas produto por distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com levotiroxina. 2014. 97 f. 2014. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, **Universidade Federal da Bahia**, Salvador, 2014.

RESUMO

Introdução: Os Hormônios Tireoidianos (HT) têm papel importante no desenvolvimento da audição. A deficiência congênita dos HTs pode afetar o desenvolvimento do sistema auditivo, sendo um fator de risco para deficiência auditiva. Os estudos que relacionam a função coclear com o hipotireoidismo congênito são escassos. A maioria dos estudos utiliza métodos de avaliação básica da audição, que não tem sensibilidade para detectar as alterações sutis da audição que podem ocorrer no Hipotireoidismo Congênito (HC). O teste das Emissões Otoacústicas (EOA) pode fornecer informações a respeito da função coclear com acurácia indisponíveis nos demais métodos de avaliação auditiva, detectando lesões subclínicas, antes de serem percebidas em uma avaliação padrão da audição. **Objetivo:** Avaliar a função coclear através das Emissões Otoacústicas produto de distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com levotiroxina. **Material e Métodos:** Estudo exploratório, de caráter descritivo seccional, com amostra de conveniência, composta por pacientes com HC em tratamento com levotiroxina com idade \geq cinco anos. Pacientes com TSH (hormônio tireoestimulante) anormal em uma ou mais consultas foram classificados como hipertratamento ($TSH \leq 5 \mu\text{UI/mL}$) e hipotratamento ($TSH \geq 15 \mu\text{UI/mL}$). Como instrumento de pesquisa utilizou-se a audiometria tonal e vocal, imitanciometria e Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD). A análise estatística utilizou o *software* estatístico R (R Development Core Team, 2014). As variáveis contínuas foram descritas como média, desvio padrão e mediana. O teste de Spearman avaliou as correlações entre as variáveis. **Resultados:** Foram estudados 50 pacientes. A amostra teve predominância feminina (60%), média de idade e tempo de tratamento de 8,4 anos ($\pm 3,1$). A idade de diagnóstico do HC variou de 12 a 172 dias. A média de idade para a realização do rastreamento foi de 10,5 dias ($\pm 7,2$). Na ultrassonografia, 76% possuíam tireoide na posição tópica sendo a disormonogênese a forma etiológica mais frequente. No seguimento hormonal, analisando o tempo compreendido entre o diagnóstico e a idade atual dos pacientes, verificou-se que 98% dos pacientes apresentaram ao menos um episódio de irregularidade nos níveis séricos do T4 livre, 87,8% tiveram valores de TSH suprimido e 51% $TSH > 15 \mu\text{UI/mL}$. Não foram encontradas alterações auditivas na avaliação básica da audição. No estudo das EOAPDs evidenciou-se presença dos registros em todas as frequências bilateralmente. No teste de correlação de Spearman, verificou-se correlação pequena com os valores de amplitude das EOAPDs de algumas frequências, em especial às médias e altas, e a variável tempo de doença, idade diagnóstico, episódios de níveis séricos irregulares do T4 livre e TSH, especial na condição de hipotratamento, cuja correlação foi negativa. **Conclusão:** A análise dos resultados sugere correlação entre os níveis de amplitude das Emissões Otoacústicas produto por distorção e determinadas condições clínicas dos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo congênito mesmo em tratamento de reposição hormonal. Esses achados sugerem que essas crianças são propícias a patologias na orelha interna, estando vulneráveis à presbiacusia metabólica precocemente, se medidas preventivas não forem adotadas.

Palavras-chave: Hipotireoidismo Congênito. Perda auditiva. Triagem Neonatal.

ANDRADE, CAIO LEÔNIDAS. Study of distortion product otoacoustic emission in individuals with congenital hypothyroidism treated with levothyroxine. 2014. 97 f. 2014. Dissertation, (Masters in Interactive Processes of Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, **Federal University of Bahia**, Salvador, 2014.

ABSTRACT

Introduction: The thyroid hormones (TH) plays an important role in the development of hearing. The congenital deficiency of TH can affect the development of the auditory system, being a risk factor for hearing loss. The studies that relate the cochlear function with congenital hypothyroidism (CH) are scarce. The majority of studies used methods of basic assessment of hearing that do not have sensitivity to detect the subtle changes of the hearing which may occur in CH. The otoacoustic emissions (OAE) can provide information regarding the cochlear function with accuracy unavailable in other methods of hearing evaluation, detecting subclinical lesions, before being perceived in a standard assessment of hearing.

Objectives: To evaluate cochlear function through the distortion-product otoacoustic emissions in individuals with congenital hypothyroidism being treated with levothyroxine.

Methods: Exploratory, descriptive cross sectional study with a convenience sample, composed of patients with CH treated with levothyroxine aged \geq five years. Patients with abnormal TSH levels in one or more visits were classified as hypertreatment (TSH \leq 5 μ UI/mL) and hypotreatment (TSH \geq 15 μ UI/mL). The patients were evaluated by tonal and vocal audiometry, immittance audiometry and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE). Statistical analysis used the statistical software R (R Development Core Team, 2014). The continuous variables were described as mean, standard deviation and median. The Spearman rank correlation test evaluated the correlations between the variables.

Results: Fifty Patients were studied. The sample was predominantly female (60%), mean age and duration of treatment was 8.4 years (\pm 3.1). The age of diagnosis of CH ranged from 12 to 172 days. The average age for the completion of the screening was 10.5 days (\pm 7.2). Thyroid ultrasonography showed that 76% had thyroid in topical position and that dyshormonogenesis was the most common etiology. Analyzing the follow-up of the hormonal patients, it was found that 98% of patients had at least one episode of irregularity in serum levels of free T₄ and 87.8% had values of suppressed TSH and 51% TSH $>$ 15 μ UI/mL. No alterations were found in auditory basic assessment of hearing. The DPOAE showed presence of records in all frequencies bilaterally. The Spearman correlation test, correlation was found with small values of the amplitude of DPOAE some frequencies, in particular the medium and high, and the variable duration of the disease, age diagnostic, episodes of serum levels of irregular free T₄ and TSH, in special condition hypotreatment, whose correlation was negative.

Conclusion: The analysis of the results suggests correlation between the amplitude levels of distortion product otoacoustic emissions and certain clinical conditions of individuals affected by congenital hypothyroidism even in hormone replacement therapy. These findings suggest that those children are prone to pathologies in the inner ear, being prematurely vulnerable to metabolic presbycusis, if preventive measures are not adopted.

Keywords: Congenital Hypothyroidism. Hearing Loss. Neonatal Screening.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Organização estrutural do órgão espiral em mamíferos. O esquema mostra uma secção transversal do órgão espiral com: 1) Células Ciliadas Internas (CCIs); 2) Células Ciliadas Externas (CCEs); 3) Túnel interno (de Corti); 4) Membrana basilar; 5) Habénula perfurada; 6) Membrana tectória; 7) Célula falangiais internas e externas (de Deiters); 8) Justacuniculo (espaço de Nuel); 9) Célula limitantes externas (de Hensen); 10) Sulco espiral interno..... 7
- Figura 2 – Organização estrutural da célula ciliada interna no ser humano. O esquema mostra uma visão lateral e superior da composição física de uma célula ciliada interna com: 1) Núcleo; 2) Estereocílios; 3) Placa cuticular; 4) Neurônio tipo I (nervo coclear); 5) Fibra eferente lateral. 8
- Figura 3 – Organização estrutural da célula ciliada externa no ser humano. O esquema mostra uma visão lateral e superior da composição física de uma célula ciliada externa com: 1) Núcleo; 2) Estereocílios; 3) Placa cuticular; 4) Fibra eferente medial; 5) Neurônio de tipo II.. 9
- Figura 4 – Diferentes momentos da mudança de comprimento da célula ciliada externa durante a contração rápida: ânions de Cl^- ligados à proteína transmembrana prestina conduzem o alongamento do corpo celular (esquema a), por outro lado, deslocamento dessas cargas elétricas negativas para o meio intracelular, após deflexão dos estereocílios, induzindo ao encurtamento da célula (esquema b)..... 11
- Figura 5 – Fatores de transcrição responsáveis pela invaginação do primórdio tireoidiano desde o intestino primitivo anterior, da expansão das células foliculares pré-natal para a organização da tireoide..... 15
- Figura 6 – O papel de T_3 no desenvolvimento do sistema auditivo em mamíferos: a) Desenvolvimento Humano – As respostas auditivas iniciam no período fetal, terceiro trimestre, sendo a sensibilidade auditiva progressivamente ampliada no terceiro trimestre até a primeira infância. No desenvolvimento auditivo, o período T_3 -sensível ocorre principalmente durante o desenvolvimento fetal, embora alguns eventos de maturação pós-natal também podem ser observados. Durante o primeiro trimestre, o feto depende T_4 materno e, possivelmente, T_3 . O feto começa a produzir pequenas quantidades de HT em meados da gestação. Um grande aumento nos níveis de T_4 e T_3 ocorre no momento do nascimento; b) Desenvolvimento dos camundongos – O desenvolvimento do sistema auditivo é relativamente tardio no rato, sendo a sensibilidade auditiva iniciada após o nascimento em quase 2 semanas de idade. Os mais importantes períodos do desenvolvimento do sistema auditivo, em humanos e camundongos, estão representados pelas caixas amarelas sombreadas..... 19

Figura 7 – Equipamento eletrofisiológico coclear da marca <i>Vivosonic</i> , modelo <i>Integrity V500 System</i> , montado para realizar a pesquisa dos registros das emissões otoacústicas	36
Figura 8 – Tela de registro das EOAPDs no modo operacional <i>Assessment</i> com ativação do <i>DP-gram</i>	37
Figura 9 – Fluxograma da composição da amostra	41
Figura 10 – Média e Desvio Padrão (DP) dos limiares audiométricos em dB, nas frequências de 0,25 a 8kHz, na Orelha Direita (OD) e Orelha Esquerda (OE), da amostra com limiares auditivos normais.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição da etiologia do hipotireoidismo congênito na amostra do estudo (n=50).....43

Gráfico 2 – Distribuição percentual da frequência de dosagens séricas fora do ponto de corte hormônios tireoidianos no seguimento hormonal nos três primeiros anos de vida.....43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação etiológica do hipotireoidismo congênito	17
Tabela 2 – Perfil endocrinológico dos indivíduos portadores do hipotireoidismo congênito ..	42
Tabela 3 – Medianas do nível de resposta (dB NPS) e p-valores intra-orelhas obtidos para a comparação das medianas observadas nos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo congênito	45
Tabela 4 – Percentis do nível de amplitude do sinal (dB NPS) em ambas as orelhas, nas diferentes frequências testadas, nos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo congênito.....	46
Tabela 5 – Medianas da relação sinal/ruído observadas nos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo em ambas as orelhas nas diferentes frequências	46
Tabela 6 – Correlação entre as variáveis idade diagnóstica e tempo da doença com as amplitudes dos registros dos sinais das EOAPDs, por orelha, nas diferentes frequências.....	47
Tabela 7 – Correlação entre os episódios dos níveis séricos hormonais inadequados com as amplitudes dos registros dos sinais das EOAPDs, por orelha, nas diferentes frequências.....	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais diferenças entre os dois métodos de emissões otoacústicas utilizados na avaliação da função coclear atualmente	13
Quadro 2 – Relação dos estudos envolvendo hipotireoidismo e função coclear através das emissões otoacústicas	23
Quadro 3 – Classificação do timpanograma (JERGER, 1970)	35
Quadro 4 – Protocolo utilizado para análise das emissões otoacústicas produto por distorção	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2 f1-f2	Resposta obtida das emissões otoacústicas produto por distorção
AD	Autossômico Dominante
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AR	Autossômico Recessivo
ATL	Audiometria Tonal Limiar
ATP	Adenosina Trifosfato
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCE	Células Ciliadas Externas
CCI	Células Ciliadas Internas
CEMED	Centro Médico
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
DA	Deficiência Auditiva
dB	Decibel (unidade de medida de intensidade do som)
dBNA	Nível de Audição (unidade de medida de intensidade do som)
dBNPS	Nível de Pressão Sonora (unidade de medida de intensidade do som)
DIO3	<i>Dpheno typein 3</i>
DIT	Diiodotirosina
DT	Disgenesia Tireoidiana
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões Otoacústicas Produto por Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas Transiêntes
F1	Tom primário 1
F2	Tom primário 2
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
<i>FOXE1</i>	<i>Forkhead Box E1</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HA	Hipotireoidismo Adquirido
HC	Hipotireoidismo Congênito
HCT	Hipotireoidismo Congênito Transitório

HT	Hormônio Tireoidiano
Hz	Hertz (unidade de medida de frequência)
I-/Na+	Bomba de Iodo/Sódio
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento da Fala
kHz	Kilohertz (unidade de medida de frequência)
L1	Intensidade do tom primário 1
L2	Intensidade do tom primário 2
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
L-T ₄	Levotiroxina Sódica
MAE	Meato Acústico Externo
MB	Membrana Basilar
MIT	Monoiodotirosinas
MT	Membrana Timpânica
NIS	Simporte Iodo e Sódio
<i>NKX2.1</i>	<i>Homeobox Protein Nkx-2.1</i>
NUPEC	Núcleo de Pesquisa Científica
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
<i>PAX-8</i>	<i>Paired Box Gene 8</i>
PD	Sinal do produto distorção
PEATE	Potencial Auditivo Evocado do Tronco Encefálico
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PRODOC	Programa de apoio a pesquisadores emergentes da UFBA
RHT	Resistência ao Hormônio Tireoidiano
RN	Recém-Nascido
s/r	Relação sinal/ruído das emissões otoacústicas
SNC	Sistema Nervoso Central
SRTN	Serviço de Referência de Triagem Auditiva
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tetraiodotironina ou Tiroxina
TBG	Albumina de Transporte
TBPA	Pré-albumina de Transporte
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG	Tireoglobulina
TPO	Tireoperoxidase
<i>TR</i>	Receptor do Hormônio Tireoidiano
<i>TRHA</i>	Receptor do Hormônio Tireoidiano α
<i>TRHB</i>	Receptor do Hormônio Tireoidiano β
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
<i>TSHr</i>	Receptor do Hormônio Estimulante da Tireoide
TTR	Transtiretina de Transporte
UFBA	Universidade Federal da Bahia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
2.1	FUNÇÃO AUDITIVA.....	6
2.1.1	Cóclea	6
2.1.1.1	<i>Células Ciliadas Internas</i>	7
2.1.1.2	<i>Células Ciliadas Externas</i>	8
2.1.1.2.1	Bioeletromotilidade das Células Ciliadas Externas.....	10
2.2	INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO COCLEAR.....	12
2.2.1	Emissões otoacústicas	12
2.3	FUNÇÃO TIREOIDIANA.....	14
2.3.1	Embriologia da glândula tireoide	14
2.3.2	Fisiologia da glândula tireoide	15
2.4	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	17
2.5	O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO E A FUNÇÃO COCLEAR.....	18
3	REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1	EMISSÕES OTOACÚSTICAS E O HIPOTIREOIDISMO.....	22
4	OBJETIVOS	27
4.1	OBJETIVO GERAL.....	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
5	MATERIAL E MÉTODOS	28
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	28
5.2	POPULAÇÃO.....	28
5.3	AMOSTRA.....	28
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	29
5.6	RISCOS DA PESQUISA.....	29
5.7	BENEFÍCIOS DA PESQUISA.....	29

5.8	COLETA DE DADOS.....	30
5.8.1	Revisão dos prontuários	30
5.8.2	Questionário estruturado	32
5.8.3	Avaliação audiológica	32
5.8.3.1	<i>Meatoscopia</i>	33
5.8.3.2	<i>Audiometria tonal liminar</i>	33
5.8.3.3	<i>Audiometria vocal</i>	34
5.8.3.4	<i>Imitânciometria</i>	35
5.8.3.5	<i>Emissões otoacústicas produto por distorção</i>	36
5.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
5.10	ASPECTOS ÉTICOS.....	39
5.11	FONTE DE FINANCIAMENTO	40
6	RESULTADOS	41
6.1	DADOS DEMOGRÁFICOS	41
6.2	DADOS ENDOCRINOLÓGICOS	42
6.3	DADOS AUDIOLÓGICOS.....	44
7	DISCUSSÃO	49
8	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	69
	APÊNDICE B – Protocolo para coleta de dados em prontuário físico e/ou digital	71
	APÊNDICE C – Triagem: fatores de risco à deficiência auditiva	72
	APÊNDICE D – Valores da correlação de <i>spearman</i> entre as variáveis clínicas do hipotireoidismo congênito e as frequências específicas das EOAPDs	87
	APÊNDICE E – Protocolo dos resultados dos exames eletrofisiológicos da audição	74
	ANEXO A – Protocolo para avaliação audiológica	75
	ANEXO B – Lista de palavras tri e polissílabas	76
	ANEXO C – Lista de palavras mono e dissílabas	77
	ANEXO D – Parecer do núcleo de pesquisa científica/NUPEC-APAE, Salvador	78
	ANEXO E – Submissão ao comitê de ética	79

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da função auditiva é dependente da presença de níveis adequados dos Hormônios Tireoidianos (HT) (SOHMER; FREEMAN, 1996). A síntese de muitas proteínas e enzimas está condicionada à função da glândula tireoide, necessária para a formação de estruturas da orelha interna e o correto desempenho da função auditiva (UZIEL; MAROT; RABIE, 1985). A deficiência dos HTs pode causar alterações severas no desenvolvimento do sistema auditivo (KNIPPER et al., 2000).

Portanto, os HTs desempenham um importante papel no desenvolvimento da audição. Situações de redução ou ausência dos HTs estão frequentemente associados à perda auditiva (MAHIN HASHEMIPOUR et al., 2012). A incidência da Deficiência Auditiva (DA) em indivíduos com Hipotireoidismo Congênito (HC) ainda é incerta, podendo afetar 20% dos portadores (DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983; FRANÇOIS et al., 1994; ROVET et al., 1996), ocorrendo isoladamente ou associada à vertigem e ao zumbido (KNOBEL; NOGUEIRA; MEDEIROS-NETO, 2001).

Contudo, a maioria das investigações audiológicas em indivíduos com HC utiliza audiometria tonal, técnica padrão, que não tem sensibilidade suficiente para determinar o sítio da lesão nas estruturas sensoriais periféricas da audição. Nesse sentido, investigações audiológicas através das Emissões Otoacústicas (EOAs) podem contribuir na determinação de transtornos auditivos subclínicos e na localização topográfica da lesão coclear (LONSBURY-MARTIN; MARTIN; TELICHI, 2001; PSALTAKOS et al., 2013; WEICH, TOCHETTO; SELIGMAN, 2014).

O funcionamento inadequado das Células Ciliadas Externas (CCEs), amplificadores cocleares, é, provavelmente, o fator mais crítico que explica a deterioração das emissões otoacústicas nos quadros de hipofunção da glândula tireoidiana (PSALTAKOS et al., 2013). Esse dado é corroborado por vários achados em modelo animal, tais como a elevação dos limiares ou ausência das emissões otoacústicas produto de distorção (KNIPPER et al., 2000).

Portanto, a hipótese levantada nesse estudo foi de que os indivíduos afetados pelo HC e em tratamento de reposição hormonal com levotiroxina, ainda que na presença de limiares auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade, poderiam apresentar alterações

subclínicas da função coclear, decorrentes da ausência da ação hormonal durante períodos precoces e cruciais à morfogênese. Outra hipótese preliminar seria a existência de associação das anormalidades das EOAs com a função tireoidiana inadequada durante os primeiros anos de vida, tal como outras variáveis relacionadas ao tratamento do quadro de hipotireoidismo.

Face ao exposto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a função coclear através das Emissões Otoacústicas Produto por Distorção (EOAPD) em indivíduos portadores de HC e correlacionar os valores das amplitudes do sinal de registo das EOAPDs com as variáveis referentes à etiologia do HC, níveis séricos dos HTs durante o teste de diagnóstico da doença e no dia da avaliação audiológica, bem como idade do teste diagnóstico do HC, tempo de tratamento e o seguimento hormonal.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 FUNÇÃO AUDITIVA

Anatomicamente, o sistema auditivo pode ser dividido em porção periférica e central, sendo esta constituída por vias aferentes e eferentes. A porção periférica encontra-se dividida em três partes, orelha externa, orelha média e orelha interna, sendo que a estrutura transdutora de energia mecânica (sonora) em energia elétrica, o órgão espiral, situa-se na cóclea no interior da orelha interna.

2.1.1 Cóclea

A cóclea constitui o labirinto anterior da orelha interna. Trata-se de uma estrutura helicoidal composta por três “tubos” paralelos (rampa timpânica, vestibular e média) que se afinam da base para o ápice (BONALDI, 2010).

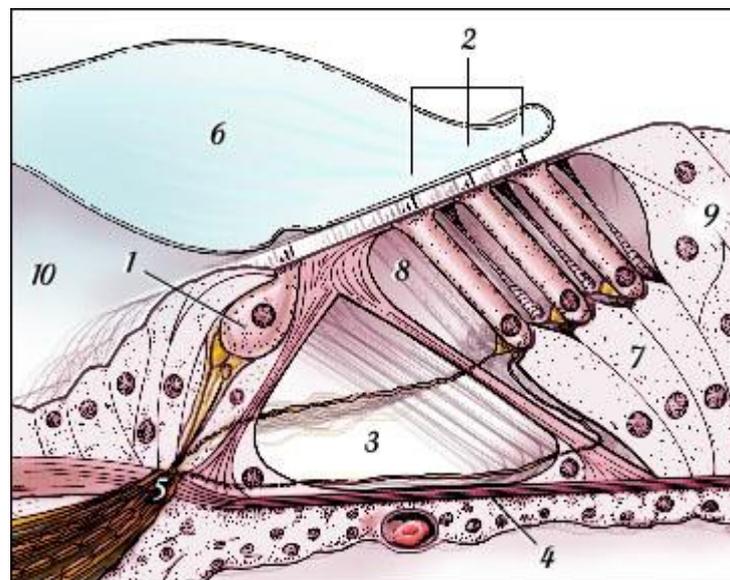
O papel da cóclea é converter as ondas sonoras complexas do ambiente em sinais neuroelétricos no nervo coclear. À capacidade da cóclea na transdução de uma vasta gama de frequências e intensidades sonoras é facilitada pelas características mecânicas de sua estrutura, juntamente com recursos biológicos que envolvem os canais iônicos ultrarrápidos, bem como os mecanismos de retroalimentação e um amplificador coclear ativo (RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003; BONALDI, 2010).

No interior da cóclea, existe a estria vascular, uma estrutura vascularizada e metabolicamente ativa, responsável pela geração do potencial endococlear e manutenção da composição iônica da endolinfa, o fluido endococlear, que banha a superfície apical das células ciliadas. As características mecânicas da membrana basilar e suas estruturas relacionadas aumentam ainda mais a seletividade de frequência no sistema auditivo (LOPES FILHO, 1994; RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003; BONALDI, 2010).

As estruturas sensoriais da audição, os audioreceptores, estão localizadas no órgão espiral o qual é formado por células epiteliais polarizadas (células ciliadas e células de suporte), uma membrana basal especializada com uma camada de matriz denominada membrana basilar, terminações nervosas e a membrana tectória. Esta última constitui-se em uma estrutura

acelular que fornece a massa de carga no topo do órgão espiral, facilitando o contato e deformação do estereocílios mais longos das CCEs (figura 1) (LOPES FILHO, 1994; MAROTA; SANTOS, 1994; ASHMORE; MAMMAN, 2001; RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003).

Figura 1 – Organização estrutural do órgão espiral em mamíferos. O esquema mostra uma secção transversal do órgão espiral com: 1) Células Ciliadas Internas (CCIs); 2) Células Ciliadas Externas (CCEs); 3) Túnel interno (de Corti); 4) Membrana basilar; 5) Habénula perfurada; 6) Membrana tectória; 7) Célula falangiais internas e externas (de Deiters); 8) Justacunículo (espaço de Nuel); 9) Célula limitantes externas (de Hensen); 10) Sulco espiral interno.



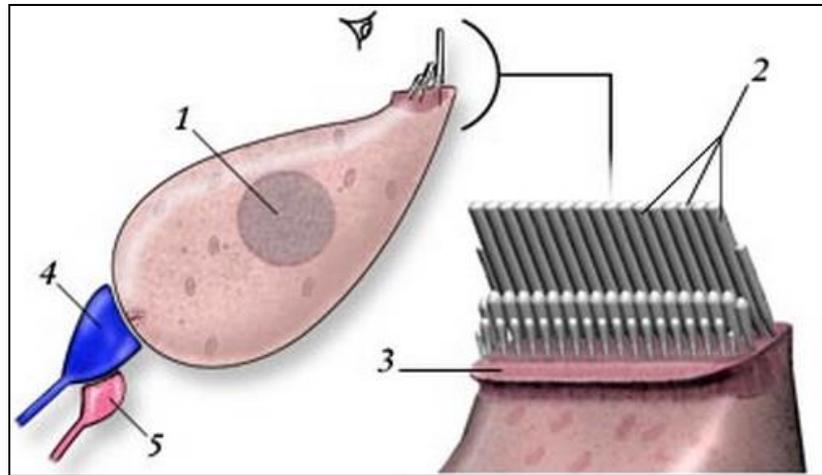
Fonte: Viagem ao mundo da audição (<http://www.cochlea.eu/po/cochlea/orgao-espiral>)

Existem dois tipos de células ciliadas, interna e externa. As Células Ciliadas Internas (CCIs) são as células sensoriais da cóclea, porque fazem sinapse diretamente para o nervo coclear. As Células Ciliadas Externas (CCEs) são usadas para melhorar o desempenho da cóclea, qualitativa (maior seletividade de frequência) e quantitativa (sensibilidade aumentada) (LOPES FILHO, 1994; MAROTA; SANTOS, 1994; MARKIN; HUDSPETH, 1995; ASHMORE; MAMMAN, 2001; RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003).

2.1.1.1 Células Ciliadas Internas

As CCIs são os verdadeiros receptores auditivos. Dispostas em uma única coluna mais interna no órgão espiral (aproximadamente 3500 células), são piriformes com um núcleo centralizado e fazem sinapse com 95% dos neurônios de tipo I (figura 2) (LOPES FILHO, 1994; OLIVEIRA, 2003).

Figura 2 – Organização estrutural da célula ciliada interna no ser humano. O esquema mostra uma visão lateral e superior da composição física de uma célula ciliada interna com: 1) Núcleo; 2) Estereocílios; 3) Placa cuticular; 4) Neurônio tipo I (nervo coclear); 5) Fibra eferente lateral.



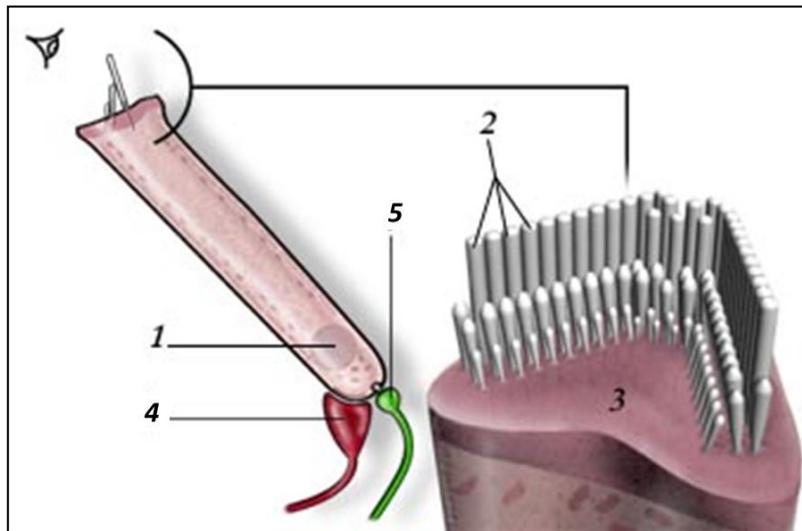
Fonte: Viagem ao mundo da audição (<http://www.cochlea.eu/po/celulas-ciliadas>)

A porção apical das CCIs, juntamente com os seus estereocílios, é banhada pela endolinfa da escala média, enquanto o domínio basolateral é banhado pela perilinf. Essas células são cercadas por células de suporte e terminais neuronais e estão posicionadas na zona arqueada da Membrana Basilar (MB), que é limitada pela lâmina óssea, tornando a MB imóvel nessa região e, por conseguinte, o corpo CCI é impedido de entrar em vibração em resposta à estimulação sonora (LOPES FILHO, 1994; RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003; OLIVEIRA, 2003).

2.1.1.2 Células Ciliadas Externas

A forma geral da CCE é cilíndrica, com uma membrana plana apical e se distribuem em três fileiras, totalizando cerca de 12 500 CCEs. O núcleo é redondo e localizado na porção basal do cilindro. O domínio apical inclui os estereocílios. O fim basal repousa sobre um "assento" especial fornecida por uma célula de Deiters (figura 3). As CCEs são inervadas, principalmente, pelas fibras eferentes, sendo conhecidas por aumentar e modular a função das CCIs (RAPHAEL et al., 1991; LOPES FILHO, 1994; RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003).

Figura 3 – Organização estrutural da célula ciliada externa no ser humano. O esquema mostra uma visão lateral e superior da composição física de uma célula ciliada externa com: 1) Núcleo; 2) Estereocílios; 3) Placa cuticular; 4) Fibra eferente medial; 5) Neurônio de tipo II.



Fonte: adaptado de: Viagem ao mundo da audição (<http://www.cochlea.eu/po/celulas-ciliadas>)

A membrana lateral destas células é banhada por um fluido do espaço de Nuel, que é contínua com a perilinfa. A célula de Deiters em que a CCE está sobreposta permite os neurônios eferentes passar por ele, alcançar o domínio basal da CCE e formar terminações nervosas. O domínio apical de cada CCE está em contato com quatro células de suporte diferentes (LOPES FILHO, 1994; RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003; OLIVEIRA, 2003).

Os estereocílios das CCEs têm uma organização molecular semelhante dos estereocílios das CCI. As CCEs apresentam organização básica dos estereocílios em três linhas paralelas (Figura 3), que formam um padrão em forma de “W”, com a ponta na face lateral da célula (LOPES FILHO, 1994; RAPHAEL et al., 1991; OLIVEIRA, 2003).

As CCEs são consideradas os efetores do mecanismo ativo da cóclea por serem capazes de provocar alterações na membrana plasmática na ausência de ATP, induzidas por estímulos sonoros de baixa intensidade a fim de amplificá-los a ponto de torná-los audíveis (RAPHAEL; ALTSCHULER, 2003).

O maior conhecimento da fisiologia coclear levou à especulação de que CCEs amplificam sinais acústicos que são posteriormente processadas pelas CCIs (RYAN; DALLOS, 1975; DALLOS; HARRIS, 1978). Descoberta de emissões otoacústicas espontâneas (KEMP, 1978)

e do efeito de supressão do sistema olivococlear medial (MOUNTAIN, 1980) ratificaram essa hipótese, posteriormente (DALLOS, 2008).

2.1.1.2.1 Bioeletromotilidade das Células Ciliadas Externas

Esse mecanismo é acionado quando a energia sonora não é suficiente (< 40 dBNPS) para movimentar diretamente as CCI. Os sons fracos provocam a movimentação dos estereocílios, abertura dos canais de potássio e despolarização das CCEs. Esta propriedade das CCEs melhora a sua capacidade de codificar de forma diferente frequências muito próximas e aumenta a sensibilidade da cóclea em cerca de 50 dB. Dessa forma, as CCEs têm um papel fundamental na função auditiva (OLIVEIRA, 2003; ASHMORE, 2008; DALLOS, 2008).

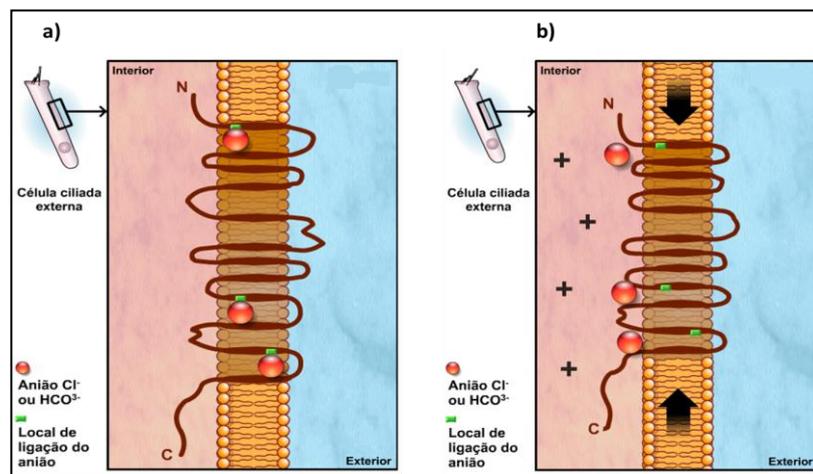
Quando há despolarização das CCEs, seu interior fica mais positivo, e a célula muda sua conformação espacial, encurtando-se. Na hiperpolarização, o quadro se inverte, o interior celular fica mais negativo, e a célula alonga-se. Essas alterações de comprimento podem chegar até a 5% do comprimento da célula, o que significa uma enorme alteração biológica, e foram aventadas como sendo a forma pela qual as CCEs alteram mecanicamente sua vizinhança no interior da cóclea (KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003; ASHMORE, 2008).

Essa mudança na conformidade da célula resulta em amplificação mecânica. Quanto mais movimentações adicionais dos estereocílios nas CCEs ocorrerem, maior despolarização e modificação do corpo celular serão provocadas, ampliando, conseqüentemente, o movimento da membrana basilar. Quando o movimento é suficiente para induzir a inclinação dos cílios das CCI, o mecanismo descrito como passivo ocorre (ASHMORE, 2008). O processo eletrobiomecânico coclear não exerce a função de receptor coclear, porém apresenta capacidade de contração rápida e lenta, funcionando como efetores cocleares ativos (VEUILLET; COLLET; DUCLAUX, 1991; CASTOR et al., 1994).

Na contração rápida, a presença de cálcio e ATP não é necessária (apesar da fisiologia geral da CCE ter, obviamente, necessidade de energia ATP dependente), podendo atingir frequências muito elevadas de até 20 kHz, sendo à base do mecanismo ativo induzido pelo deslocamento dos estereocílios e estar relacionada à função de uma proteína transmembrana denominada prestina, considerada o motor da membrana celular responsável pela contração rápida (OLIVEIRA, 2003; ASHMORE, 2008).

A despolarização das CCEs desloca ânions de Cl^- , das regiões de ligação com a prestina, para o citoplasma. O deslocamento dessas cargas elétricas induz o encurtamento da proteína e, conseqüentemente, da parede lateral da CCE. Na repolarização da CCE, os ânions de Cl^- voltam a ligar-se novamente à prestina, resultando no alongamento da célula (ASHMORE, 2008, DALLOS, 2008; ASHMORE et al., 2010) (figura 4).

Figura 4 – Diferentes momentos da mudança de comprimento da célula ciliada externa durante a contração rápida: ânions de Cl^- ligados à proteína transmembrana prestina conduzem o alongamento do corpo celular (esquema a), por outro lado, deslocamento dessas cargas elétricas negativas para o meio intracelular, após deflexão dos estereocílios, induzindo ao encurtamento da célula (esquema b).



Fonte: Adaptado de: Viagem ao mundo da audição (<http://www.cochlea.eu/po/celulas-ciliadas/celulas-ciliadas-externas/externes-physiologie>)

As propriedades mecânicas, eletrobiomecânicas ou mecanismos ativos das CCEs têm grande implicação na estimulação das CCIs para a codificação da mensagem sonora e a capacidade de discriminação de frequências (OLIVEIRA, 2003; DALLOS, 2008).

Seriam as células ciliadas externas, devido à energia mecânica liberada na contração rápida, responsáveis pelas emissões otoacústicas (OLIVEIRA, 2003).

A contração lenta das CCEs, similar à contração muscular, demanda presença de proteínas contráteis como a actina e miosina para sua efetivação, bem como reserva de cálcio (ASHMORE, 2008). As contrações lentas são moduladas pelo sistema eferente medial, que funcionaria como um modulador da tonicidade das CCEs e, conseqüentemente, regulariam as propriedades mecânicas da membrana basilar (OLIVEIRA, 2003).

2.2 INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO COCLEAR

2.2.1 Emissões otoacústicas

O advento das emissões otoacústicas acrescentou novos conhecimentos acerca do funcionamento das CCEs, revolucionando o conhecimento da fisiologia coclear e do sistema auditivo. Nesse contexto, ratificou-se que as CCEs não atuavam como receptor coclear na codificação da mensagem sonora, atribuindo-lhe a função de efetores cocleares ativos em decorrência das suas propriedades biomecânicas, capacidade de contração rápida e lenta. Portanto, as emissões otoacústicas seriam produtos da energia mecânica de fraca intensidade liberada na contração rápida das CCEs, gerada de modo espontâneo ou em resposta ao estímulo acústico que se propaga de forma reversa no MAE onde pode ser detectada (OLIVEIRA, 2003).

As EOAs têm como objetivo avaliar a funcionalidade coclear, mais especificamente as CCEs, baseado no sistema de retroalimentação biomecânico. Na avaliação audiológica, a presença das EOAs informa que o mecanismo pré-neural coclear em resposta ao estímulo sonoro está íntegro, bem como atesta ausência de componentes condutivos nas orelhas externa e média (SOUSA et al., 2010). Por outro lado, por ser uma medida fisiológica eletroacústica, as EOAs não são testes direto da audição, informando apenas sobre parte do sistema auditivo, por isso devem ser interpretadas como teste de integridade da função coclear, e não da audição (SANTO et al., 2010).

Diversos estudos têm reportado que EOAs são capazes de indicar alterações auditivas e/ou lesões cocleares subclínicas, ainda indetectáveis nas avaliações auditivas convencionais, sendo, portanto, um teste da função coclear mais sensível que a audiometria tonal liminar (AZEVEDO, 2003; BALATSOURAS et al., 2003; BALATSOURAS, 2004; KNIGHT et al., 2007; SANTOS, 2010). Em caso de perdas auditivas endocleares, as CCEs são as primeiras a apresentarem anormalidades. Quando as EOAs estão ausentes em indivíduos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, com timpanometria normal e reflexos estapedianos presentes, sugerem sempre danos no amplificador coclear (LOPES FILHO; CARLOS; REDONDO, 1995; LONSBURY-MARTIN; MARTIN; TELICHI, 2001). Dessa forma, a medida das EOAs tem se destacado como um procedimento útil na detecção de alterações auditivas, especialmente de origem coclear.

As emissões otoacústicas, quando bem detalhadas e caracterizadas, oferecem uma rica fonte de informações sobre a orelha da qual emergiram, exercendo função de indicadores diagnósticos específicos (KEMP; RYAN; BRAY, 1990).

Inúmeras são as técnicas que podem ser utilizadas para monitorar a função auditiva. As de Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT) e por Produtos de Distorção (EOAPD), atualmente, são métodos eletrofisiológicos objetivos, não invasivos, rápidos, confiáveis e de fácil aplicação (HAUSER; PROBST, 1991; SANTOS, 2010).

Quadro 1 – Principais diferenças entre os dois métodos de emissões otoacústicas utilizados na avaliação da função coclear atualmente.

EOAT	EOAPD
Estímulo utilizado é transitório e passageiro (estímulo clique)	Estímulo utilizado é a intermodulação de dois diferentes tons puros simultaneamente
Presentes em indivíduos com limiares auditivos de até 25 – 30 dBNA	Presentes em indivíduos com limiares auditivos de até 45 dBNA
Discreta latência em relação ao estímulo	
Tendência à dispersão das frequências	
Crescimento não linear da resposta	
Investiga faixas ou bandas de frequência	Investiga frequência específica
Analisa a cóclea como um todo	Analisa a cóclea em porções tonotópicas
Alta sensibilidade, baixa especificidade	Alta especificidade, baixa sensibilidade
Indicado para triagem auditiva	Indicado para diagnóstico de patologias que afetam diretamente as CCEs

Fonte: autoria própria

Em especial com relação às EOAPDs, devido à capacidade de analisar as atividades nas regiões das frequências altas, esta testagem torna-se mais sensível para detectar estágios iniciais de disfunção coclear nos casos de perdas sensorineurais que se iniciam com lesão das CCEs localizadas na região basal da cóclea (COUBE, 1997).

Além disso, sua prevalência em indivíduos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade é por volta de 100%, no entanto é possível encontrar respostas presentes em indivíduos com perda auditiva sensorineural com grau de até 45 dBNA, porém com

amplitudes reduzidas (LONSBURY-MARTIN; CUTLER; MARTIN, 1991; MENEZES et al., 2002).

2.3 FUNÇÃO TIREOIDIANA

A função da glândula tireoide é sintetizar os hormônios que aceleram o metabolismo celular. Os Hormônios Tireoidianos (HT) apresentam efeito biológico no controle do crescimento, diferenciação celular e estímulo energético (GUYTON; HALL, 2006).

2.3.1 Embriologia da glândula tireoide

O primórdio da tireoide surge logo no primeiro mês gestacional, invagina-se no assoalho da orofaringe primitiva, convertendo-se em um divertículo, deixando o conduto tireoglossos, se movimentando gradualmente em sentido caudal para dar origem a uma estrutura bilobulada a qual se diferencia no terceiro mês de gestação em estruturas tubulares, que serão preenchidas posteriormente por coloides. A partir da 29ª semana de gestação, a tireoide assume sua forma definitiva, com capacidade para sintetizar a tireoglobulina. O TSH hipofisário pode ser formado e secretado já na 10ª a 12ª semanas gestacionais, sendo que esse processo completa seu amadurecimento na síntese do TSH (THORPE-BEESTON; NICOLAIDE; FELTON, 1991; BURROW; FISHER; LARSEN, 1994).

O desenvolvimento normal da glândula tireoidiana divide-se, didaticamente, em oito estágios: especificação, formação do broto tireoidiano embrionário, migração do primórdio tireoidiano, lobulação e foliculogênese, diferenciação funcional e hormonogênese e expansão da tireoide fetal (RAMOS; NESI-FRANÇA; MACIEL, 2008).

Evidências apontam para estreita dependência da interação dos diversos fatores de transcrição, como o *FOXE1* (nomenclatura antiga *FKHL15*, *TITF-2* e *TTF2*), o *NKX2.1* (nomenclatura antiga *TITF-1* e *TTF1*) e *PAX-8*, no desenvolvimento embrionário adequado, migração, proliferação, bem como na evolução da glândula tireoidiana (PARK; CHATTERJEE, 2005), sendo o início da diferenciação da tireoide anunciada pela expressão de *TSHR*, *TPO* e *TG* (WILLIAMS; TOYN; HARACH, 1989; GROSS et al., 1991).

Na figura 5 é demonstrado o processo de interação de cada fator de transcrição, incluindo informações acerca das funções de cada proteína, nomenclatura atualizada do gene que as codifica e o fenótipo clínico das alterações relacionadas às mutações dessas proteínas, bem como o tipo de herança conhecida nessas anormalidades.

Figura 5 – Fatores de transcrição responsáveis pela invaginação do primórdio tireoidiano desde o intestino primitivo anterior, da expansão das células foliculares pré-natal para a organização da tireoide.

		Gene	Locus	Função protéica	Fenótipo Clínico	Herança
?						
	Brotamento					
Foxe1		FOXE1	9q22	Regulação da transcrição de genes envolvidos na migração do primórdio da tireoide e outros processos de desenvolvimento, bem como no controle transcricional dos genes das proteínas da tireoglobulina (TG) e da tireoperoxidase (TPO)	A agenesia da tireoide, fenda palatina e atresia coanal.	A.R.
Pax8, Nkx2.1						
	Migração					
	Sobrevivência e diferenciação	PAX8	2q13-14	Regulação da transcrição de genes envolvidos na sobrevivência, diferenciação e migração das células da tireoide	Hipoplasia e / ou ectopia da tireoide com a forma grave do hipotireoidismo congênito	A.D.
?						
	Expansão pré-natal					
?		NKX2.1	14q12-q21	Regulação da transcrição de genes envolvidos na sobrevivência, diferenciação e migração das células da tireoide, bem como regula os genes que codificam as proteínas TG, TPO e receptor do TSH.	Coreoatetose, angústia respiratória neonatal e hipoplasia da tireoide e / ou elevação do TSH	A.D.
	Formação do folículo					

Abreviaturas: A.D. - Autossômica Dominante, A. R. - Autossômica Recessiva

Fonte: Adaptado de Moreno et al. (2003)

2.3.2 Fisiologia da glândula tireoidiana

A produção dos HTs requer o desenvolvimento adequado da glândula tireoide, uma série de reações bioquímicas nas células foliculares e uma dieta suficientemente rica em iodo (KOPP, 2005). A síntese dos HTs é feita após estimulação das células foliculares pelo hormônio hipofisário estimulador da tireoide (TSH), o qual é controlado pelo fator hipotalâmico de secreção do TSH (TRH) (TROTТА, 1991).

A captação de iodo através da membrana basolateral é mediada pela proteína transportadora I/Na^+ (*NIS-Natrium iodine symporter*). Essa proteína atua como uma bomba fisiológica, carreando dois íons sódio para o interior dos folículos tireoidianos, ao passo que apenas um iodo é internalizado. Nesse processo, os íons sódio favorecem o transporte do iodo, criando um gradiente elétrico entre a parte extra e intracelular (GUYTON; HALL, 2006). O efluxo de iodo através da membrana apical das células foliculares é mediado pela pendrina que atua no transporte do iodeto para o coloide (SCOTT et al., 1999).

Na face luminal, o iodo é incorporado aos resíduos tirosil da TG, através do processo de organificação do iodo e oxidado pela enzima tireoperoxidase (TPO) na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Após o processo de organificação e já incorporadas à tireoglobulina, a tirosina formará, primeiramente, as monoiodotirosinas (MIT) e, posteriormente, as diiodotirosinas (DIT). A formação do triiodotironina (T_3) se dá pela junção de uma molécula DIT com uma molécula MIT, já o tetraiodotironina, também denominado tiroxina (T_4), é formado pelo acoplamento duas moléculas DIT. Em cada molécula de tireoglobulina (TG) é formada de três a quatro moléculas de T_4 . Normalmente, a tireoide produz e secreta mais T_4 do que T_3 , em uma relação de 15:1 na tireoglobulina normal (DUPUY et al., 1999; DE DEKEN et al., 2000; GUYTON; HALL, 2006; SETIAN, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Na presença de TSH, as células foliculares são estimuladas a captar o coloide por pinocitose. Após a digestão dos componentes coloidais dentro da célula, mediante a ação de proteases lisossomais intrafoliculares, componentes MIT e DIT e os hormônios T_3 e T_4 são liberados da tireoglobulina, sendo que T_3 e T_4 os únicos que se difundem através da base do folículo em direção aos capilares adjacentes. Enquanto o T_3 e T_4 são secretados na corrente sanguínea, o MIT e DIT são desalogenados e reciclados (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Quando os HTs entram na corrente sanguínea, ligam-se às proteínas plasmáticas: globulina (TBG), transtirretina (TTR), anteriormente chamada pré-albumina (TBPA), e albumina. A proteína TBG liga-se a 80% do T_4 e 90% do T_3 , a TTR liga-se a 15-20% do T_4 e de 1 a 5% do T_3 e a albumina transporta 5 a 10% do T_4 e 5 a 30% do T_3 . Essas proteínas exercem funções de tampões, reservatórios e distribuidores para os tecidos. Desse modo, o T_4 e T_3 são encontrados na forma livre, desligados das proteínas, no sangue em porcentagens baixas, em torno de 0,03 a 0,05% e 0,5%, em respectivo (FISHER, 1998; GUYTON; HALL, 2006; PINTO et al., 2009).

Aproximadamente 93% dos HTs metabolicamente ativos consistem de T_4 , e 7% em T_3 . Não obstante, todo T_4 será convertido em T_3 nos tecidos periféricos. Esses dois HTs têm funções qualitativamente iguais, porém divergem na velocidade e intensidade das suas ações. O T_3 atua mais rapidamente e é cerca de quatro vezes mais potente que o T_4 , mas encontra-se em menor quantidade e espaço de tempo na corrente sanguínea (GUYTON; HALL, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). Disfunções na glândula tireoidiana que ocasionem

ausência completa dos HTs geralmente ocasiona queda da taxa metabólica basal para 40% a 50% do normal e, o oposto, um excesso da secreção dos HTs pode aumentá-la em 60% a 100% (GUYTON; HALL, 2006).

2.4 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Hipotireoidismo congênito (tabela 1) é caracterizado por baixos níveis circulantes de Hormônios Tireoidianos (HT) no período neonatal. Pode ser permanente (80-90%) ou transitório (10-20%) (JAIN et al., 2008). Geralmente os casos permanentes (80-85%) são resultantes de alterações na formação da glândula tireoide durante a embriogênese (disgenesia da tiroide). Vários estudos têm associado mutações nos genes responsáveis pelo desenvolvimento de células foliculares da tiroide (ex.: *NKX2.1* e *FOXE1*, *PAX8* e *TSHR*) com casos de disgenesia tireoidiana (DT) (5%). Menos frequentemente, o hipotireoidismo congênito é determinado por defeitos na síntese de hormônios da tiroide (10 a 15%) (disormonogênese). Estes últimos são normalmente associados com bócio (COLLU, 1997; RUBIO et al., 2002; SETIAN, 2007; RAMOS; NESI-FRANCA; MACIEL, 2008; RAMOS et al., 2009; CHIAMOLERA; WONDISFORD, 2009; AGMAN; NILSSON, 2010).

TABELA 1 – Classificação etiológica do hipotireoidismo congênito.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
Permanente
- <i>Disgenesias tireoidianas</i>
Agenesia
Hipoplasia
Ectopia
Hemigenesia
- <i>Disormonogênese</i>
Insensibilidade ao TSH
Defeito na captação e transporte do iodo
Defeito na biossíntese da tireoglobulina
Defeito na organificação de iodo
Defeito de iodinação intratireoidiana
Transitório
Iatrogênica: excesso de iodo, drogas antitireoidianas
Deficiência de iodo
Imunológico: anticorpos bloqueadores
Idiopático

Fonte: autoria própria

O hipotireoidismo congênito é um dos distúrbios endócrinos mais comuns em crianças, afetando cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos no mundo, e 1:2500 nascidos vivos, no Brasil (AAP; ATA; LWPES, 2006; CARVALHO et al., 2007). Essa patologia é a principal causa de retardo mental evitável (SETIAN, 2007).

Existe uma diversidade nas manifestações clínicas, que se alteram, sobretudo, de acordo com a faixa etária. No hipotireoidismo congênito não tratado existe um acometimento profundo do crescimento somático e da diferenciação funcional do SNC, pois os hormônios da tireoide são essenciais para o desenvolvimento, o crescimento e homeostase metabólica. Na infância, o hipotireoidismo caracteriza-se por desaceleração do crescimento esquelético e retardos neuropsicomotores e de puberdade. No adulto prevalecem as manifestações metabólicas (COLLU et al., 1997; CHIAMOLERA; WONDISFORD, 2009; OLIVEIRA et al., 2010).

2.5 O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO E A FUNÇÃO COCLEAR

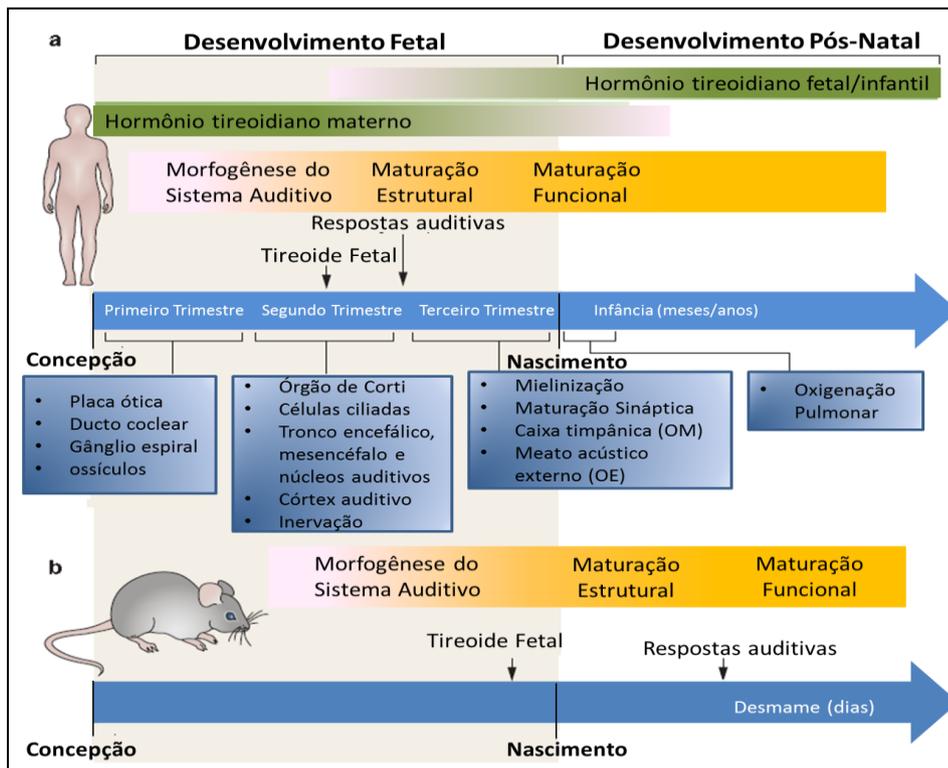
Estudos em modelo animal demonstraram que os HTs, especialmente, o T₃, atuam em diversos níveis anatômicos para promover o início da audição. Na orelha externa, o T₃ promove o aumento do pavilhão auricular e abertura do canal auditivo antes do início da função auditiva (SPRENKLE et al., 2001). Na orelha média, o T₃ contribui para a eliminação do mesênquima da caixa timpânica, permitindo que os ossículos auditivos transmitam a energia sonora livremente (MAROVITZ; BERRYHILL; PETERSON, 1968; JOHNSON et al., 2007; CORDAS et al., 2012). Na porção sensitiva (cóclea), o T₃ desempenha papel fundamental no desenvolvimento embrionário (figura 6), na estruturação e maturação de todos componentes celulares do ouvido interno (DEOL, 1968; 1973; 1976; KOHONEN et al., 1971), bem como as vias neurais que transmitem a informação acústica ao cérebro (DOW-EDWARDS et al., 1986; FRIAUF et al., 2008). Dessa forma, no hipotireoidismo congênito, a deficiência auditiva pode ter origem condutiva, cóclea, retrococlear e/ou nas vias auditivas centrais (DI LORENZO et al., 1995).

A ontogenia das vias auditivas inicia-se desde vida intrauterina, na 25^a semana gestacional, e continuam a amadurecer durante um período prolongado após o nascimento, até aproximadamente os 5 anos de idade (FRANÇOIS et al., 1993; MARTI et al., 2006). Este período prolongado de amadurecimento das vias auditivas deixam-nas vulneráveis em níveis anormais dos HTs, em especial em casos mais graves do hipotireoidismo pré-natal, bem como

na qualidade do tratamento da doença antes dos 5 anos de idade – início de tratamento, dosagem hormonal inicial, oscilação hormonal no tratamento durante seguimento (MARTI et al., 2006).

As ações celulares dos HTs, especificamente a forma mais ativa, triiodotironina (T_3) são mediadas pelo receptor do hormônio tireoidiano (TR), um fator de transcrição ligante-regulador que provoca alterações na expressão dos genes-alvo (WEINBERGER et al., 1986; SAP et al., 1986). A especificidade da ação de T_3 nas células sensitivas da cóclea é conferido em parte pela expressão diferencial de três isoformas dos genes receptores codificados pelos receptores do hormônio tireoidiano α ($THRA$) e β ($THRB$) (NG et al., 2013), e ambos são expressos na cóclea em desenvolvimento.

Figura 6 – O papel de T_3 no desenvolvimento do sistema auditivo em mamíferos: a) Desenvolvimento Humano – As respostas auditivas iniciam no período fetal, terceiro trimestre, sendo a sensibilidade auditiva progressivamente ampliada no terceiro trimestre até a primeira infância. No desenvolvimento auditivo, o período T_3 -sensível ocorre principalmente durante o desenvolvimento fetal, embora alguns eventos de maturação pós-natal também podem ser observados. Durante o primeiro trimestre, o feto depende T_4 materno e, possivelmente, T_3 . O feto começa a produzir pequenas quantidades de HT em meados da gestação. Um grande aumento nos níveis de T_4 e T_3 ocorre no momento do nascimento; b) Desenvolvimento dos camundongos – O desenvolvimento do sistema auditivo é relativamente tardio no rato, sendo a sensibilidade auditiva iniciada após o nascimento em quase 2 semanas de idade. Os mais importantes períodos do desenvolvimento do sistema auditivo, em humanos e camundongos, estão representados pelas caixas amarelas sombreadas.



Fonte: Adaptado de NG et al. (2013)

O gene *THRB* é expresso no órgão espiral, que contém as células pilosas sensitivas, sendo proeminentemente nos maiores cumes epiteliais. *THRA* é mais amplamente expresso em toda a cóclea (BRADLEY; TOWLE; YOUNG, 1994; LAUTERMAN; TEN CATE, 1997; KNIPPER et al., 1998). Esse padrão de expressão desses genes sugere que a cóclea é um sítio de ação direta dos HTs, o que explica muitos achados de anormalidades morfológicas no órgão espiral em roedores com hipotireoidismo induzido (DEOL, 1973, 1976; UZIEL et al., 1981; O'MALLEY; TURNER, 1995).

Embora os mecanismos moleculares dos HTs que promovam o desenvolvimento da função auditiva sejam parcialmente compreendidos, duas características importantes da ação do T₃ na audição são evidentes: 1) a dependência temporal da cóclea da ação dos HTs; 2) a diversidade de tipos celulares estimulados pelo T₃ no órgão espiral (DEOL, 1973; UZIEL; MAROT; RABIE, 1985). Nesse sentido, os HTs estão intrinsecamente envolvidos nos processos de diferenciação e inervação das células ciliadas e das células de sustentação da cóclea, na remodelação e manutenção dos cumes epiteliais, na expressão equilibrada e montagem dos componentes da membrana tectória, bem como na criação e geração dos potenciais endococleares, os quais são necessários para a transdução dos processos eletromecânicos das Células Ciliadas Externas (NG et al., 2013).

Um atraso do fornecimento dos HTs, antes do início do desenvolvimento da função auditiva, resulta em defeitos permanentes no mecanismo ativo da cóclea (KNIPPER et al., 2000), podendo também levar à redução permanente dos níveis de proteína *β-tectorin* na membrana tectória, fator associado à constituição de anormalidade estrutural da membrana tectória e prejuízos à função coclear (KNIPPER et al., 2000).

As CCEs são altamente sensíveis aos níveis séricos dos HTs (KNIPPER et al., 2000). Em situações de deficiência desses hormônios no início da função auditiva, as CCEs são pobremente diferenciadas das demais células da cóclea, apresentando citoplasma com escassez de organelas citoplasmáticas, como os ribossomos, retículo endoplasmático e mitocôndrias (UZIEL, 1983). Além disso, verifica-se formação insuficiente e alterações na estabilidade dos microtúbulos, com aumento da expressão actina filamentosa, o que eleva a rigidez e diminui a massa da membrana celular, afetando diretamente o processo de amplificação coclear (SZARAMA et al., 2013).

A expressão do gene *SLC26a5*, que codifica a proteína prestina, considerada o motor das CCEs no processo de amplificação coclear (ZHENG et al., 2000), encontra-se reduzida. A prestina mostra-se imatura e com distribuição reduzida em condições de hipotireoidismo (WEBER et al., 2002). Do mesmo modo, a expressão do gene codificador dos canais de K^+ , *KCNQ4*, responsáveis pela formação do potencial endolinfático, também estão significativamente reduzidos nessas condições (WINTER et al., 2006).

Essas mudanças são acompanhadas de numerosos dendritos aferentes anormais e atraso marcante do crescimento nos terminais eferentes abaixo das CCEs (UZIEL; MAROT; RABIE, 1983).

Embora ainda incerta, especula-se que a frequência dos transtornos auditivos no HC seja aproximadamente cem vezes maior quando comparado a uma população eutireoidiana, nos quais a ocorrência gira em torno de um indivíduo para cada mil nascimentos (DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983). O risco de DA é aumentado devido à ausência dos HTs ocorrer em períodos importantes para o desenvolvimento das estruturas do sistema auditivo (ROVET et al., 1996).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EMISSÕES OTOACÚSTICAS E O HIPOTIREOIDISMO

A investigação da função coclear nos portadores de distúrbios metabólicos está indicada (SANTOS, 2010), uma vez que os tecidos que compõem o sistema auditivo são extremamente sensíveis a essas alterações (MARCHIORI; GIBRIN, 2003). A cóclea, devido a sua intensa atividade e pequena reserva energética, é uma das estruturas potencialmente afetadas (AZEVEDO, 2003).

No hipotireoidismo congênito, a deficiência dos HTs induz a uma série de alterações estruturais no sistema auditivo, em especial na porção sensitiva da estrutura periférica, alterando a micromecânica coclear (CANTOS et al., 2000) e os mecanismos passivos e ativos cocleares (SONG; MCGEE; WALSH, 2008).

As EOAs podem ser usadas a fim de fornecer informações sobre a função coclear com acurácia indisponíveis nos demais métodos de avaliação auditiva (PARAZZINI et al., 2002).

Até o momento, estudos brasileiros envolvendo a avaliação da função auditiva são escassos, sendo grande parte deles voltados para o hipotireoidismo adquirido (SANTOS et al., 2010). Os demais estudos internacionais (FRANÇOIS et al., 1993; BRUCKER – DAVIS et al., 1996; MRA; WAX, 1999; et al., 2002; KHECHINASCHVILIEt al., 2007; MAHIN HASHEMIPOUR et al., 2012; PSALTAKOS et al., 2013) também são poucos, com amostras reduzidas e delineamento de estudo do tipo transversal.

Mais escassos ainda são os estudos focados na avaliação da função coclear (MRA; WAX, 1999; PARAZZINI et al., 2002), especialmente na forma congênita do hipotireoidismo (FRANÇOIS et al., 1993; PARAZZINI et al., 2002; MAHIN HASHEMIPOUR et al., 2012). Esses estudos apresentam resultados muitas vezes conflitantes e não homogêneos, o que deixa questionamentos sobre a importância do HT no desenvolvimento e manutenção da audição (Quadro 2).

Quadro 2 – Relação dos estudos envolvendo hipotireoidismo e função coclear através das emissões otoacústicas.

Autor/data	Local	Amostra	Hipo	EOA	Objetivo	Conclusão
François et al., (1993)	França	GE: 11 crianças com HC antes e depois da L-T ₄ . GC: 12 crianças sem HC	HC	Não específica	Avaliação audiológica	Sugere que normalmente as CCEs estão normais em contrastes com os estudos realizados em animais.
Brucker – Davis et al. (1996)	Estados Unidos	GE: 80 indivíduos RHT+ GC: 50 indivíduos RHT	RHT	Não específica	Avaliação audiológica	Expressiva anormalidade das EOAs no GE sugerindo acometimento na função coclear.
Mra e Wax, (1999)	Estados Unidos	GE: 10 indivíduos com hipotireoidismo de causas adquiridas variadas	HA	EOAPD	Avaliação da função coclear	Ausência de efeitos deletérios à audição após períodos de privação do HT.
Parazzini et al. (2002)	Itália	GE: 29 RN com HC antes L-T ₄ GC: 68 RN sem HC	HC	EOAT	Avaliação da função coclear	T ₄ durante a fase de maturação da cóclea não influencia a atividade biológica normal das CCEs.
Khechinashvili et al. (2007)	Georgia	50 pacientes com hipotireoidismo	-	EOAT	Avaliação audiológica	Distúrbios auditivos periféricos são frequentes nas disfunções tireoidianas.
Santos et al. (2010)	Brasil	GE: 30 mulheres com HA GC: 30 indivíduos sem HA	HA	EOAT	Avaliação audiológica	Função coclear parece estar mais comprometida no GE quando comparada ao GC.
Mahin Hashemipour et al. (2012)	Irã	GE: 94 RN com HC GC: 450 sem HC	HC	Não específica	Avaliação audiológica	Não especificou os achados com EOA.
Psaltakos. et al. (2013)	Grécia	GE: 52 submetidos à tireoidectomia total. GC: 52 sem tireoidectomia	HA	EOAT	Avaliação audiológica	Ausência ou anormalidade dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos influencia na função coclear

Abreviatura: HA – Hipotireoidismo Adquirido, HC – Hipotireoidismo Congênito, RHT – Resistência ao Hormônio Tireoidiano, GE – Grupo Experimental, GC – Grupo Controle, RN – Recém-Nascido, L-T₄ – Levotiroxina, EOA – Emissões Otoacústicas.
Não específica – Técnica de EOA não especificada no estudo.

Fonte: autoria própria

Embora alguns estudos demonstrem ausência nos registros das EOAs nos casos de hipofunção tireoidiana, especialmente nos casos adquiridos refletindo o impacto negativo da disfunção tireoidiana sobre as atividades bioeletromecânicas da cóclea (BRUCKER–DAVIS et al., 1996; KHECHINASCHVILI et al., 2007; SANTOS et al., 2010; PSALTAKOS et al., 2013); outros autores (FRANÇOES et al., 1993; PARAZZINI et al., 2002) discordam, relatando que o hipotireoidismo não interfere na função coclear, uma vez que as EOAs estariam presentes nessa população, porém a análise das amplitudes do sinal de registro das EOAs não foram consideradas.

A maioria dos estudos com emissões otoacústicas está centrada nos casos de hipotireoidismo adquirido (FRANÇOIS et al., 1993; BRUCKER – DAVIS et al., 1996; MRA; WAX, 1999; SANTOS et al., 2010; PSALTAKOS et al., 2013). Nesse grupo, a prevalência da DA é bastante variável (30-80%) e as alterações na função coclear dependente de vários fatores associados. Essa disfunção é, usualmente, reversível após a reposição hormonal (BRUCKER-DAVIS et al., 1996), porém seus achados servem para alertar sobre o efeito dos HTs na função auditiva.

Uma questão fundamental é entender os efeitos deletérios da deficiência dos HTs nos períodos críticos do desenvolvimento, uma vez que, no feto e no recém-nascido (RN), os HTs têm ação crucial na formação e maturação do SNC (AAP; ATA; LWPE, 2006) e do sistema auditivo, podendo alterar o processamento do sinal acústico até o córtex, de forma irreversível, ocasionando dificuldades nas habilidades auditivas (FIGUEIREDO; LIMA; VAISMAN, 2003), que vão se manifestar em problemas de leitura, escrita, fala, na linguagem e/ou dificuldades comportamentais e sociais diferentes.

François et al. (1993) estudaram o registro das EOAs em indivíduos com HC antes e após o tratamento com a levotiroxina. Nesse estudo, as respostas das EOAs estavam presentes em ambos os grupos de HC, tal como no grupo comparação, concluindo que a funcionalidade das CCEs independe das condições metabólicas dos indivíduos. Porém, a presença das EOAs, no grupo do HC antes do tratamento com a levotiroxina, apresentava significativa redução da amplitude de resposta quando comparada aos demais grupos.

Parazzini et al. (2002) também não encontraram diferenças significativas nos registros das EOAs nos grupos de recém-nascidos com e sem HC, evidenciando que o hipotireoidismo congênito exerce pouca influência na função coclear. Porém, seus resultados também demonstraram um aumento do número de orelhas classificadas pelo equipamento de análise como “falha”, indicando suscetibilidade coclear pré-clínica, provavelmente relacionado com a hiperfunção tireoidiana.

Em contrapartida, estudos em modelo animal de HC durante a fase da maturação da cóclea são unânimes em demonstrar que a falta dos HTs leva a indução a danos nas CCEs, estruturas do órgão de espiral e, conseqüentemente, a anormalidade nas respostas das EOAPDs (LI et al., 1999; FARRELL; MCGEE; WALSH, 2000; WALSH, 2000; KNIPPER et al., 2000).

Li, Henley e O'malley (1999) investigaram a capacidade funcional do sistema das CCEs em ratos como mutação homozigótica e heterozigótica para o gene HYT, responsável pela condição de hipotireoidismo congênito em ratos, usando as EOAPDs em comparação aos ratos sem a mutação. Os achados mostraram que os limiares auditivos foram significativamente mais elevados e com amplitudes menores nos ratos homozigotos (HYT / HYT) quando comparados aos heterozigotos controles (HYT / +) e do tipo selvagem. Além disso, os achados morfológicos revelaram defeitos do ouvido interno dos animais homozigotos, incluindo distorção da membrana tectória, displasia do túnel de Corti e anormalidades distintas nas CCEs. Tais mudanças ultraestruturais podem afetar o mecanismo ativo da cóclea que produz emissões otoacústicas e, por conseguinte, a captação do sinal dessa energia reversa no meato acústico externo. Com base nesses resultados, os autores concluíram que as CCEs são mais suscetíveis aos efeitos deletérios do hipotireoidismo congênito em fases precoces do desenvolvimento.

Farrell, Mcgee e Walsh (2000) também estudaram as EOAPDs em ratos com fenótipo homozigoto e heterozigoto para o alelo HYT e concluíram que o mecanismo coclear ativo era anormal nesses animais, sendo os ratos homozigotos com alterações significativamente mais visíveis. Estes resultados são consistentes com a ideia de que o mecanismo ativo da cóclea está ausente ou insuficiente, e o ganho do amplificador coclear é diminuído nesses em animais.

Walsh et al. (2000) encontraram resultados idênticos em um estudo similar com ratos com mutação no gene *HYT* a fim de determinar as contribuições relacionadas aos defeitos sensoriais nesses animais. As EOAPDs estavam ausentes nos animais com mutação (*HYT/HYT*), sugerindo que o ganho de o amplificador coclear é diminuído nos animais homozigóticos.

Knipper et al. (2000) compartilham dos mesmos achados ao analisarem ratos que foram submetidos a supressão dos HTs na fase embrionária com os sinais das EOAPDs. No período pós-natal foi observado ausência dos sinais de respostas das EOAPDs, revelando que a fisiologia da cóclea ativa é dependente dos HTs, sendo seus mecanismos permanentemente perdidos após um período de indução da ausência dos HTs, entre a fase embrionária e oitava semana pós-natal. Para os autores, o comprometimento observado nas EOAPDs pode ser devido ao dano nos processos mecânicos de transdução elétrica ou eletromecânico relacionados ao potencial endolinfático, uma das forças motrizes para eletromotilidade das CCEs.

Tendo em vista as informações acima, a escassez e contradições dos estudos avaliando os efeitos do hipotireoidismo congênito na função auditiva em humanos, o presente estudo teve por objetivo avaliar a função coclear através das EOAPDs em indivíduos afetados pelo HC e em terapia de reposição hormonal com a levotiroxina.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a função coclear através das emissões otoacústicas produto por distorção (EOAPDs) em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com levotiroxina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar os valores das amplitudes do sinal de registo das EOAPDs com as variáveis: tempo de doença, níveis séricos dos hormônios tireoidianos nos testes diagnósticos do HC e no dia da avaliação audiológica; idade de início do tratamento e etiologia do HC, bem como os dados referentes ao controle dos hormônios tireoidianos no seguimento hormonal.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo exploratório de caráter descritivo seccional.

5.2 POPULAÇÃO

A população do estudo é constituída por 132 pacientes com HC diagnosticados e clinicamente caracterizados por um projeto maior intitulado: “Rastreo de mutações em genes implicados na ontogênese tireoidiana em pacientes com hipotireoidismo congênito”, acompanhados na Associação de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE).

5.3 AMOSTRA

A seleção da amostra foi feita por conveniência de uma serie consecutiva de pacientes com diagnóstico de HC, que compareciam regularmente, em datas pré-agendadas, para o atendimento médico, na Associação de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE).

A casuística foi constituída por 50 indivíduos com idade ≥ 05 anos, com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, com diagnóstico de Hipotireoidismo Congênito (HC) e que estavam em tratamento de reposição hormonal e sendo acompanhados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia, que funciona na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE – Salvador).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de hipotireoidismo congênito confirmado de acordo com o método do SRTN-APAE / Salvador – BA e que não apresentaram, na história clínica, indicadores de risco para a deficiência auditiva, segundo os critérios descritos pelo *Joint Committee of Infant Hearing* (2007), bem como aqueles com teste de privação a L-T₄ positivo aos três anos de idade e limiares auditivos para o tom puro de via aérea ≤ 20 dBNA e vocal dentro dos padrões de normalidade confirmados na audiometria tonal e vocal e curva timpanométrica do tipo A na

imitanciometria. Todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: possuir idade ≤ 5 anos, ser portador de síndromes, doenças neurológicas ou psiquiátricas; apresentar alteração na inspeção do meato acústico externo, ter histórico de doenças de orelha média e/ou externa, fatores de risco para deficiência auditiva, relatar doenças infecciosas atuais ou progressas envolvendo o SNC, apresentar outras doenças metabólicas, bem como qualquer outra forma de hipotireoidismo que não seja de caráter congênito; possuir audiometria com perda auditiva de qualquer tipo e grau e curva timpanométrica do tipo B ou C.

5.6 RISCOS DA PESQUISA

Este estudo possuiu risco de grau mínimo relacionado ao surgimento de sentimentos como ansiedade e esgotamento mental durante os procedimentos audiológicos. Tal risco estava relacionado, geralmente, com a durabilidade do exame, a intensidade e frequência dos estímulos acústicos utilizados no decorrer do exame. Entretanto, tais eventos foram indolores e não ofereceram danos físicos aos pacientes, uma vez que o nível do estímulo acústico utilizado apresentou valores ≤ 65 dBNPS, conforme o tipo de avaliação auditiva, intensidade que não oferece riscos à saúde auditiva. No intuito de dirimir tal risco, os pesquisadores foram treinados tecnicamente. Também foi preconizada a segurança dos armazenamentos dos dados e a proteção da confidencialidade dos mesmos, tal como a redução dos riscos em outras esferas, como: danos morais, sociais, psicológicas ou espirituais dos participantes do estudo.

5.7 BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Esta pesquisa buscou avaliar o impacto na função coclear em um dos distúrbios metabólicos mais prevalentes em recém-nascidos a fim de estabelecer diagnósticos e prognósticos precisos, proporcionando conhecimentos fidedignos sobre as caracterizações clínicas do sistema auditivo.

Os benefícios imediatos aos participantes da pesquisa foram inúmeros, pois, além dos responsáveis ficarem informados quanto à audição dos seus filhos, obtiveram importantes instruções acerca dos cuidados voltados à saúde auditiva. Nos casos de obstrução por rolha de cera, corpo estranho ou presença de curvas timpanométricas do tipo "C" e "B", os pacientes eram orientados e, quando possível, encaminhados para tratamento médico adequado, e, posteriormente, reagendados para nova avaliação audiológica.

O presente estudo também ofereceu à comunidade atendimento gratuito em Audiologia Clínica, realizando exames auditivos, desde avaliações básicas da audição, triagem auditiva neonatal até avaliação eletrofisiológica do sistema auditivo. A ação integra as atividades sociais do projeto como forma de atribuir retornos à APAE/Salvador, por ceder o espaço físico e equipamentos ao nosso projeto de pesquisa. Os atendimentos foram realizados às sextas-feiras, das 8h às 12h, no Centro Médico da própria instituição.

5.8 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados entre os meses de janeiro a setembro de 2014 com regularidade média de duas vezes por semana, durante os intervalos das consultas médicas, psicológicas e/ou com as nutricionistas.

5.8.1 Revisão dos prontuários

Os seguintes dados foram colhidos e registrados em ficha própria (Apêndice B): a) etiologia do HC; b) valores de TSH e T₄ livre no rastreamento neonatal; c) valores confirmatórios de TSH e T₄ livre iniciais; d) idade de início do tratamento com L-T₄ e dose inicial; e) evolução clínica, aderência ao tratamento; f) ultrassonografia e/ou cintilografia da tireoide; e g) frequência à consulta médica nos três primeiros anos de vida e até a idade atual.

Os pacientes com HC que cursaram com episódios de níveis séricos hormonais em desacordo do ponto de corte foram classificados na “condição de *hipertratamento*” (TSH < 0,5µUI/mL), sugerindo que usavam doses superiores às prescritas de L-T₄ ou prescrição acima do necessário, ocasionando a supressão do TSH, e na “condição de *hipotratamento*” (> 15µUI/mL), sugerindo o oposto – o ponto de corte do TSH > 15µUI/mL foi baseado no estudo da Lichtenberger-geslin et al. (2013).

A etiologia do HC foi classificada de acordo com a ultrassonografia e, quando necessário, a cintilografia da tireoide em: disgenesia (ectopia, agenesia, hemigenesia e hipoplasia) e disormonogênese.

Os valores das dosagens do TSH e T₄ livre da triagem neonatal foram obtidos retrospectivamente através de dados do prontuário físicos e/ou eletrônicos. As dosagens para TSH e T₄ livre foram realizadas a partir de sangue coletado em papel filtro pelo método de imunofluorimetria, utilizando o kit NeoMAP® TSH-T₄, equipamentos: AutoDELFLIA PERKINELMER® e LUMINEX100®, respectivamente, seguindo o protocolo da triagem neonatal do SRTN – APAE/Salvador-BA. Os valores de referência para o TSH foi $\leq 9,0$ $\mu\text{UI/ml}$ em neonatos.

Durante as consultas de rotina os pacientes tinham o sangue coletado para dosagem hormonal de TSH (valor de referência: 0 a 12 meses = 1,36 a 8,8; 1 a 6 anos = 0,85 a 6,5; 7 a 12 anos: 0,28 a 4,3 $\mu\text{UI/mL}$) e T₄ livre (valor de referência: 0 a 12 meses = 1,1 a 2,0; 1 a 6 anos = 0,9 a 1,7; 7 a 12 anos: 1,1 a 1,7 ng/dL), através do soro plasmático, sendo possível a dosagem de Tireoglobulina (TG) (valor de referência: 2,0 a 60,0 ng/mL) pelo método de eletroquimioluminescência, de acordo com o método do SRTN – APAE/Salvador-BA.

A avaliação ultrassonográfica sistematizada da tireoide foi efetuada e interpretada pelo mesmo profissional radiologista qualificado, através de transdutor eletrônico de matriz linear 9-12 MHz em aparelho GE - P5 (*General Eletrics*) ou 7-10 MHz em aparelho Mindray portátil DP-4900 (Mindray), tanto em modo B dinâmico quanto por *Power Doppler* colorido e pulsado. O paciente permanecia na posição em supino, com o pescoço estendido e em leve hiperlordose, para exposição da região cervical anterior. Foram então registrados: diâmetros longitudinal, transverso e ântero-posterior (em milímetros). Caso a tireoide não fosse visualizada em sua posição ortotópica, foi efetuada a busca sistematizada por tecido ectópico, examinando-se todo trajeto de migração da tireoide, desde a base da língua à cartilagem tireoide.

A cintilografia com pertecnetato-Tc99m ou iodo-123 foi efetuada nos pacientes confirmados para HC e com diagnóstico de agenesia tireoidiana na ultrassonografia com presença de níveis séricos de tireoglobulina. Pacientes realizaram dieta restrita em iodo 15 dias antes do exame e suspenderam a L-T₄ com 30 dias de antecedência. Estes pacientes foram classificados como:

a) captação normal em área ortotópica; b) captação reduzida em área ortotópica; c) captação em região ectópica; d) ausência de captação. Caracterização final dos subtipos de DT foi realizada individualmente para cada paciente, com base na avaliação retrospectiva dos dados laboratoriais e radiológicos e consenso entre o radiologista e endocrinologista envolvidos no estudo.

5.8.2 Questionário estruturado

A fim de incluir ou excluir o indivíduo na amostra deste estudo, após o consentimento livre e esclarecido, aplicou-se o questionário estruturado, fechado, composto por treze questões (Apêndice C) objetivas acerca dos fatores de risco para a deficiência auditiva conforme definidos pelo *Joint Comitte on Infant Hearing* (2007) as quais consistiram, basicamente, na investigação prévia e sucinta da história pregressa da saúde auditiva por meio de indagações diretas sobre: a) antecedentes familiares de perda auditiva neurossensorial hereditária (consanguinidade materna); b) infecções congênicas (rubéola, sífilis citomegalovírus, herpes e toxoplasmose); c) malformações craniofaciais, incluindo as do pavilhão auricular e do meato acústico externo; d) peso de nascimento inferior a 1.500g; e) hiperbilirrubinemia – exsanguineotransfusão, f) uso de medicação ototóxica (aminoglicosídeos, associação com diuréticos, agentes quimioterápicos); g) meningite bacteriana, apgar de zero no primeiro minuto, falha na respiração espontânea por mais de dez minutos; h) ventilação mecânica; i) síndromes; j) alcoolismo materno ou uso de drogas psicotrópicas na gestação; l) hemorragia ventricular e permanência na incubadora por mais de sete dias.

A preocupação dos pais e cuidadores quanto à audição da criança também foram investigadas, uma vez que é considerada fator de risco independente e deve ser investigada.

5.8.3 Avaliação audiológica

Todos os procedimentos audiológicos foram realizados no laboratório de Audiologia do Centro Médico (CEMED) da Associação de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE) de Salvador-Ba.

Os exames que constituíram a bateria de avaliação básica da audição ficaram sob a responsabilidade dos principais pesquisadores do projeto: o Fgo. Caio Leônidas e a Fga. Héliida Braga, os quais foram treinados tecnicamente e realizaram periódicas revisões e discussões a fim de padronizar procedimentos para minimizar e/ou dirimir divergências de análise e execução dos exames. Entretanto, a avaliação da função coclear, através das emissões otoacústicas, ficou sob a responsabilidade única e exclusiva do Fgo. Caio Leônidas, autor do presente projeto.

Antes da realização dos procedimentos, todas as instruções, independentemente do tipo de resposta solicitada, foram dadas ao paciente de forma simples, enfatizando a importância de sua atenção e esforço em responder aos menores sons perceptíveis ou manter-se quieto, em silêncio, quando necessário. O tempo médio para a realização completa da avaliação audiológica foi de 40 minutos por paciente.

5.8.3.1 Meatoscopia

Os participantes foram submetidos à inspeção do Meato Acústico Externo (MAE) através da meatoscopia a fim de descartar possíveis obstruções que pudessem impedir a realização dos exames audiométricos. O equipamento utilizado foi o otoscópio Mini 3000 (Heine®, Munique, Alemanha) acompanhado de cones descartáveis.

5.8.3.2 Audiometria tonal liminar

A audiometria tonal liminar foi realizada em cabina acusticamente tratada, através do audiômetro clínico AD 229 (Interacoustics) e o fone de supraurais TDH-39 (calibração ANSI S3.6/96: ANSI S343/92; ISSO 389/91). Pesquisaram-se as frequências de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz, numa intensidade presumivelmente audível (estimada pelo audiologista pelas informações colhidas do paciente e observação do comportamento auditivo no contato inicial), geralmente em torno dos 25 dBNA. Utilizou-se o estímulo de tom contínuo, apresentados no período de 1 a 2 segundos em pequenos intervalos irregulares de silêncio a fim de evitar o condicionamento do paciente.

Os limiares auditivos foram considerados normais quando os audiogramas representarem os limiares de via aérea e óssea ≤ 20 dBNA. Na possibilidade de uma provável perda auditiva, a

alteração audiometria poderia ser classificada quanto ao tipo e o grau, conforme Lloyd e Kaplan (1978). Quanto ao tipo, as perdas poderiam ser classificadas em: perda auditiva condutiva (limiars da via aérea superiores a 25 dB e os limiars de via óssea normais, com presença de gap aéreo-ósseo); perda auditiva mista (limiars tanto de via área quanto de via óssea superiores a 25 dB, com gap aéreo-ósseo em uma ou mais frequência) e perda auditiva sensorineural (limiars de via aérea e via óssea superiores a 25 dB, sem gap aéreo-ósseo). Quanto ao grau, as perdas auditivas foram classificadas em: leve (limiars entre 26 a 40 dB); moderada (limiars entre 41 a 70 dB); severa (limiars entre 71 a 90 dB) e profunda (limiars acima de 91 dB).

A técnica utilizada para apresentação do estímulo foi o método descendente, levando em consideração a melhor adaptação do paciente para perceber a presença do estímulo (SANTOS; RUSSO, 1986). Considerou-se como limiar a menor intensidade em que o indivíduo apresente resposta 50% das vezes. Todos os resultados referentes aos exames audiométricos foram protocolados em um instrumento adaptado pelos pesquisadores (Anexo A).

5.8.3.3 Audiometria vocal

Para determinar o nível de compreensão dos indivíduos referente à fala humana, foi realizada a audiometria vocal (logaudiometria), na qual o Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento da Fala (IPRF) foram determinados.

Para determinação do LRF, utilizou-se lista de palavras familiares de fácil reconhecimento, trissílabas e foneticamente balanceadas (Anexo B) com a finalidade de confirmar os dados obtidos por via aérea na média tritonal das frequências de 0,5; 1 e 2 kHz.

Na pesquisa do IPRF foram empregadas listas de vocábulos monossílabos e, caso fosse necessário, dissílabos e/ou trissílabos, ditadas pelo examinador e repetidas pelo paciente. A lista era composta por 50 (por categoria silábica) palavras, 25 para cada orelha, também foneticamente balanceadas e pertencentes ao vocabulário do indivíduo (SANTOS; RUSSO, 1986) (Anexo C). Desta forma, o resultado poderia variar de 0% a 100%. Para indivíduo normal foi considerada uma discriminação de 92% a 100%. Os estímulos de fala foram

apresentados por meio de fones de ouvido supra-aurais modelo TDH-49 (*Telephonics*, Huntington, EUA) em cabina acústica.

5.8.3.4 Imitânciometria

A imitânciometria foi pesquisada através do Impedanciômetro modelo AZ-7 (*Interacoustics*®, Drejervaenget, Dinamarca) e calibração atendida pelos padrões ANSI S3.39-1987, fone TDH 39, com tom de sonda de 226 Hz a 70 dB . Essa avaliação visou de verificar as condições da orelha média e funcionamento do sistema tímpano-ossicular e tuba auditiva.

Em princípio, realizaram-se as medidas de imitância acústica por meio da timpanometria com sonda de baixa frequência (226 Hz) a fim de verificar a compliância estática da Membrana Timpânica (MT) e classificá-la de acordo com seu grau de mobilidade em curvas timpanométrica do tipo: A, Ar, Ad, B e C, conforme os critérios propostos por Jerger e Jerger (1970; 1972). A presença de curvas timpanométricas do tipo "C" (disfunção de tuba auditiva) e "B" (presença de líquido na orelha média) foi utilizada como parâmetro de exclusão do estudo e encaminhamento para o médico Otorrinolaringologia.

Quadro 3 – Classificação do timpanograma (JERGER, 1970).

Tipo de Curva	Características
Tipo A	Sugere mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular.
Tipo Ad	Sugere hiper-mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular.
Tipo Ar	Sugere baixa-mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular.
Tipo B	Sugere ausência de mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular.
Tipo C	Sugere pressão de ar da orelha média desviada para pressão negativa.

Fonte: Sistema de Conselhos Federal e Regional de Fonoaudiologia (2013)

Posteriormente, foi realizada a pesquisa do reflexo acústico do músculo estapediano no modo contralateral até 110 dBNPS, nas frequências de 0,5; 1,2 e 4 kHz. Para a captação do reflexo foi utilizada uma sonda na orelha correspondente à eferência e um fone TDH-39 na orelha correspondente à aferência (FROTA, 1998).

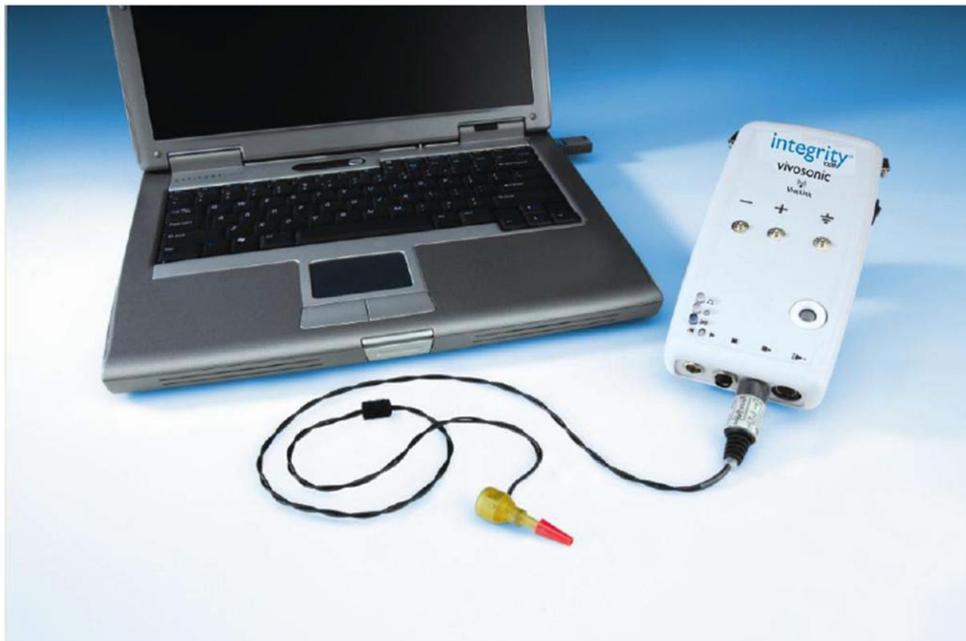
Os critérios de normalidades para o reflexo acústico foram adotados conforme determinados por Jerger (1970) o qual considera como valor de normalidade a presença de reflexos acústicos contralaterais entre 70 e 100 dBNA acima do limiar tonal. Dessa forma, reflexos

acústicos parciais, ausentes ou aumentados para uma ou mais frequências foram considerados como alterados (GELFAND, 1984).

5.8.3.5 Emissões Otoacústicas produto por distorção

Com a finalidade de investigar a função coclear, realizou-se a análise das respostas das Emissões Otoacústicas Produto por Distorção (EOAPDs) através do equipamento eletrofisiológico coclear da marca *Vivosonic*, modelo *Integrity V500 System*, sistema portátil e tecnologia *wireless* (Amplitrode®, Hannover, Germany) (figura 7).

Figura 7 – Equipamento eletrofisiológico coclear da marca *Vivosonic*, modelo *Integrity V500 System*, montado para realizar a pesquisa dos registros das emissões otoacústicas.



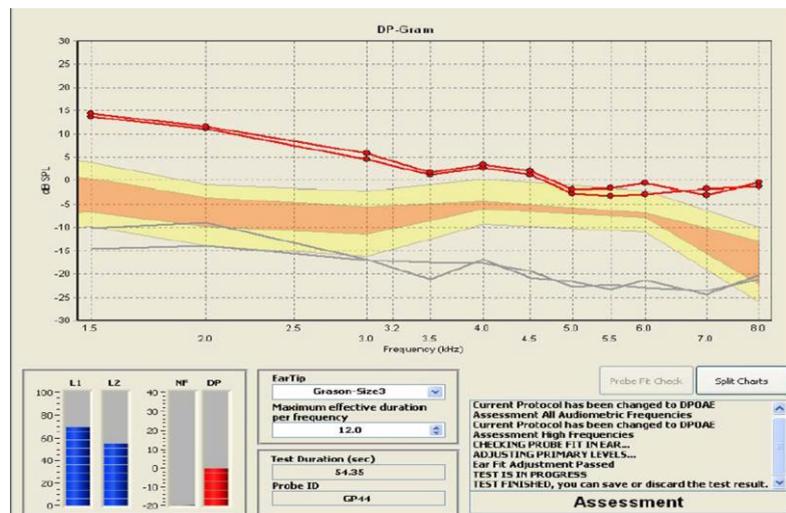
Fonte: manual integrity

Para a realização do teste, o paciente permaneceu confortavelmente sentado em uma poltrona acolchoada. Foi solicitado que o mesmo permanecesse em silêncio e que evitasse movimentos bruscos desnecessários, bem como deglutir ou bocejar excessivamente. Após a seleção e colocação das olivas adequadas, o teste foi iniciado pelo *checkfit*, que consiste na verificação da adaptação da sonda no meato acústico externo e no ajuste das características do estímulo sonoro.

A ordem de apresentação das frequências foi selecionada como decrescente, uma vez que as frequências mais altas são as de maior interesse e que a amostra do presente estudo é constituída, basicamente, por crianças, as quais, muitas vezes, são agitadas e inquietas, características que podem inviabilizar o registro das emissões nessas frequências.

A velocidade e precisão de medição das EOAPDs foram definidas no formato *Accurate*. Essa configuração produz a medição mais precisa das EOAPDs e é considerada padrão deste controle. O formato *Accurate* pode ser usado em qualquer teste, mas especialmente quando a precisão é uma prioridade, por exemplo, no monitoramento dos casos de ototoxicidade ou perda auditiva induzida por ruído, tal como para testes de diagnóstico. O modo operacional escolhido foi *Assessment*, por ser a avaliação diagnóstica com ativação do *DP-gram* (figura 8), sendo, portanto, os exames analisados através de “*DP-gram*” pela amplitude de resposta do produto de distorção em relação ao ruído de fundo.

Figura 8 – Tela de registro das EOAPDs no modo operacional *Assessment* com ativação do *DP-gram*.



Fonte: manual integrity

Para a obtenção das emissões otoacústicas foram registradas as EOAPDs, que consistem em dois tons puros (f_1 e f_2) apresentados simultaneamente com frequências sonoras muito próximas ($f_2/f_1=1,22$) utilizando níveis de pressão sonora de $L_1=65$ dBNPS e $L_2= 55$ dBNPS ($L_1>L_2$), seguindo a média geométrica de F_1 e F_2 através do gráfico da frequência pela amplitude (*DP-gram*).

O espectro de frequência compreendeu de 1, 1,5; 2, 3, 4, 6 e 8 kHz, as mesmas frequências específicas utilizadas na avaliação psicoacústica. As EOAPDs foram consideradas presentes quando a relação sinal/ruído apresenta valores ≥ 3 dBNPS na frequência mais grave (1 kHz)

$e \geq 5$ dBNPS nas frequências médias e altas (1,5; 2, 3, 4, 6 e 8 kHz), conforme preconizado por Sousa et al. (2010).

O número de execuções, ou seja, de repetições do ensaio automático, foi selecionado como 2, o que corresponderia a duas varreduras consecutivas a fim de atribuir fidelidade aos registros encontrados. Nesta pesquisa, obedeceu-se à seguinte ordem de testagem: (1) EOAPD na orelha direita – (2) EOAPD na orelha direita – (1) EOAPD na orelha esquerda – (2) EOAPD na orelha esquerda.

Para análise das amplitudes dos registros das EOAPDs, realizou uma análise estatística entre as duas execuções a fim de verificar a existência de interferência intra-sujeito, sendo encontradas variações entre algumas frequências na relação sinal/ruído e ausência de diferença estatística significativa entre os testes 1 e 2 nos sinais das emissões (PD), conforme o teste *t student*. O quadro 4 descreve resumidamente o protocolo adotado.

Quadro 4 – Protocolo utilizado para análise das emissões otoacústicas produto por distorção.

ANÁLISE DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS	
Parâmetros	Características
Tipo de EOA	EOAPD
Frequência do estímulo (Onde $F2 = 1,22 F1$)	F1 (grave) e F2 (aguda)
Frequências	1; 1,5; 2; 3; 4; 6 e 8 kHz
Intensidade do estímulo ($L1 > L2$)	L1 = 65dBNPS e L2 = 55 dBNPS
Relação Sinal/Ruído	≥ 5 dBNPS 1,5; 2, 3, 4, 6 e 8 kHz ≥ 3 dBNPS 1 kHz
Ordem da frequência	Decrescente
Formato	<i>Accurate</i>
Modo de Operação	<i>Assessment</i>
Máximo e mínimo efeito de duração por frequência	0,5 a 12,0 segundos
Estabilidade da sonda (probe)	$\geq 70\%$
Análise das amplitudes	Sinal das emissões otoacústicas (PD)

Fonte: autoria própria

As frequências abaixo de 1 kHz não foram avaliadas devido à interferência do ruído de fundo elevado, fato já relatado e estudado por outros autores.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística ocorreu através do *software* estatístico R *Development Core Team*, (Vienna, Áustria: *R Foundation for Statistical Computing*, 2014). Para a estatística descritiva, as variáveis contínuas foram descritas por média, desvio padrão, mediana, valores máximo e mínimo (dados endocrinológicos). Porém, para os dados referentes aos valores de amplitude das EOAPDs, devido à assimetria dos dados e alto desvio-padrão, todas as variáveis contínuas foram descritas por mediana e percentil superior e inferior.

Neste estudo, os percentis adotados foram 10, 25, 50 (mediana), 75 e 95 do nível de resposta a cada frequência para as duas orelhas e interpretados segundo estudo de Gorga et al. (1997).

Utilizou-se o "Teste *t de Student*" com critério de determinação de significância a fim de verificar variabilidade intra-sujeito, por orelha, sendo adotado o nível de 5 % ($p \leq 0,05$).

A correlação de *Spearman* foi empregada para se medir o grau de associação dos valores das amplitudes das emissões otoacústicas produto por distorção com as variáveis idade do teste diagnóstico para o HC, tempo de doença, etiologia do HC, dados da ultrassonografia, níveis séricos de T₄L e TSH no dia do teste diagnóstico e na avaliação auditiva, bem como com dados referentes ao seguimento hormonal.

Não foram calculadas estatísticas inferenciais, dado o plano amostral não probabilístico adotado, não sendo possível a obtenção de uma boa estimativa do erro-padrão (LUDWIG, 2005; MAXWELL; DELANEY, 2004).

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes foram incluídos ao estudo após explicação detalhada aos pais e/ou responsáveis da natureza e objetivos do estudo, bem como os procedimentos adotados, os riscos e benefícios, confiabilidade, direito de recusa e a participação deles. Munidos das informações necessárias e consentindo a inclusão no estudo, os pais e/ou responsáveis foram convidados a assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A) em duas vias, portando uma cópia do documento.

O estudo foi executado em concordância com a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), analisado e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia através do Parecer nº 534.704.

5.11 FONTE DE FINANCIAMENTO

A pesquisa foi fomentada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) com concessão de bolsa ao autor pelo período de 2013 a novembro de 2014, pelo Programa de apoio a pesquisadores emergentes da UFBA-PRODOC e o Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), através da concessão de bolsa de iniciação científica.

O presente estudo também contou com a ajuda do Programa de Apoio Regular – na modalidade de Auxílio Dissertação – Edital 005/2014, ofertada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

6 RESULTADOS

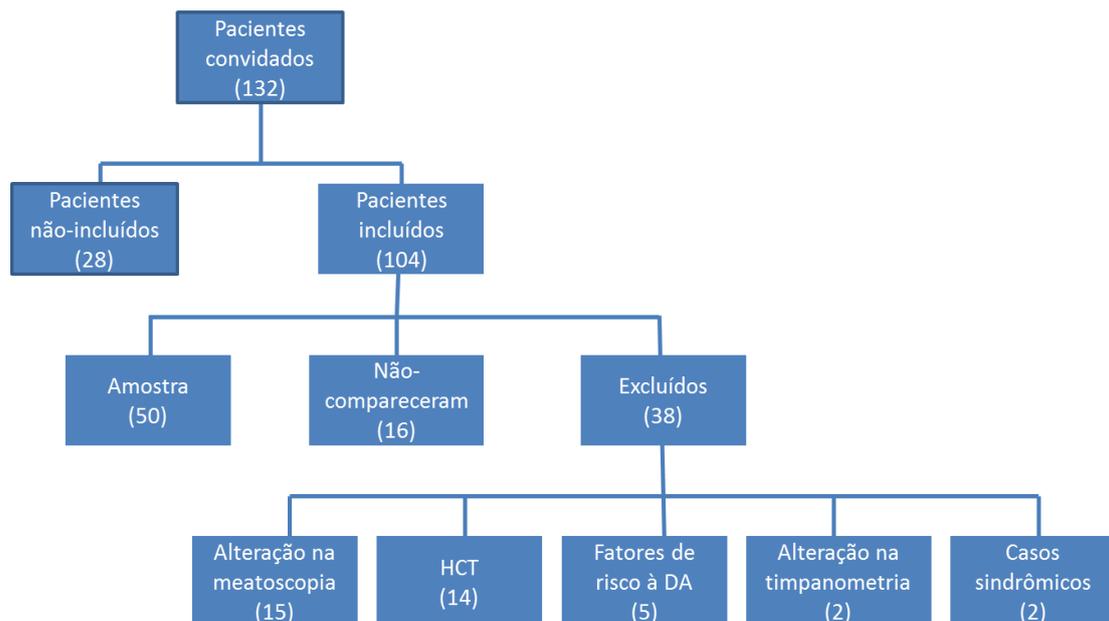
6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Foram convidados a participar do estudo 132 pacientes consecutivos que estavam agendados para consulta médica na APAE entre janeiro a setembro de 2014.

Dos pacientes convidados, 28 indivíduos não foram incluídos devido à indisponibilidade em comparecer nos dias de realização dos exames, pois eram residentes de cidades distantes. Dos pacientes que se disponibilizaram a participar do estudo, 16 não compareceram para a avaliação audiológica. Outros 15 apresentaram alterações na meatoscopia, 14 tinham Hipotireoidismo Congênito Transitório (HCT), 5 tinham um ou mais fatores de risco à DA, 2 apresentaram anormalidades na timpanometria e outros 2 eram casos síndrômicos, sendo todos excluídos.

A amostra final do estudo foi consistida por 50 crianças (100 orelhas). Desse total, 20 eram do sexo masculino e 30 do sexo feminino. A média de idade foi de 8,4 anos ($\pm 3,1$, variação: 5 a 20 anos). A figura 9 mostra a composição da amostra.

Figura 9 – Fluxograma da composição da amostra.



Fonte: autoria própria

6.2 DADOS ENDOCRINOLÓGICOS

A idade do teste no rastreio neonatal ocorreu em uma média de 10,5 ($\pm 7,2$) dias, com média de idade do início da terapia de reposição hormonal com a levotiroxina em 56,6 ($\pm 47,1$) dias. A média de idade e tempo de doença foi de 8,4 anos ($\pm 3,1$).

Os níveis séricos dos hormônios TSH e T₄L, no teste diagnóstico do HC, obtiveram médias de 79,6 μ UI/mL ($\pm 112,3$) e 1,17 ng/dL ($\pm 0,85$), respectivamente (tabela 2).

Nas investigações fenotípicas do hipotireoidismo congênito por meio da ultrassonografia, verificou-se que a posição tópica estava presente em 76% dos pacientes (gráfico 1), sendo a disormonogênese a forma etiológica mais prevalente (tabela 2).

Verificaram-se que apenas 59,5% das dosagens séricas do TSH e 52,7% e do T₄ L, no dia da realização dos exames audiológicos apresentavam níveis adequados.

No gráfico 2 são demonstrados os valores percentuais dos indivíduos que, durante o seguimento hormonal dos primeiros três anos de vida, cursaram com episódios de níveis séricos hormonais em desacordo com os padrões de normalidade.

TABELA 2 – Perfil endocrinológico dos indivíduos portadores do hipotireoidismo congênito.

PERFIL ENDOCRINOLÓGICO	(%)	MÍN/MÁX	MÉDIA (DP \pm)
TSH – Rastreio neonatal (μ UI/mL)		0,29 -563,9	98,4 \pm 153,9
TSH – Teste diagnóstico do HC (μ UI/mL)		0,75-627	79,6 \pm 112,3
TSH – Sérico atual (μ UI/mL)*		0,094-63,69	5,7 \pm 10,6
T ₄ livre – Teste diagnóstico do HC (ng/dL)		0,025-4,9	1,17 \pm 0,85
Idade – Teste de rastreio neonatal (dias)*		2-92	10,5 \pm 7,2
Idade – Início do tratamento HC (dias)		12-172	56,6 \pm 47,1
Tempo de doença (anos)		5 -20	8,4 \pm 3,1
Etiologia HC			
Disgenesia	24		
Disormonogênese	76		
Histórico familiar do HC			
Sim	20		
Não	80		

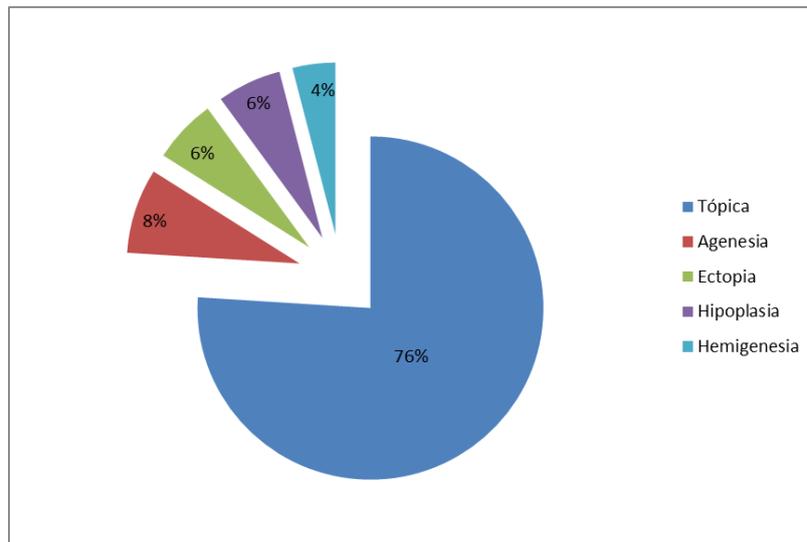
*TSH sérico – corresponde aos níveis séricos do TSH no dia dos exames audiológicos

*Teste e rastreio neonatal = teste do pezinho

*Mín/Máx – valor mínimo e máximo

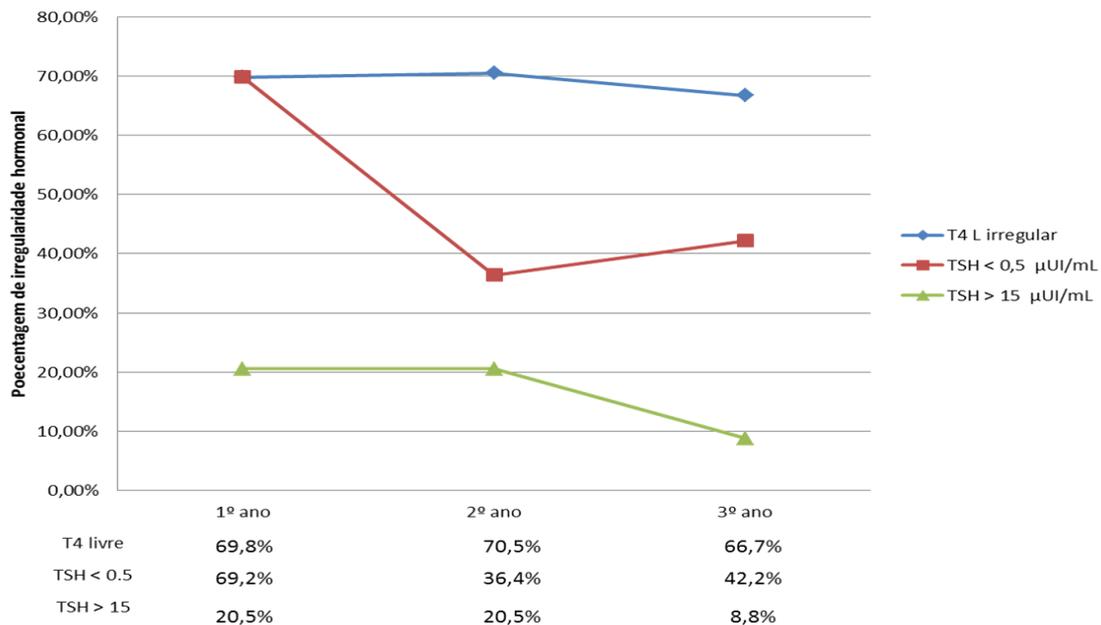
*DP – Desvio Padrão

Gráfico 1 – Distribuição da etiologia do hipotireoidismo congênito na amostra do estudo (n= 50).



Fonte: autoria própria

Gráfico 2 – Distribuição percentual da frequência de dosagens séricas fora do ponto de corte hormônios tireoidianos no seguimento hormonal nos três primeiros anos de vida.



Fonte: autoria própria

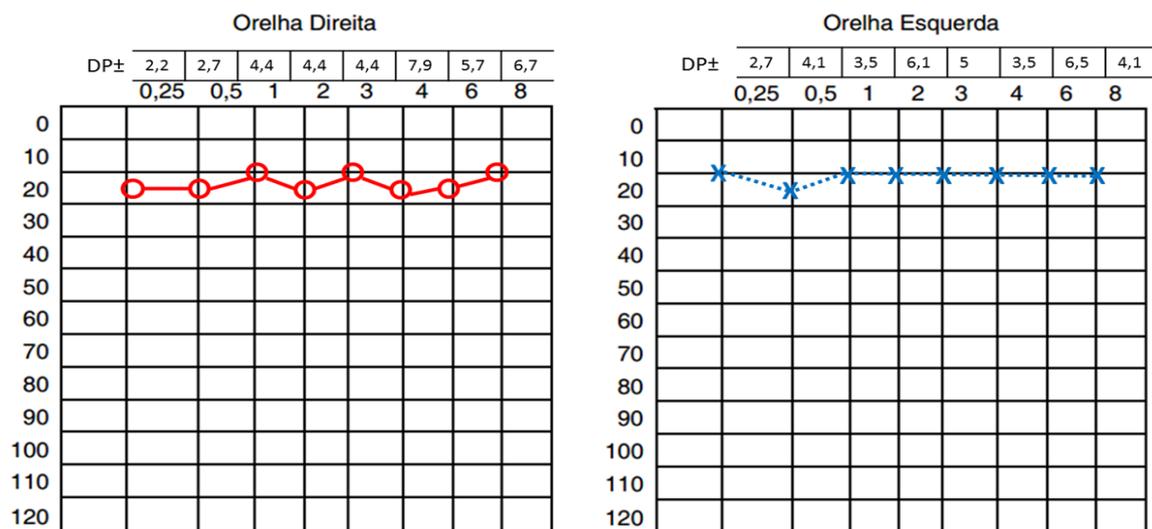
No seguimento hormonal, durante os primeiros três anos de vida, houve predomínio de níveis séricos em desacordo com os valores de corte do T₄ livre em relação ao TSH, sendo o período correspondente ao segundo ano de vida de maior predomínio (70,5%). Quando observado o histórico das dosagens do T₄ livre durante todo o tratamento, essa frequência expande-se para praticamente todos os indivíduos da amostra (98%).

A condição de hipertratamento ($<0,5 \mu\text{UI/mL}$) durante os três primeiros anos de vida mostrou-se mais frequente, em especial no primeiro ano (69,8%). É possível verificar que condições de hipertratamento foram significativas, abrangendo 87,8 % da amostra. O oposto também se faz presente, a ineficiência da redução dos níveis séricos do TSH, condição denominada hipotratamento ($>15 \mu\text{UI/mL}$), afetou mais da metade dos indivíduos da amostra (51%) durante todo acompanhamento médico, embora tenha ocorrido em menor intensidade nos três primeiros anos de vida (20,5%; 20,5% e 8,8%; respectivamente).

6.3 DADOS AUDIOLÓGICOS

A figura 10 apresenta a média dos resultados audiométricos dos participantes que apresentaram limiares dentro dos limites da normalidade. Todos os indivíduos estudados apresentaram curva timpanométrica com configuração do tipo A, denotando integridade no sistema tímpano-ossicular. Os reflexos acústicos estapedianos estavam dentro dos padrões de normalidade nas frequências analisadas em 88 % dos pacientes estudados.

Figura 10 – Média e Desvio Padrão (DP) dos limiares audiométricos em dB, nas frequências de 0,25 a 8kHz, na Orelha Direita (OD) e Orelha Esquerda (OE), da amostra com limiares auditivos normais.



Fonte: autoria própria

Todos os participantes obtiveram presença de registro das EOAPDs segundo o protocolo de análise adotado por esse estudo, sendo as condições dos níveis de ruído adequados para a captação e estudo dos sinais das EOAPDs (tabela 5).

As amplitudes dos sinais das EOAPDs são descritas na tabela 3, na qual a comparação das medianas entre ambas as orelhas é realizada nas diferentes frequências, bem como a ocorrência de concordância intra-sujeito entre elas ($p > 0,05$).

Observa-se que houve maiores amplitudes dos sinais das EOAPDs nas frequências em torno de 1,5 e 6 kHz nas quais as medianas das amplitudes foram 11,9 dB NPS e 12,2 dB NPS, respectivamente. Porém, verificaram-se também três regiões de menor amplitude concentradas nas médias e altas frequências de 2 e 4 kHz, especialmente em 3 kHz, bilateralmente.

TABELA 3 – Medianas do nível de resposta (dB NPS) e p-valores intra-orelhas obtidos para a comparação das medianas observadas nos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo congênito.

FREQUÊNCIAS (kHz)	SINAL DE REGISTRO DAS EOAPDs		p-valor
	Mediana (dBNPS)		
	Orelha Direita	Orelha Esquerda	
1	7,3	10,6	0,16
1,5	11,9	11,2	0,88
2	8,1	7,8	0,77
3	5,0	5,6	0,67
4	4,6	6,8	0,40
6	10	12,2	0,48
8	9,9	9,0	0,89

Fonte: autoria própria

Os percentis 10, 25, 50, 75 e 95 do nível da amplitude de resposta do sinal das EOAPDs por frequência para as duas orelhas, baseados no estudo de Gorga et al. (1997), são demonstrados na tabela 4.

TABELA 4 – Percentis do nível de amplitude do sinal (dB NPS) em ambas as orelhas, nas diferentes frequências testadas, nos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo congênito.

FREQUÊNCIAS (kHz)	ORELHA	SINAL DE REGISTRO DAS EOAPDs				
		Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95
1	OD	-4	3,4	7,2	13,4	18
	OE	1,6	7,1	10,6	12,7	16,7
1,5	OD	-0,1	4,1	11,9	15	20,6
	OE	2,3	6,6	11,1	15,3	19,5
2	OD	-3,5	1,1	7,7	12,4	17,1
	OE	-3,4	2,2	7,7	11,5	18,1
3	OD	-6,4	-0,2	4,8	8,7	16,2
	OE	-4,4	1,3	5,6	9,1	15,8
4	OD	-3,1	1,4	4,5	9,6	15,6
	OE	-1,7	1,2	6,4	11,7	16,6
6	OD	1,4	6,4	9,9	14,3	20,3
	OE	3,0	6,8	12,1	15,8	18,9
8	OD	-4,5	2,7	9,4	14,1	21,9
	OE	-3,4	4,2	8,5	15,7	22,2

Fonte: autoria própria

A análise descritiva dos valores das medianas da relação sinal/ruído é demonstrada na tabela 5.

TABELA 5 – Medianas da relação sinal/ruído observadas nos indivíduos afetados pelo hipotireoidismo em ambas as orelhas nas diferentes frequências.

Frequência (kHz)	Amplitudes das EOAPDs	
	s/r	
	OD	OE
1	11	15,8
1,5	19,9	20,2
2	19,7	20,5
3	19,6	20,2
4	20,4	20,5
6	21,4	22,6
8	21,7	21,6

s/r – relação sinal/ruído

OD – Orelha Direita / OE – Orelha Esquerda

Fonte: autoria própria

Os valores das medianas da relação sinal/ruído observados nas duas orelhas, nas diferentes frequências, demonstram-se maiores à medida que aumenta às frequências. Dessa forma, os valores medianos da relação sinal/ruído mostraram-se bem acima do critério estabelecido nessa pesquisa, ou seja, maiores que ≥ 5 dBNPS, especialmente nas médias e altas frequências.

O teste de *Spearman* mostrou fraca correlação positiva, em quase todas as frequências entre os níveis das amplitudes dos sinais das EOAPDs e a idade diagnóstica. Houve também correlação negativa e os níveis de amplitudes com o tempo de doença, sendo fortemente concentrada nas frequências mais altas. Entretanto, não se verificaram correlações entre as amplitudes e as demais variáveis analisadas, tais como: resultados da ultrassonografia, etiologia do hipotireoidismo congênito e os níveis séricos hormonais dosados no dia da avaliação audiológica (tabela 6).

TABELA 6 – Correlação entre as variáveis idade diagnóstica e tempo da doença com as amplitudes dos registros dos sinais das EOAPDs, por orelha, nas diferentes frequências.

Varável	TESTE DE CORRELAÇÃO DE <i>SPEARMAN</i> ENTRE AS CONDIÇÕES CLÍNICAS DO HC E AS EOAPDS													
	Orelha direita							Orelha esquerda						
	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
Idade início do tratamento	+	+	+	+		+					+			+
Tempo de doença				-	-						-	-	-	-

*(+) correlação positiva / (-) correlação negativa

Valores da correlação de *Spearman* estão expressos no Apêndice D

Fonte: autoria própria

A tabela 7 correlaciona os episódios níveis séricos hormonais inadequados com os resultados das amplitudes dos registros dos sinais das EOAPDs por frequência.

TABELA 7 – Correlação entre os episódios dos níveis séricos hormonais inadequados com as amplitudes dos registros dos sinais das EOAPDs, por orelha, nas diferentes frequências.

Dosagem dos hormônios tireoidianos	CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DO HT E AS EOAPDS													
	Orelha direita							Orelha esquerda						
	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
T4 livre		+		-	-					+				
TSH < 0,5 ⁽³⁾		+						+	+				-	-
TSH < 0,5	-						-	-						-
TSH > 15 ⁽³⁾	-	-		-							-			-
TSH > 15	-			-			-	-			-	-		-

*⁽³⁾ Episódios de níveis séricos dos HTs < 0,5 e > 15 dosados até os 3 anos de idade

(+) correlação positiva / (-) correlação negativa

Valores da correlação de *Spearman* estão expressos no Apêndice D

Fonte: autoria própria

O teste de *Spearman* mostrou baixa correlação negativa entre as distribuições das amplitudes de registro de quase todas as frequências avaliadas com os níveis séricos hormonais inadequados (fora do ponto de corte).

A condição de hipotratamento (TSH > 15 μ UI/mL) demonstrou significativas correlações negativas com as amplitudes das EOAPDs quando comparada a condição de hipertratamento (TSH < 0,5). Nos primeiros três anos de vida, essa correlação começa a ser evidenciada em algumas frequências. Entretanto, à medida que os episódios relacionados ao hipotratamento permanecem em idades acima dos três anos de vida, mais frequências vão sendo afetadas bilateralmente.

No hipertratamento, as correlações negativas entre os valores séricos do TSH e as amplitudes das EOAPDs estão centradas na faixa etária acima dos três anos de idade, embora em menor intensidade. Entretanto, observa-se que na faixa etária ≤ 3 anos de idade, o efeito da supressão do TSH exerce uma correlação positiva com as respostas das EOAPDs, especialmente nas frequências que abrangem a identificação da fala humana (1 a 2 kHz).

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, verificaram-se que todos os indivíduos apresentaram limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade na avaliação básica da audição, diferindo dos diversos estudos com hipotireoidismo, especialmente na forma congênita da doença, que relatam presença de alterações audiométricas do tipo sensorineural, bilateral, simétrica, predominantemente nas frequências altas, sendo os graus leves ou moderados prevalentes (CRIFÒ et al., 1980; DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983; FRANÇOIS et al., 1994; BELLMAN et al., 1996; BRUCKER-DAVIS et al., 1996; ROVET et al., 1996; KHECHINASCHVILI et al., 2007; LICHTENBERGER-GESLIN et al., 2013). Com menos frequência, em outros estudos, perdas auditivas do tipo condutiva, anormalidades timpanométrica e alterações no reflexo acústico do músculo estapediano também têm sido relatados (CRIFÒ et al., 1980; DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983; BRUSCHINI et al., 1984; FRANÇOIS et al., 1994; ROVET et al., 1996; BELLMAN et al., 1996; BRUCKER-DAVIS et al., 1996; KHECHINASCHVILI et al., 2007).

Essas divergências de resultados, na audiometria, podem estar relacionadas às diferentes faixas etárias estudadas; época de detecção da doença e início precoce do tratamento do HC, os quais atualmente fazem uso de maior dose de L-T₄, resultando na normalização antecipada dos níveis séricos dos HTs nos programas de rastreio; bem como o tamanho das amostras estudadas (DELADOËY et al., 2011). É válido ressaltar que a maioria dos estudos supracitados são das décadas de 80-90, período no qual os programas de rastreio neonatal não estavam, em alguns países, bem consolidados, o que poderia contribuir para os achados audiológicos da época (MAHIN-HASHEMIPOUR, 2012).

Na investigação da função coclear, através da análise da presença e ausência das EOAPDs, o presente estudo verificou que os sinais de respostas das emissões estavam presentes bilateralmente em todos os indivíduos estudados. Estes achados são consistentes com os dados reportados por Parazzini et al. (2012) que analisaram as Emissões Otoacústicas Transientes (EOATs) em um grupo de neonatos afetados pelo hipotireoidismo congênito e encontraram 100% de presença de respostas das EOATs. Para Bonfils (1989) a detecção dos sinais de respostas das emissões otoacústicas é indicativa de adequada funcionalidade coclear.

Entretanto, outras pesquisas, que diferiram quanto à faixa etária e objeto de estudo (hipotireoidismo adquirido), não compartilham desses resultados, os quais detectaram ausência nos registros das EOAs na amostra estudada e concluíram ser a deficiência do HT geradores de impactos negativos nas atividades biomecânicas da cóclea (BRUCKER – DAVIS et al., 1996; MRA; WAX, 1999; KHECHINASCHVILI et al., 2007; SANTOS et al. 2010; PSALTAKOS et al., 2013).

Porém, esses achados relacionados à função coclear e ao hipotireoidismo adquirido, cujas condições clínicas divergem do HC, contribuem apenas para o entendimento da ação dos HTs na cóclea de seres humanos, uma vez que seus achados clínicos não podem ser correlacionados diretamente com HC, devido ao fato dos efeitos deletérios da deficiência dos HTs no HC serem potencialmente severos e irreversíveis, dado o importante papel desses hormônios na morfogênese da cóclea (KNIPPER, 2000; MUSTAPHA et al., 2009; NG et al., 2013).

No entanto, estudos em modelo animal afetados pelo HC e investigados por meio das emissões otoacústicas produzidas por distorção revelaram ausência de sinais de respostas das emissões otoacústicas, demonstrando que o mecanismo ativo da cóclea é permanentemente perdido após a indução da deficiência do hormônio tireoidiano, o que sugere que a função coclear é dependente desses hormônios, especialmente nas fases iniciais da vida (LI et al., 1999; FARRELL; MCGEE; WALSH, 2000; WALSH, 2000; KNIPPER et al., 2000).

Evidências de lesão coclear também foram encontradas em um estudo em humanos, Crifò et al. (1980), através do teste objetivo de *Metz*, o qual revelou presença de recrutamento auditivo, em uma ou mais frequências, em 46% dos indivíduos com HC na avaliação básica da audição.

Por conseguinte, a existência de recrutamento auditivo em indivíduos afetados pelo HC corrobora com a ideia de comprometimento coclear nessa condição clínica, uma vez que o fenômeno do recrutamento é característico de lesão das CCEs.

O recrutamento auditivo é definido pela estimulação direta das CCI's ou pela ausência de inibição dos estímulos de forte intensidade, devido ao inadequado funcionamento dos processos de contração rápida e, principalmente, lenta das CCEs (GOMEZ; PEDALINI, 1997).

Portanto, o fato dos sinais de registros das emissões otoacústicas estarem presentes, principalmente em indivíduos com condições clínicas peculiares como nos distúrbios metabólicos, não são indícios de funcionalidade coclear íntegra. Um processo subclínico pode coexistir e não ser detectado em uma única avaliação, mas sim com o monitoramento da audição, principalmente utilizando as EOAs.

Dessa forma, faz-se necessárias análises mais detalhadas da dinâmica dos sinais das emissões otoacústicas, levando em consideração não apenas a presença ou ausência dos registros das repostas das EOAs, mas outros aspectos intrínsecos ao exame e que agregam maiores informações da fisiologia ativa da cóclea, por exemplo, os níveis das amplitudes desses sinais e, mais recentemente, o estudo da curva de crescimento das EOAs.

Para Gorga et al. (1997) a investigação das amplitudes das EOAs, quando bem detalhada, pode detectar possíveis comprometimentos da função coclear.

De fato, as amplitudes de respostas das emissões otoacústicas refletem as atividades contráteis (contrações rápidas) geradas pelas CCEs e, portanto, a função coclear. A amplitude do sinal atua como um termômetro da atividade fisiológica do órgão espiral, ou seja, a amplitude será maior, quanto maior for a força de contração das CCEs, bem como quanto mais sincrônico for atuação conjunta dos mecanismos moleculares, elétricos e nervosos.

No presente estudo a análise das medianas das amplitudes do sinal das EOAPDs não demonstrou diferença importantes entre as amplitudes dos sinais de cada frequência analisada, exceto na frequência de 3 kHz, na qual a amplitude do sinal foi menor. Esses achados estão de acordo com a literatura consultada, as quais afirmam que as frequências médias, e especialmente as altas, são as mais afetadas nos casos de HC (CRIFÒ et al., 1980; DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJS, 1983; FRANÇOIS et al., 1994; BELLMAN et al., 1996; ROVET et al., 1996; WASNIEWSKA et al., 2002;

KHECHINASCHVILI et al., 2007; COMER; MCCONNEL, 2010; LICHTENBERGER-GESLIN et al., 2013).

No entanto, não existem registros de estudos histológicos em humanos para determinar o local da lesão no órgão espiral. Porém, Mustapha et al. (2009) estudando a cóclea de ratos com HC, verificaram, por microscopia eletrônica de varredura, presença de cicatrizes em regiões médias do órgão espiral, onde havia maior concentração de células de suporte nos espaços criados pela ausência das CCEs. Ainda segundo Mustapha et al. (2009) a perda das CCEs foram mais proeminentes na porção apical inferior ($15 \pm 2\%$) em comparação ao grupo controle.

Esses achados são compatíveis com quadros de presbiacusia metabólica, onde se verifica, histologicamente, atrofia da estria vascular, mais acentuada na metade apical da cóclea, a qual tem seus componentes substituídos por estruturas císticas e depósitos basofílicos (CARREIRÃO NETO, 2004).

Dentre as dificuldades para se estudar as amplitudes das EOAs no hipotireoidismo, especialmente o congênito, a acessibilidade aos acervos científicos na literatura especializada mostra-se um empecilho. Pois, estudos na área são escassos e, quando existentes, a metodologia de análise é diversa, o que dificulta a comparação dos dados.

François et al. (1993) estudaram os registros das EOAs em indivíduos com HC antes e após do tratamento com a levotiroxina e verificaram que os registros dos sinais das EOAs, no grupo do HC antes do tratamento com a levotiroxina, apresentaram significativa redução da amplitude de resposta quando comparada aos demais grupos.

Redução das amplitudes das EOAs também foram evidenciadas nos estudos de Santos et al. (2010) que, ao avaliarem os sinais de registros das EOAs em cinco diferentes bandas de frequência, constataram que as amplitudes das EOAs no grupo de 30 indivíduos afetados pelo hipotireoidismo adquirido eram significativamente menores quando comparados ao um grupo composto por 30 voluntários da mesma faixa etária e eutiroideos.

Mudanças significativas nas amplitudes das EOATs também foram encontradas por Psaltakos et al. (2013) que concluíram a existência de lesão coclear subclínica em pacientes tireoidectomizados.

No presente estudo, a descrição da distribuição dos valores medianos dos níveis das amplitudes de respostas também foi realizada a partir dos percentis, onde o maior nível de sinal cujo percentil estava situado na área de 10% obteve amplitude igual a 3 dBNPS e na área de 95%, amplitude igual a 22,2 dBNPS. Segundo Pinto e Lewis (2007) esta descrição das amplitudes em percentil favorece a construção de uma perspectiva da dinâmica dos níveis de resposta para o registro das EOAPDs.

Para a análise dos resultados dos percentis encontrados no presente estudo, adotaram-se os critérios de classificação de Gorga et al. (1997) segundo os quais qualquer valor que exceda os limites máximos destas áreas (percentil ≥ 90 ou dos 95) seria indicativo de função coclear saudável, dado que poucas orelhas com perda auditiva ($\pm 10\%$ ou 5%) produziram respostas com amplitudes nessa área. Em contrapartida, qualquer valor abaixo dos limites inferiores destas áreas (percentil ≤ 5 ou 10) seria consistente com quadros de perda auditiva, uma vez que poucas orelhas com audição saudável ($\pm 10\%$ ou 5%) produzem respostas iguais ou inferiores a essa área de distribuição.

Para maior detalhamento da análise das amplitudes das EOAs, o presente estudo buscou verificar possíveis associações com as dosagens dos HTs cujos níveis séricos estavam inadequados e encontrou existência de correlação negativa entre as dosagens séricas dos HTs e os níveis de amplitudes das EOAPDs, sendo as correlações mais evidentes nos indivíduos na condição de hipotratamento.

Nesse aspecto, chama à atenção que, embora os pacientes tenham vivenciado menor número de episódios (51%) na condição de hipotratamento durante todo o seguimento hormonal, quando comparados à condição de hipertratamento (87,8%), apresentaram maiores tendências de correlação negativa com os níveis de amplitudes das EOAPDs em praticamente todas as frequências bilateralmente, sendo que essas evidências começaram a surgir nos primeiros três anos de vida, embora em menor intensidade.

Esses dados sugerem que episódios de níveis séricos de TSH elevados (condição de hipotratamento) são mais lesivos à função coclear que os episódios relacionados à supressão desse hormônio (condição de hipertratamento), sendo seus efeitos potencializados à medida que o tempo de doença aumenta.

Em conformidade com os achados do presente estudo, Nascimento (2011) reporta que preocupações com efeitos indesejáveis da supressão dos hormônios tireoidianos, por altas dosagens da levotiroxina, nos pacientes com HC são desnecessárias, pois em crianças saudáveis é comum quadros de hipertiroidismo transitória. Por outro lado, as condições em que o TSH não é controlado adequadamente abaixo do ponto de corte, tornam-se preocupante por ser uma situação lesiva ao SNC.

É interessante ressaltar que a ontogenia das vias auditivas inicia-se desde vida intrauterina, na 25ª semana gestacional, e continuam a amadurecer durante um período prolongado após o nascimento, até aproximadamente os 5 anos de idade (FRANÇOIS et al., 1993; MARTI et al., 2006). Portanto, parece lógico inferir que este período prolongado de amadurecimento das vias auditivas deixam-nas vulneráveis a níveis insuficientes de T_4 , em especial em casos mais graves do hipotireoidismo pré-natal, bem como na qualidade do tratamento da doença antes dos 5 anos de idade (ex.: início de tratamento, dosagem hormonal na terapia de reposição hormonal, oscilação hormonal no tratamento durante seguimento) (MARTI et al., 2006).

Ainda não há uma explicação lógica para determinar por que as correlações com as amplitudes dos sinais das EOAPDs e as condições de hipertratamento foram positivas nos primeiros três anos de vida, ficando negativa após esse período. Porém, evidências em ratos indicam que em períodos precoces à cóclea, mesmo que seja uma estrutura altamente dependente do HT, é protegida dos elevados níveis dos hormônios tireoidianos pela deiodinase do tipo 3, enzima inativadora hormônio da tireoide codificada por *DIO3*, que esgota fontes ativas dos HTs, convertendo o T_4 e T_3 em T_3 reverso, forma inativa do hormônio (NG et al., 2009).

Esses resultados indicam que durante a fase inicial a cóclea apresenta mecanismos de defesa variados (enzimáticos, motores, etc.) os quais vão se perdendo ao passar dos anos, deixando – a mais susceptível aos agentes danosos.

Dessa forma, sugere-se que, com o passar dos anos, os indivíduos afetados pelo hipotireoidismo congênito, à medida que o mecanismo de proteção natural da cóclea torna-se menos ativo, podem vir a desenvolver quadros de presbiacusia metabólica em idades precoces, uma vez que após os três anos de idade a correlação entre os níveis séricos hormonais e as amplitudes dos sinais de respostas das emissões otoacústicas tornam-se negativas, especialmente nas condições cujos episódios estão relacionados aos níveis séricos de TSH elevado.

No presente estudo também foram encontradas correlações entre as amplitudes dos sinais com as variáveis idade diagnóstica e tempo de doença, sendo essa última uma relação inversamente proporcional. Embora exista discordância em estudos com indivíduos afetados pelo HC (MAHIN HASHEMIPOUR et al., 2012).

Lai et al. (2000) demonstraram, em modelo animal, que o potencial de reversibilidade dos transtornos auditivos não está condicionado apenas com a idade de início da deficiência do HT, mas também pela duração da doença. Em ratos adultos, de 7 meses ou mais, a duração do hipotireoidismo significou prognóstico ruim para reverter a perda de audição.

Não houve correlação entre a distribuição das amplitudes dos sinais de registro das EOAPDs com as demais variáveis analisadas, tais com: a etiologia do HC, os resultados da ultrassonografia e os níveis séricos do TSH e T₄ livre no dia da avaliação audiológica. Na literatura consultada, também há controvérsias a respeito da correlação desses variáveis com as alterações auditivas. Vários autores relatam relação entre elas e a deficiência auditiva (CRIFÒ et al., 1980; BELLMAN et al., 1996; ROVET et al., 1996; WASNIEWSKA et al., 2002; SANTOS et al., 2010; MAHIN HASHEMIPOUR et al., 2012; LICHTENBERGER-GESLIN, 2013; PSALTAKOS et al., 2013), enquanto outros descartam essas correlações (DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983; PARAZZINI et al., 2002; ALMEIDA et al., 2009; MUÑOZ, 2012).

Apesar de não ter sido possível associar alterações auditivas com os tipos de etiologia do HC na amostra estudada, alguns estudos correlacionam essa variável com o aumento do risco para problemas auditivos. Para Lichtenberger-Geslin et al. (2013), pacientes com agenesia e glândula *in situ* está associada a uma maior frequência de perda auditiva do que aqueles com glândula ectópica [RR 2,61 (1,77-3,88)]. Entretanto, a disormonogênese é associada ao maior

risco e gravidade da perda auditiva (CRIFÒ et al., 1980; MAHIN-HASHEMIPOUR, 2012). Estudos recentes também relacionam a deficiência auditiva e certas mutações genéticas, como *TPO* e *DUOX2* entre os pacientes HC (PFARR et al., 2006; JOHNSON et al., 2007).

Em relação aos níveis séricos dos hormônios tireoidianos dosados no dia da avaliação audiológica, os resultados apresentam discordância na literatura. Os achados do presente estudo estão de acordo com as conclusões de Santos et al. (2010) que não encontraram relação entre os índices séricos desses hormônios tireoidianos e os exames auditivos, especialmente os limiares auditivos. Em contrapartida, divergem com os estudos de Himelfarb et al. (1981) os quais associam as alterações audiológicas com os distúrbios da glândula tireóidea, demonstrando que essa relação é estatisticamente significativa, especialmente quando considerados os nível de T₄.

No presente estudo, a análise amostral restringiu-se ao grupo experimental, o que pode ter influenciado na ausência de correlações importantes com algumas condições clínicas do HC. Por outro lado, o número amostral em estudos semelhantes é bastante reduzido e as técnicas aplicadas, bem como as características dos sujeitos, divergem muito da amostra desse estudo, confirmando a dificuldade metodológica e a logística nesse tipo de estudo. Sendo assim, outros estudos devem ser realizados com maior casuística, fazendo uso de grupo comparação e desenho de estudo diferente, tais como: estudos de cunho longitudinal que busquem comparar a função coclear antes e depois do início da terapia de reposição hormonal com levotiroxina, tal como investigações diretas da atividade do trato olivococlear medial a fim de determinar o funcionamento do sistema eferente nesses indivíduos.

Apesar dessas limitações, os resultados sugerem que, embora os indivíduos afetados pelo HC estejam em tratamento de reposição hormonal desde idades precoces, esses indivíduos são suscetíveis a danos cocleares subclínicos em decorrência das descompensação hormonal ao longo do tratamento. Dessa forma, tais crianças podem ser mais propícias à patologias na orelha interna, sendo mais vulneráveis à presbiacusia metabólica precocemente, caso medidas preventivas não sejam pensadas e adotadas em tempo hábil.

8 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente estudo pode-se concluir que:

- As respostas das emissões otoacústicas produto por distorção estavam presentes na totalidade das frequências, porém as amplitudes das mesmas variaram consideravelmente. Esse achado era esperado em indivíduos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, podendo significar que a reposição hormonal, em idades precoces, exerce efeitos preventivos na presença dos sinais das emissões otoacústicas, porém as amplitudes dos sinais são influenciadas pelo HC.
- As frequências médias, especialmente a de 3 kHz, apresentaram maiores reduções das amplitudes das emissões otoacústicas quando comparada às suas medianas, demonstrando que estruturas localizadas entre a região do ápice inferior e base inferior da cóclea podem ser mais afetadas pelo HC, mesmo que em tratamento de reposição hormonal.
- Houve leve associação entre a função auditiva e os níveis séricos hormonais dos hormônios tireoidianos, especialmente com o TSH em valores elevados o qual exerce uma correlação inversamente proporcional com as amplitudes das emissões otoacústicas e, indiretamente, com os mecanismos bioeletromecânicos da cóclea.
- As condições clínicas do HC, como a idade de diagnóstico do HC e o tempo de doença também apresentaram correlações com as amplitudes das emissões otoacústicas, especialmente nas médias e altas frequências, sendo uma associação positiva com a primeira e negativa com a segunda.
- Não houve correlação entre a função auditiva e as demais condições clínicas do HC estudada, tais como as dosagens séricas dos hormônios tireoidianos no dia da avaliação audiológica, etiologia do HC e os resultados da ultrassonografia.

REFERÊNCIAS

- AGMAN, H.; NILSSON, M. Morphogenesis of the thyroid gland. **Molecular and Cellular Endocrinology**. Amsterdam, v. 8, n. 1, p.35-54, 2010.
- ALMEIDA, R. P. et al. Avaliação auditiva de crianças com hipotireoidismo congênito. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 22, n. 1, p. 41-47, 2009.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP); AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA); LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY (LWPES). Update of newborn. screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, Springfield. v. 117, n. 6, p. 2290-2303, 2006.
- ASHMORE, J. Cochlear Outer Hair Cell Motility. **Physiological Reviews**, Washington, v. 88, n. 1, p.173-210, 2008.
- ASHMORE, J. et al. The remarkable cochlear amplifier. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 266, n. 2, p.1-17, 2010.
- ASHMORE, J. F.; MAMMAN, F. Can. you still see the cochlea for the molecules? **Current Opinion. in. Neurobiology**, London, v. 11, n. 4, p. 449-54, 2001.
- AZEVEDO, M. F. Emissões otoacústicas. In: FIGUEIREDO, M. S. (Org.). **Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA**. São José dos Campos: Pulso, 2003. p. 35-83.
- BALATSOURAS, D. et al. Otoacoustic emissions in. patients with hypotension. **The Journal of Laryngology and Otology**, Londres, v. 117, n. 4, p. 265-269, 2003.
- BALATSOURAS, D. The evaluation. of noise-induced hearing loss with distortion. product otoacoustic emissions. **Medical Science Monitor**,. New York , v. 10, n. 4, p. 218-222, 2004.
- BELLMAN, S. C. et al. Mild impairment of neuro-otological function. in. early treated congenital hypothyroidism. **Archives of Disease in. Childhood**, London. v. 74, n. 3, p. 215-218, 1996.
- BONALDI, L. V. Sistema auditivo periférico. In: BEVILACQUA, M. C. (Orgs). **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos, 2011. p. 03-16.
- BONFILS, P. Spontaneous otoacoustic emissions: clinical interest. **The Laryngoscope**, St. Louis, v. 99, n. 7, p. 752-756, 1989.
- BRADLEY, D. J.; TOWLE, H. C.; YOUNG III, W. S. Alpha and beta thyroid hormone receptor (TR) gene expression. during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation. in. vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 91, n. 2, p. 439-443, 1994.
- BRUCKER-DAVIS, F. et al. Prevalence and mechanisms of hearing loss in. patients with resistance to thyroid hormone. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 81, n. 8, p. 2768-2772, 1996.

BRUSCHINI, P. et al. Acoustic reflex characteristic in. Hipo and Hyperthyroid. **Audiology**, New York, v. 23, n. 1, p. 38-45, 1984.

BURROW, G. N.; FISHER, D.A.; LARSEN, P. R. Mechanisms of disease: Maternal and fetal thyroid function. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 331, p. 1072-1078, 1994.

CANTOS, R. et al. Study of the olivocochlear neurons using two different tracers, fast blue and cholera toxin, in. hypothyroid rats. **Anatomy and Embryology**, Berlin, v. 201, n. 4, p. 245-257, 2000.

CARNICELLI, M. V. F. O uso das emissões otoacústicas no diagnóstico e prevenção da perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR). In: NUDELMANN, A.A. et al. (Orgs.). **Perda auditiva induzida por ruído**. Porto Alegre: Bagagem Comunicação, 1997. p. 237-245.

CARRANZA, D.; VAN VLIET G.; POLAK, M. Congenital hypothyroidism. **Annales D'Endocrinologie**, Paris, v. 67, p. 295-302, 2006.

CARVALHO, T. M. et al. Newborn. screenings: A national public health programme in. Brazil. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster. v. 30, n. 4, p. 615, 2007.

CASTOR, X. et al. Influence of aging on. active cochlear micromechanical properties and on. the medial olivocochlear system in. humans. **Hearing Research**, Amsterdam v. 77, n. 1-2, p. 1-8, 1994.

CHIAMOLERA, M. I.; WONDISFORD, F. E. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. **Endocrinology**, Springfield. v. 150, p.1091-1096, 2009.

COLLU, R. et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in. the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield. v. 82, p. 561-1565, 1997.

COMER, D. M., MCCONNEL, E. M. Hypothyroid-associated sensorineuronal deafness. **Irish Journal of Medical Science**, London, v. 179, p. 621-622, 2010.

CORDAS, E. A. et al. Thyroid hormone receptors control developmental maturation. of the middle ear and the size of the ossicular bones. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 153, n. 3, p.1548-1560, 2012.

COUBE, C. Z. L. **Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de distorção em indivíduos com audição normal**. 1997. 110 f. Dissertação (Mestrado em Educação) – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, 1997.

CRIFÒ, S. et al. A retrospective study of audiological function. in. a group of congenital hypothyroid patients. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 2, n. 4, p. 347-355, 1980.

DALLOS, P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. Current Opinion. in. **Neurobiology**, London, v. 18, n. 4, p. 370-376, 2008.

DALLOS, P.; HARRIS, D. Properties of auditory nerve responses in. absence of outer hair cells. **Journal of Neurophysiology**, Washington, v. 41, n. 2, p. 365-383, 1978.

DE DEKEN, X. et al. Cloning of two human. thyroid cDNAs encoding new members of the the NADPH oxidase family. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 275, n. 30, p. 23227-23233, 2000.

DEBRUYNE, F.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; BASTIJNS, P. Hearing in. congenital hypothyroidism. **Audiology**, New York, v. 22, n. 4, p.404-409, 1983.

DELADOËY, J. et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in. Quebec. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 96, n. 8, p.2422-2429, 2011.

DEOL, M. S. An. experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndromes with congenital deafness and hypothyroidism. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 10, n. 3, p. 235-242, 1973.

DEOL, M. S. Review article inherited disease of the inner ear in. man. in. the light of studies on. the mouse. **Journal of Medical Genetics**, Bethesda, v. 5, n. 2, p. 137-158, 1968.

DEOL, M. S. The role of thyroxine in. the differentiation. of the organ. of Corti. **Acta Otolaryngologica**, London. v. 81, n. 6, p. 429-435, 1976.

DI LORENZO, L. et al. Auditory brainstem response in. thyroid diseases before and after therapy. **Hormone Research**, New York, v. 43, n. 5, p. 200-205, 1995.

DOW-EDWARDS, D. et al . Local cerebral glucose utilization. in. the adult cretinous rat. **Brain. Research**, Amsterdam, v. 373, n. 2, p. 139-145, 1986.

DUPUY, C. et al. Purification. of a novel flavoprotein. involved in. the thyroid NADPH oxidase. Cloning of the porcine and human. cDNAs. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 274, n. 52, p. 37265-37269, 1999.

FARRELL P., MCGEE J.; WALSH E. J. Mechanical filters in. Tshr mutant mice. Association. for Research in. **Otolaryngology**, New Jersey, Abstr. v. 23, p. 192, 2000.

FIGUEIREDO, L.; LIMA, M. A.; VAISMAN, M. Alterações na audiometria de tronco encefálico em mulheres adultas com hipotireoidismo subclínico. **Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, p. 542-547, 2003.

FISHER, D. A. Thyroid function. in. premature infants: the hypothyroxinemia of prematurity. Clinics in. **Perinatology**, Philadelphia, v. 25, n. 4, p. 999-1014, 1998.

FRANÇOIS, M. et al. Audiological assessment of eleven. congenital hypothyroid infants before and after treatment. **Acta Otolaryngology**, London, v. 113, n. 1, p. 39-42, 1993.

- FRANÇOIS, M. M. D. et al. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 424, n. 3. p. 444-4446, 1994.
- FRIAUF, E. et al. Hypothyroidism impairs chloride homeostasis and onset of inhibitory neurotransmission. in. developing auditory brainstem and hippocampal neurons. The European. **Journal of Neuroscience**, Oxford, v. 28, n. 12, p. 2371-2380, 2008.
- FROTA, S. **Fundamentos em Fonoaudiologia: Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- GABRION, J. et al. Microtubules in the cochlea of the hypothyroid developing rat. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 13, n. 3, p. 203-214, 1984.
- GELFAND, S. A. The Contralateral Acoustic Reflex Threshold. In: SILMAN, S. (Org.). **The acoustic reflex: basic principles and clinical applications**. Academic Press: Orlando, 1984. p. 137-186.
- GOMEZ, M. V. S. G.; PEDALINI, M. E. B. Testes Audiológicos para a Identificação de Alterações Cocleares e Retrococleares. In: LOPES FILHO, O. (Org.). **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, 1997. p. 128-148.
- GORGA, M. P. et al. From laboratory to clinic: a large scale study of distortion. product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. **Ear Hear**, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 440-455, 1997.
- GROSS, B. et al. Composite structure of the human thyrotropin receptor gene. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Nova York, v. 177, n. 2, p.679-687, 1991.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Os hormônios metabólicos da tireoide. In: **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 803-812.
- HAUSER, R.; PROBST, R. The influence of systematic primary-tone level variation. L2-L1 on the acoustic distortion. product emission. 2f1-f2 in normal human ears. **Journal of the Acoustical Society of America**, Lancaster, v. 89, n. 1, p. 280-286, 1991.
- HIMELFARB, M. Z. et al. Auditory brain stem responses in thyroid dysfunction. **The Journal of Laryngology e Otology**, Cambridge, v. 95, p. 679-686, 1981.
- JAIN, V. et al. Congenital hypothyroidism. Indian. **Journal of Pediatrics**, Isfahan. v. 75, n. 4, p. 363-367, 2008.
- JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Archives of Otolaryngology**, New York, v. 92, n. 4, p. 311-324, 1970.
- JERGER, S.; JERGER, J. **Alterações auditivas: um manual para avaliação clínica**. São Paulo: Atheneu, 1989. p. 102.
- JOHNSON, K. R. et al. Congenital hypothyroidism, dwarfism, and hearing impairment caused by a missense mutation. in the mouse dual oxidase 2 gene, Duox2. **Molecular Endocrinology**, Baltimore, v. 21, n. 7, p. 1593-1602, 2007.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2007 Position. Statement: principles and guidelines for early hearing detection. and intervention. programs. **Pediatrics**, Springfield, v. 120, n. 4, p. 898-921, 2007.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KAROLYI, I. J. et al. Dietary thyroid hormone replacement ameliorates hearing deficits in hypothyroid mice. **Mammalian. Genome**, New York. v. 18, n. 8, p. 596-608, 2007.

KEMP, D. T. Stimulated acoustic emissions from within. human. auditory system. **The Journal of the Acoustical Society of America**, Lancaster, v. 64, n. 5, p.1386-1391, 1978.

KEMP, D. T.; RYAN, S.; BRAY, P. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. **Ear and Hearing**, Baltimore, v. 11, n. 2, p. 93-105, 1990.

KHECHINASCHVILI, et al. The hearing system under thyroid hypofunction. **Georgian. Medical News**, Tbilisi, v. 144, p. 30-33, 2007.

KNIGHT, K. R. et al. Early changes in. auditory function. as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion. product otoacoustic emissions. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 25, n. 10, p. 1190-1195, 2007.

KNIPPER, M. et al. Thyroid hormone affects Schwann. cell and oligodendrocyte gene expression. at the glial transition. zone of the VIII th nerve prior to cochlea function. **Development**, Cambridge, v. 125, n. 18, p. 3709–3718, 1998.

KNIPPER, M. et al. Thyroid hormone deficiency before the onset of hearing causes irreversible damage to peripheral and central auditory systems. **Journal of Neurophysiology**, Washington, v. 83, n. 5, p. 3101-3112, 2000.

KNOBEL, M.; NOGUEIRA, C. R.; MEDEIROS-NETO, G. Genética molecular do hipotireoidismo congênito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 24-31, 2001.

KOHONEN, A. et al. Deafness in. experimental hypo- and hyperthyroidism, **The Laryngoscope**, St. Louis, v. 81, n. 6, p. 947-956, 1971.

KOPP, P. Thyroid hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. In: BRAVERMAN, L.; UTIGER, R. (Eds.). **Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text**. 9. ed. New York: Lippincott Williams Wilkins, 2005. p. 52-76.

KÓS, M. I. et al. Distortion. product otoacoustic emission. in. audilogically normal people and in. mild and moderate sensorineural hearing loss with 65/55 dB SPL and 70/70 dB SPL protocols. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 465-472, 2009.

KURC, M. O Amplificador Coclear. **Arquivos da Fundação Otorrinolaringológica**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 48-56, 1999.

LAI, C. L. et al. The recovery potential of central conduction. disorder in. hypothyroid rats. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 173, n. 2, p. 113-119, 2000.

LAUTERMAN, J.; TEN CATE, W. J. F. Postnatal expression. of the -thyroid hormone receptor in. the rat cochlea. **Brain. Research**. Amsterdam, v. 107, p. 23–28, 1997.

LI, D.; HENLEY, C. M.; O'MALLEY, B.W. Jr. Distortion. product otoacoustic emissions and outer hair cell defects in. the hyt/hyt mutant mouse. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 138, n. 1-2, p. 65-72, 1999.

LICHTENBERGER-GESLIN, et al. Factors associated with hearing impairment in. patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population. based study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 98, n. 9, p. 3644-3652, 2013.

LLOYD, L. L.; KAPLAN, H. **Audiometric Interpretation: A Manual of Basic Audiometry**. Baltimore: University Park Press, 1978. p. 15-17.

LONSBURY-MARTIN, B. L.; CUTLER, W. M.; MARTIN, G. K. Evidence for the influence of aging on. distortion. product emissions in. humans. **The Journal of the Acoustical Society of America**, Lancaster, v. 89, p. 1749-1759, 1991.

LONSBURY-MARTIN, B. L.; MARTIN, G. K.; TELICHI, F. F. Emissões Otoacústicas. In: MUSIEK, F. E.; RINTELMANN, W. F. (Orgs.). **Perspectivas atuais em Avaliação Auditiva**. Barueri: Manole, 2001. p. 163-192.

LOPES FILHO, O. Anatomofisiologia Clínica dos Órgãos da Audição. In: LOPES FILHO, O; CAMPOS C. A. H. (Orgs.). **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Rocca, 1994. p. 481-509.

LOPES FILHO, O.; CARLOS, R.; REDONDO, M. C. Produtos de distorção das emissões otoacústicas. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 61, n. 6 p. 485-94, 1995.

LUDWIG, D. A. Use and misuse of p-values in. designed and observational studies: guide for researchers and reviewers. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, Washington, v. 76, n. 7, p. 675-680, 2005.

MAHIN HASHEMIPOUR et al. Hearing impairment in. congenitally hypothyroid patients. **Iranian. Journal of Pediatrics**, Isfahan, v. 22, n. 1, p. 92-96, 2012.

MARCHIORI, L. L. M. de; GIBRIN, P. C. D. Diabetes mellitus: prevalência de alterações auditivas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 82-86, 2003.

MARCO, J. et al. Distortion. product otoacoustic emissions in. healthy newborns: normative data. **Acta Otolaryngologica**, Londres, v. 115, n. 2, p. 187-189, 1995.

MARKIN, V.S.; HUDSPETH, A. J. Gating-spring models of mechano-electrical transduction. by hair cells of the internal ear. **Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure**, Palo Alto, v. 24, p. 59-83, 1995.

MAROTA, T. C.; SANTOS, U. P. S. Anatomia e Fisiologia da Audição. In: MATOS, M. P. et al. (Orgs.). **Ruído Riscos e Prevenção**. São Paulo: Hucitec, 1994. p. 35.

MAROVITZ, W. F.; BERRYHILL, B. H.; PETERSON, R. R. Disruptions of bony labyrinth, ossicular chain. and tympanic bullae in. dwarf mice. **The Laryngoscope**, St. Louis, v. 78, n. 5, p. 863-872, 1968.

MARTI, S. et al. Effects of Early High-Dose Levothyroxine Treatment on. Auditory Brain. Event-Related Potentials at School Entry in. Children. with Congenital Hypothyroidism. **Hormone Research**, New York, v. 66, n. 5, p. 240-248, 2006.

MAXWELL, S. E.; DELANEY, H. D. **Designing experiments and analyzing data**. 2. ed. New York: Psychology Press, 2004.

MENEZES, P. L. et al. Distortion. product otoacoustic emissions: a study of the cochlear function. **Jornal Brasileiro de Fonoaudiologia**, São Paulo, v. 3, p.104-107, 2002.

MOLINA, P. E. Glândula tireoide. In: MOLINA, P. E. (Org.). **Fisiologia endócrina**. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. p. 69-94.

MORENO, J. C. et al. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. Trends in. **Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 14, n. 7, p. 318-326, 2003.

MOUNTAIN, D. C. Changes in. endolymphatic potential and crossed olivocochlear bundle stimulation. alter cochlear mechanics. **Science**, New York , v. 210, n. 4465, p.71-72, 1980.

MUÑOZ, M. B. **Avaliação auditiva em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito**. 2012. 85 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

MUSTAPHA, M. et al. Deafness and permanently reduced potassium channel gene expression. and function. in. hypothyroid Pit1dw mutants. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 29, n. 4, p. 1212-1223, 2009.

MUSTAPHA, M. et al. Deafness and permanently reduced potassium channel gene expression. and function. in. hypothyroid Pit1dw mutants. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 29, n. 4, p. 1212-1223, 2009.

NASCIMENTO, M. L. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 55, n. 8, p. 528-33, 2011.

CARREIRÃO NETO, W. **Presbiacusia**. Seminário dos Residentes FMUSP, 2004. Disponível em: <http://www.forl.org.br/pdf/seminarios/seminario_52.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2014.

NG, L. et al. A protective role for type 3 deiodinase, a thyroid hormone-inactivating enzyme, in. cochlear development and auditory function. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 150, n. 4, p. 1952-1960, 2009.

NG, L. et al. Making sense with thyroid hormone – the role of T3 in auditory development. **Nature Reviews Endocrinology**, Bethesda, v. 9, p. 296-307, 2013.

O'MALLEY, B.W.; LI, D.; TURNER, D. S. Hearing loss and cochlear abnormalities in the congenital hypothyroid (hyt/hyt) mouse. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 88, n. 2, p.181-189, 1995.

OLIVEIRA, J. A. A. **Fisiologia da Audição - Cóclea ativa**. In: FIGUEIREDO, M. S. Emissões Otoacústicas e BERA. São José dos Campos: Ed. Pulso, 2003. p.11-34.

OLIVEIRA, T. L. **Caracterização clínica e molecular de pacientes com hipotireoidismo congênito de Monte Santo-Bahia-Brasil**. 2010. 56 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2010.

PARAZZINI, M. et al. Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 166, n. 2, p.136-142, 2002.

PARK, S.M.; CHATTERJEE, V K K. Genetics of congenital hypothyroidism. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 42, p. 379-389, 2005.

PFARR, N. et al. Goitrous congenital hypothyroidism and hearing impairment associated with mutations in the TPO and SLC26A4/PDS genes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 91, n. 7, p. 2678-2681, 2006.

PINTO, V. S.; LEWIS, D. R. Emissões otoacústicas: produto de distorção em lactentes até dois meses de idade. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, Barueri, v. 19, n. 2, p. 195-204, 2007.

PINTO, W. J. de. et al. Topologia das principais proteínas envolvidas na síntese de hormônios tireoideanos. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 19, n. 4, p. 192-201, 2009.

PSALTAKOS, V. et al. Cochlear dysfunction. in patients with acute hypothyroidism. **European Archives of Otorhinolaryngology**, Heidelberg, v. 270, n. 11, p. 2839-2848, 2013.

RAMOS, H. E. et al. Clinical and molecular analysis of thyroid hypoplasia: a population-based approach in southern Brazil. **American Thyroid Association**, New York, v. 19, n. 1, p. 61-68, 2009.

RAMOS, H. E.; NESI-FRANCA, S.; MACIEL, R. M. New aspects of genetics and molecular mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 9, p.1403-1415, 2008.

RAPHAEL, Y.; ALTSCHULER, R. A. Structure and innervation. of the cochlea. **Brain Research Bulletin**, New York, v. 15, n. 60, p. 397-422, 2003.

- RAPHAEL, Y.; LENOIR, M.; WROBLEWSKI, R.; PUJOL, R. The sensory epithelium and its innervation. in. the mole rat cochlea, **The Journal of Comparative Neurology**, Philadelphia, v. 314, n. 2, p. 367-382, 1991.
- ROVET J. et al. Long-term sequelae of hearing impairment in. congenital hypothyroidism. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 128, n. 6, p. 776-783, 1996.
- RUBIO, I. G. S. et al . G. Hipotireoidismo Congênito: Recentes Avanços em Genética Molecular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 4, p. 391-401, 2002.
- RYAN, A.; DALLOS, P. Effect of absence of cochlear outer hair cells on. behavioral auditory threshold. **Nature**, London, v. 253, n. 5486, p. 44-46, 1975.
- SANTOS, K. T. P. et al. Audiologic evaluation. in. patients with acquired hypothyroidism. **Brazilian. Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 76, n. 4, p. 478-484, 2010.
- SANTOS, T. M. M.; RUSSO, I. C. P. **A Prática da Audiologia Clínica**. São Paulo: Cortez, 1986.
- SAP, J. et al. The c-erbA protein. is a high affinity receptor for thyroid hormone. **Nature**, London, v. 324, n. 10, p. 635-640, 1986.
- SCOTT et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. **Nature Genetic**, New York, v. 21, n. 4, p. 440-443, 1999.
- SENDIN, G. et al. Maturation. of ribbon. synapses in. hair cells is driven. by thyroid hormone. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 27, n. 12, p. 3163-3173, 2007.
- SETIAN, N. Hypothyroidism in. children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 209-216, 2007.
- SISTEMA DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAL DE FONOAUDIOLOGIA. Academia Brasileira de Audiologia (colaboração) **Manual de procedimentos em audiometria tonal limiar, Logaudiometria e medidas de imitância acústica**. fev., 2013. p. 27.
- SOHMER, H.; FREEMAN, S. The importance of thyroid hormone for auditory development in. the fetus and neonate. **Audiology Neurootology**, New York, v. 1, n. 3, p. 137-147, 1996.
- SONG, L.; MCGEE, J.; WALSH, E. J. The influence of thyroid hormone deficiency on. the development of cochlear nonlinearities. **Journal of the Association. for Research in. Otolaryngology**, New York, v. 9, n. 4, p. 464-476, 2008.
- SOUSA, L. C. de. et al. Emissões Otoacústicas (EOA). In: **Eletrofisiologia da audição e emissões Otoacústicas: princípios e aplicações clínicas**. 2. ed. Ribeirão Preto: Novo Conceito, 2010. p. 109-148.

SPRENKLE, P. M. et al. Consequences of hypothyroidism on auditory system function. in. Tshr mutant (hyt) mice. **Journal Association. Research Otolaryngology**, New York, v. 2, n. 4, p. 312-329, 2001.

SZARAMA, K. B. Thyroid hormone increases fibroblast growth factor receptor expression. and disrupts cell mechanics in. the developing organ. of corti. **Developmental Biology**, Bethesda, p. 13-16, 2013.

THORPE-BEESTON, J. G.; NICOLAIDES, K. H.; FELTON, C. V. Maturation. of the secretion. of thyroid hormone and thyroidstimulating hormone in. the fetus. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 324, n. 8, p. 532-536, 1991.

TROTTA, E. A. **Síndrome do doente eutireoideano em crianças com sepse ou síndrome séptica**. 1991. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas: Pediatria) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1991.

TSAU, Y. K.; TENG, R. J.; CHEN, C. H. Correlation. between. urinary epidermal growth factor excretion. and serum thyroid hormone in. premature and term neonates. **Nephron**, New York, v. 78, n. 3, p.168-171, 1998.

UHRMANN S. et al. Thyroid function. in. the preterm infant: a longitudinal assessment. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 92, n. 6, p. 968-973, 1978.

UZIEL, A. et al. Effects of hypothyroidism on. the structural development of the organ. of Corti in. the rat. **Acta Otolaryngologica**, London, v. 92, n. 6, p. 469-480, 1981.

UZIEL, A. et al. Cochlear synaptogenesis in. the hypothyroid rat. **Brain. Research**, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 295-301, 1983.

UZIEL, A. et al. Effects of hypothyroidism on. the structural development of the organ. of Corti in. the rat. **Acta Otolaryngologica**, London, v. 92, n. 6, p. 469-480, 1981.

UZIEL, A.; MAROT, M.; RABIE, A. Corrective effects of thyroxine on. cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in. the rat. II. Electrophysiological study. **Brain. Research**, Amsterdam, v. 351, n. 1, p. 123-127, 1985.

UZIEL, A.; RABIE, A.; MAROT, M. The effect of hypothyroidism on. the onset of cochlear potentials in. developing rats. **Brain. Research**, Amsterdam, v. 182, n. 1, p.172-175, 1980.

VASSART, G.; DUMONT, J. E. Thyroid dysgenesis: multigenic or epigenetic... or both? **Endocrinology**, Washington, v. 146, n. 12, p. 5035-5037, 2005.

VEUILLET, E.; COLLET, L.; DUCLAUX, R. Effect of contralateral acoustic stimulation. on. active cochlear micromechanical properties in. human. subjects: dependence on. stimulus variables. **Journal of Neurophysiology**, Washington, v. 65, n. 3, p. 724-735, 1991.

WALSH, E. J. Et al. Distortion. product otoacoustic emissions in. Tsh mutant mice. **Assoc. Association. for Research in. Otolaryngology**, New Jersey, Abstr. v. 23, p. 191-192, 2000.

- WASNIEWSKA, M. et al. Hearing loss in congenital hypothalamic hypothyroidism: a wide therapeutic window. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 172, n. 2, p. 87-91, 2002.
- WEBER, B. A.; DIEFENDORF, A. Triagem Auditiva neonatal. In: MUSIEK, F. E.; RINTELMANN, W. F. (Orgs.). **Perspectivas atuais em avaliação auditiva**. São Paulo: Manole, 2001. p. 323- 341.
- WEBER, T. et al. Thyroid hormone is a critical determinant for the regulation. of the cochlear motor protein. prestin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 99, n. 5, p. 2901-2906, 2002.
- WEICH, T. M.; TOCHETTO, T. M., SELIGMAN, L. Limiães auditivos tonais, emissões otoacústicas e sistema olivococlear medial de ex-usuários de drogas. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 364-383, 2014.
- WEINBERGER, C. et al. The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. **Nature**, London, v. 324, n. 6098, p. 18-31, 1986.
- WILLIAMS, E.; TOYN, C.; HARACH, H. The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. **Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 159, n. 2, p. 135-141, 159, 1989.
- WINTER, H. et al. Thyroid hormone receptors TR α 1 and TR β differentially regulate gene expression. of Kcnq4 and prestin. during final differentiation. of outer hair cells. **Journal of Cell Science**, Londres, v. 119, n. 14, p. 2975-2984, 2006.
- ZHENG, J. et al. Prestin. is the motor protein. of cochlear outer hair cells. **Nature**, London, v. 405, n. 6783, p. 149-155, 2000.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

“Estudo do efeito de supressão do sistema olivococlear medial em indivíduos com Hipotireoidismo Congênito”.

Instituição dos pesquisadores: Universidade Federal da Bahia

Pesquisador responsável: Crésio Aragão, Helton Estrela, Luciene da Cruz Fernandes, Caio Leônidas e Héliida Braga.

Informações Prévias:

- Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar.
- Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.
- Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo

Este estudo encontra-se sob a regulamentação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da UFBA, nº. 433.829. Seu objetivo específico é avaliar as condições auditivas do participante, por meio da aplicação de alguns questionários e realização de vários exames que avaliam a audição, os quais são simples, fáceis e indolores e não oferecem nenhum outro incômodo. Você está sendo convidado a participar do nosso grupo experimental por apresentar as características que interessam ao nosso estudo, tais como: ter idade igual ou maior a cinco anos ter idade igual ou maior a sete anos e ter nascido com o hipotireoidismo

Procedimentos do estudo

Sua participação consiste em ler atentamente esse Termo de Consentimento, assiná-lo (caso concorde), responder aos questionários que serão disponibilizados e fazer os exames da audição. Todo paciente com idade menor que 18 anos, será submetido aos pais ou responsável, a assinatura do TCLE e as respostas dos demais questionários de pesquisa. Dentre os procedimentos que o participante será submetido: 1-Questionário com perguntas ou afirmações pré-estabelecidas cujo objetivo é obter informações necessárias a fim de conhecermos melhor a saúde auditiva do participante; 2-Meatoscopia, onde o fonoaudiólogo vai examinar o ouvido com um aparelho que tem uma luz na ponta para verificar se existe algum problema ; 3-Medidas de Imitação Acústica, um exame no qual será colocado um fone em um ouvido e no outro ouvido uma sonda, que parece uma pequena borracha furada no meio, que vai fazer um som um pouco alto para verificar como está a passagem do som dentro da sua orelha; 4- Audiometria Tonal e Vocal, nesse exame o participante vai ficar numa sala fechada com um fone de ouvido respondendo com a mão se ouviu ou não o som ou então repetindo o que foi solicitado; 5- Em seguida, realizaremos as Emissões Otoacústicas, que também usa uma pequena sonda no ouvido com um suave barulho com o qual avaliaremos a saúde das células do seu ouvido; 6- Por fim, o participante realizará o PEATE, que estuda as partes cerebrais da audição, porém também é um exame sem dor, incômodo e muito simples.

A audição do homem pode ser avaliada por diversos métodos. Podemos avaliar a audição para investigar o quanto ouvimos e também para investigar como interpretamos o que ouvimos (avaliação do processamento auditivo). Quando alguém apresenta uma dificuldade para interpretar o que ouve, comprovada na avaliação do processamento auditivo, dizemos que este apresenta um distúrbio de processamento auditivo. Para que possamos ouvir e entender o que estamos ouvindo, o sistema auditivo conta com vias auditivas aferentes e eferentes que atuam com objetivo de processar as informações sonoras. O sistema auditivo eferente é responsável pela localização da fonte sonora, atenção auditiva, detecção da fonte sonora em ambientes ruidosos e pela proteção contra o ruído. Estas habilidades são essenciais para o processamento auditivo da informação sonora. A avaliação do sistema eferente será realizada por meio da supressão das Emissões Otoacústicas e dos PEATES. Você vai ouvir sons, parecidos com apitos, através de um fone inserido na sua orelha, você

não precisará dizer nada, pois o aparelho mede sozinho a resposta de sua orelha. Depois, vamos verificar as respostas da sua orelha interna com sons de diferentes frequências, chamadas de emissões otoacústicas, com e sem um ruído na outra orelha. O único desconforto é que esta avaliação dura mais ou menos uma hora. Quando acabar, você irá receber informações prévias sobre audição, sendo os resultados disponibilizados na íntegra no prontuário da próxima consulta médica. Com isso, você terá maior conhecimento sobre a sua audição. Se você preferir que seus dados não sejam utilizados nesta pesquisa, mesmo após ter realizado os exames, sua vontade será respeitada. Asseguramos que não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

Riscos e benefícios

Este estudo possui risco de grau mínimo relacionados ao surgimento de sentimentos como ansiedade e esgotamento mental durante os procedimentos audiológicos. Tal risco está relacionado, geralmente, com a durabilidade do exame, a intensidade e frequência dos estímulos acústicos utilizados no decorrer do exame. Entretanto, tais eventos são indolores e não oferecem danos físicos aos pacientes, uma vez que o nível do estímulo acústico utilizado será sempre o mínimo possível. No intuito de dirimir tal risco, os pesquisadores foram treinados tecnicamente e realizam periódicas revisões criteriosamente das questões que possam trazer algum tipo de incômodo aos participantes do estudo, garantindo a proteção da confidencialidade dos dados e redução dos riscos também nas esferas moral, social, psicológica ou espiritual dos participantes do estudo. Para demais necessidades relacionadas a tal risco, a APAE disponibiliza uma equipe de profissionais à disposição. Diante de qualquer alteração detectada durante a realização dos procedimentos audiológicos, os pesquisadores ficam incumbidos em encaminhá-los para centros especializados a fim de acompanhar e, se necessário, tratar e reabilitar as alterações auditivas.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

Sua participação é voluntária e sem custos financeiros, estes, serão obrigações dos pesquisadores. Você pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também na que trabalha. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto. Os

procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o qual assegura que o participante não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Assim, além de sua contribuição no maior conhecimento sobre a saúde auditiva dos portadores de hipotireoidismo congênito, contribuindo para o desenvolvimento de novas medidas de avaliação, tratamento e tecnologias nessa área no Brasil, receberá benefícios diretos desta pesquisa. São eles: A aquisição de informações sobre sua saúde auditiva, desenvolvimento cognitivo, processos de linguagem e outros aspectos fonoaudiológicos, podendo até em alguns casos, se detectado problemas auditivos, os pacientes serão encaminhados para serviços especializados e específicos a fim de iniciar o tratamento necessário o quanto antes.

Confidencialidade

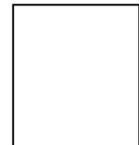
Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas. O material com as suas informações (exames, entrevistas, prontuários, etc) ficará guardado sob a responsabilidade dos pesquisadores Caio Leônidas e Héliida Braga com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem:

Eu, _____ RG _____,
após receber uma explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Salvador, ____ de _____ de _____

Responsável Legal ou Pais do paciente/ Paciente (a partir dos 18 anos)

Caio Leônidas / Héliida Braga, celular (71) 92100471/ 92577770
e-mail: caioleonidas@gmail.com/ helidabraga@hotmail.com



Impressão do dedo polegar
Caso não saiba assinar

APÊNDICE C – Triagem: fatores de risco à deficiência auditiva

Nome: _____ Idade: ____ Data ____/____/____

Fatores de risco para perda auditiva em recém-nascidos (Joint Committe on Infant Hearing)	Sim	Não
Antecedentes familiares de perda auditiva neurossensorial hereditária. Consangüinidade materna.		
Infecções congênitas (rubéoloa, sífilis citomegalovírus, herpes e toxoplasmose).		
Malformações craniofaciais, incluindo as do pavilhão auricular e do meato acústico externo.		
Peso de nascimento inferior a 1.500 g.		
Hiperbilirrubinemia – exsanguineotransfusão.		
Medicação ototóxica (aminoglicosídeos, associação com diuréticos, agentes quimioterápicos).		
Meningite bacteriana.		
Apgar de zero no primeiro minuto, falha na respiração espontânea por mais de dez minutos.		
Ventilação mecânica		
Síndromes.		
Alcoolismo materno ou uso de drogas psicotrópicas na gestação.		
Hemorragia ventricular.		
Permanência na incubadora por mais de sete dias.		

Se faz uso de algum medicamento, especifique aqui (nome e dosagem) _____

APÊNDICE D – Valores da correlação de *spearman* entre as variáveis clínicas do hipotireoidismo congênito e as frequências específicas das EOAPDs

Variáveis	Orelha	Frequência						
		1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
Idade de início do tratamento (dias)	OD	0,18517	0,26565	0,10016	0,13844	0,084045	0,15269	0,055841
	OE	0,036788	-0,003251	0,032248	0,10685	0,09194	-0,039623	0,13789
Tempo de doença(anos)	OD	0,025394	-0,026623	-0,098914	-0,25065	-0,21417	-0,057503	0,03099
	OE	-0,069911	0,060237	-0,020684	-0,12136	-0,2009	-0,20319	-0,19372
Epsódios de níveis séricos de T4 Livre inadequado	OD	0,017913	0,19737	0,078663	-0,14599	-0,15429	0,022724	0,054322
	OE	0,086318	0,091984	0,15012	-0,034646	-0,065641	-0,046088	0,0014486
Epsódios de níveis séricos de TSH > 15 até os 3 anos	OD	-0,18199	-0,10058	-0,008726	-0,23304	-0,003475	-0,01263	-0,062007
	OE	-0,086408	-0,025367	-0,043935	-0,14116	0,070494	-0,071466	-0,17351
Epsódios de níveis séricos de TSH > 15 após os 3 anos	OD	-0,21302	-0,098703	0,018956	-0,23657	-0,087189	-0,069536	-0,12769
	OE	-0,1289	-0,095864	-0,085935	-0,26556	-0,13363	-0,093464	-0,22776
Epsódios de níveis séricos de TSH <0,5 até os 3 anos	OD	-0,0085035	0,16219	0,0060606	0,045969	-0,031539	0,0040526	0,060568
	OE	0,13406	0,11046	0,088587	-0,000368	-0,018882	-0,13553	-0,12653
Epsódios de níveis séricos de TSH <0,5 após os 3 anos	OD	-0,11743	-0,037424	-0,069941	-0,097954	-0,026319	0,049747	-0,10417
	OE	-0,11405	-0,021796	0,01393	-0,048553	-0,043255	-0,042923	-0,29565

*Segundo Cohen (1988), os valores de correlação situados entre 0,10 e 0,29 indicam uma correlação inexistente ou pequena; valores entre 0,30 e 0,49 indicam que existe uma correlação média e valores entre 0,50 e 1 podem ser interpretados como sinais de grande correlação.

APÊNDICE E – Protocolo dos resultados dos exames eletrofisiológicos da audição

Paciente: _____ DN / /

Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico (PEATE)

Condições do Exame:

Estímulo do tipo cliques monoaurais ipsilaterais / realizado durante vigília / polaridade rarefeita / intensidade em 80 dBNPS

Resultados

Valores das Latências Absolutas		
Onda I	Onda III	Onda V

Valores das Latências Interpico		
I - III	III - V	I - V

Conclusão:

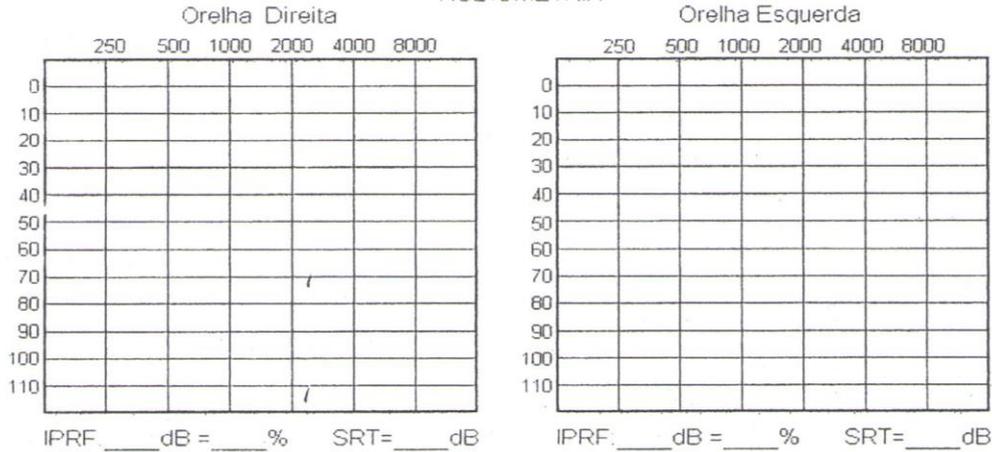
Emissões otoacústicas produto por distorção (1 a 8 kHz)

Fonoaudiólogo(a) responsável

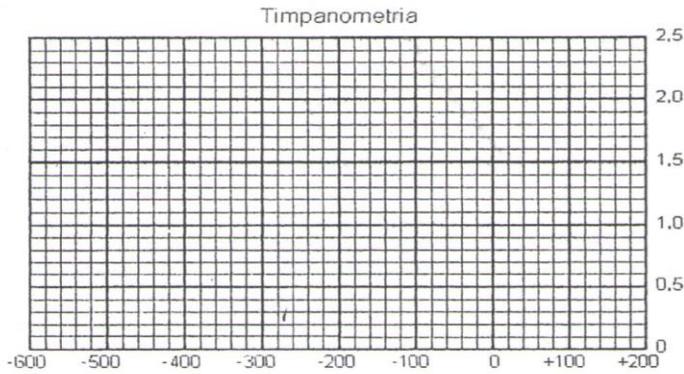
ANEXO A Protocolo para avaliação audiológica

Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____
 Dâta de Nascimento: _____ Série: _____ Turma: _____

AUDIOMETRIA



MEDIDAS DE IMITÂNCIA ACÚSTICA



ACUMETRIA

Freq	Rinne	Weber
500		
1000		

FUNÇÃO TUBÁRIA

Deglutições	Pressão
Início	
1ª deglutição	
2ª deglutição	
3ª deglutição	
4ª deglutição	

Reflexo Acústico

Freq	Orelha Direita					Orelha Esquerda				
	Limiar	Contra	Difer	Ipsi	Decay	Limiar	Contra	Difer	Ipsi	Decay
500										
1000										
2000										
3000										
4000										
	(sonda OE)					(sonda OD)				

Observações

ANEXO B

Lista de palavras tri e polissílabas

Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF)

Pacote	Farofa	Fósforo
Parede	Sapato	Cortina
Paletó	Cenoura	Bicicleta
Boneca	Soldado	Televisão
Tapete	Chinelo	Campainha
Tamanho	Chuveiro	Telefone
Travessa	Xícara	Empregada
Caneta	Varanda	Farmácia
Caderno	Vontade	Enceradeira
Cozinha	Valeta	Geladeira
Camisa	Casaco	Aspirador
Banana	Asilo	Batedeira
Bondade	Brinquedo	Jabuticaba
Azeite	Gemada	Carruagem
Donzela	Gelado	Papagaio
Dinheiro	Janela	Elefante
Dúvida	Lâmpada	Hipopótamo
Galinha	Cabelo	Maravilha
Guloso	Maleta	Aviador
Gostoso	Telhado	Alfaiate
Macaco	Toalha	Aparelho
Mordida	Molhado	Plantação
Melado	Coração	Abacate
Novela	Girafa	Abacaxi
Namoro	Barulho	Tangerina
Número	Cozinheiro	Padaria
Canhoto	Abóbora	Açucareiro
Montanha	Relógio	Chocolate
Favela	Torrada	Dentadura
Futebol	Terraço	Aeronave

ANEXO C

Lista de palavras mono e dissílabas

Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF)

N	Orelha Direita		%	Orelha Esquerda	
	Mono	Dis		Mono	Dis
01	Pé	Braço	96	Bom	Baile
02	Bem	Casa	92	Pó	Cara
03	Dar	Disso	88	Dó	Dono
04	Teu	Faca	84	Tão	Grito
05	Quer	Jarro	80	Quem	Papo
06	Gás	Pago	76	Gol	Canto
07	Fé	Teto	72	Fui	Chefe
08	Vou	Roda	68	Sol	Sola
09	Sim	Cedo	64	Zé	Carro
10	Crer	Quilo	60	Cruz	Gelo
11	Bis	Laço	56	Rim	Pouco
12	Dor	Brilho	52	Não	Rede
13	Já	Nada	48	Meu	Logo
14	Réu	Linha	44	Já	Negro
15	Lua	Mola	40	Sul	Sonho
16	Som	Campo	36	Cor	Moda
17	Nem	Tombo	32	Pus	Filho
18	Mel	Droga	28	Bar	Chifre
19	Zás	Salto	24	Trem	Livre
20	Chão	Lenço	20	Lã	Gato
21	Rir	Chave	16	Rol	Jovem
22	Lei	Cravo	12	Quis	Nunca
23	Fim	Vida	8	Nu	Traço
24	Ter	Nuvem	4	Céu	Zona
25	Voz	Zelo	0	vi	Volta

ANEXO D



Parecer do núcleo de pesquisa científica/NUPEC-APAE, Salvador

Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador - APAE

Parecer do Núcleo de Pesquisa Científica/NUPEC APAE Salvador

Nº. do processo: 001/2013

Projeto: Estudo do Sistema Auditivo Olivococlear Medial em Indivíduos com Hipotireoidismo Congênito.

Proponente: Caio Leônidas O. De Andrade

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Data de entrada: 31/01/2013

X	APROVADO SEM RESSALVAS
	APROVADO COM CORREÇÕES / ESCLARECIMENTOS
	APROVADO COM NECESSIDADE DE REUNIÃO TÉCNICA
	NÃO SE ENQUADRA NOS CRITÉRIOS DA INSTITUIÇÃO
	EM ANÁLISE
	ENCERRADO

PARECER

Anexo :

- Processo nº. 001/2013

Salvador, 07 de outubro de 2014.

Tatiana Amorim
Coordenadora NUPEC

ANEXO E

Submissão ao comitê de ética

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do Sistema Auditivo Olivococlear Medial em Indivíduos com Hipotireoidismo Congênito

Pesquisador: Luciene da Cruz Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09076113.8.0000.5531

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 433.829

Data da Relatoria: 06/11/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo proposto pelo Programa de Pós-graduação dos Processos Interativos de órgãos e sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA. Pesquisa de caráter descritivo analítico a ser realizada com crianças portadoras de hipotireoidismo congênito ou não, atendidas na APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais) de Salvador. O projeto foi submetido à apreciação do Núcleo de Pesquisa Científica (NUPEC) da instituição e possui parecer de aprovação, processo nº 001/2013, datado em 05.06.2013.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Avaliar a função do sistema olivococlear medial através da supressão das emissões otoacústicas e dos potenciais evocados auditivos em indivíduos portadores ou não de hipotireoidismo congênito (HC); Objetivos específicos: Correlacionar a supressão das emissões otoacústicas dos potenciais evocados auditivos nos indivíduos com HC e a dosagem sérica atual, bem como o tempo de doença e idade de início do tratamento, adesão terapêutica e faixa etária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores descrevem que o estudo não possui riscos; Os benefícios são descritos como: "Espera-se que este estudo contribua para a elucidação dos mecanismos de ação dos hormônios tireoideanos nas vias auditivas e a compreensão dos aspectos clínicos da ontogenia tireoidiana e

Endereço: Rua Augusto Vieira S/N 3ª Andar
Bairro: Caixa CEP: 41.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-7615 Fax: (71)3283-7615 E-mail: cepee.ufba@ufba.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 433.829

seus distúrbios associados. Bem como detecção precoce de alterações no sistema olivococlear em busca da prevenção para possíveis alterações neurocognitivas, comuns em portadores de HC".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo com casuística constituída por indivíduos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, destros e com idade a partir dos 07 anos, distribuídos em dois grupos: (1) Grupo experimental (GE): composto por sujeitos com hipotireoidismo congênito, em tratamento de reposição hormonal, acompanhados na Associação de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE) de Salvador-Ba; e (2) Grupo controle (GC): composto por sujeitos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade e sem diagnóstico de hipotireoidismo congênito, pareados com relação à faixa etária, atendidos na Associação de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE) de Salvador-Ba. Os dados serão coletados em fonte documental (prontuário do participante), entrevista semi-estruturada e testes audiométricos. Do prontuário serão recolhidos dados referentes ao perfil endocrinológico, otoneuroológico, audiométrico e de linguagem. Das entrevistas serão recolhidas informações sócio-demográficas, clínicas e outros dados de saúde. Nos testes audiométricos serão buscados potencial evocado auditivo, emissões otoacústicas, audiometria tonal e vocal, imitanciometria, além de dados pessoais do participante.

Os recursos necessários e o orçamento foram descritos na brochura do pesquisador. Mas, apesar do destaque para a viabilidade financeira do projeto, os autores não explicitam quem assumirá financeiramente a sua execução. No resumo do projeto há informação de financiamento próprio.

No capítulo da Casuística, material e métodos, item 5.8, dos aspectos éticos, os autores confirmam atendimento aos princípios emanados da Res. 196/96 do CNS. No entanto, nos apêndices apresenta a Declaração de compromisso com a Resolução vigente, a 466/2012.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: O ruído gerado durante a realização de alguns dos exames de audição (medidas de imitância acústica, PEATE e Emissões otoacústicas) se configuram como riscos para os participantes do estudo. Neste sentido, torna-se necessário ser destacado e considerado, assim como as condutas que serão adotadas para reduzi-los e/ou minimizá-los. O TCLE requer identificação e contato do CEP responsável pelo projeto, tanto quanto a diferenciação do campo de assinatura do responsável, quanto tratar-se de participante menor, haja vista os critérios de inclusão possibilitar participantes a partir de 7 anos. Demais termos foram apresentados de acordo recomendação do CEP/CONEP.

Endereço: Rua Augusto Vieira S/N 3ª Andar
Bairro: Castelo CEP: 41.110-050
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-7615 Fax: (71)3283-7615 E-mail: cepee.ufba@ufba.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 433.828

Recomendações:

Considerar e elencar os riscos inerentes à realização dos exames de audição, assim como descrever as condutas para reduzi-los e, em caso de dano, como deverão ser tratados.

Ajustar conteúdo do TCLE de acordo com considerações acima (riscos, identificação do CEP e campo de assinatura do responsável pelo participante);

Atualizar a informação sobre Resolução de referência, substituindo a antiga 196/96 para a Resolução vigente, nº466/12 no item 5.8 dos aspectos éticos; inserir descrição da participação dos responsáveis quando tratar-se de menores; informar quem assumirá as despesas para implementação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresentado contribuirá com novos conhecimentos na área correlata, é factível, porém requer os ajustes recomendados acima, para atendimentos dos princípios éticos recomendados pela Res. 466/2012.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A plenária homologa o parecer de PENDÊNCIA emitido pelo Relator.

SALVADOR, 23 de Outubro de 2013

Assinador por:
KARINA ARAUJO PINTO
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar
Bairro: Castelo CEP: 41.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-7615 Fax: (71)3283-7615 E-mail: cepee.ufba@ufba.br