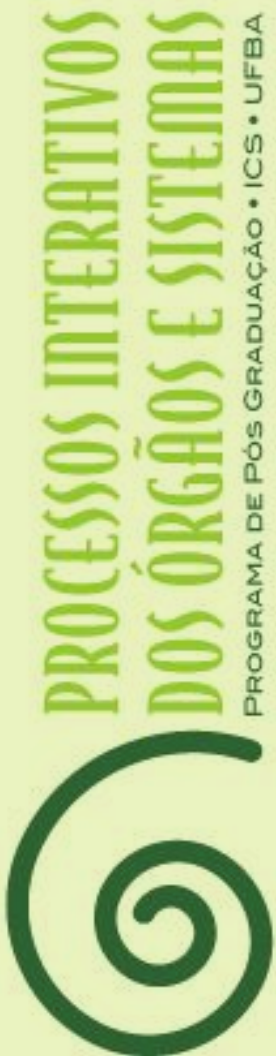


Hélida Braga de Oliveira



Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com reposição de levotiroxina

Salvador



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**



HÉLIDA BRAGA DE OLIVEIRA

**POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO ENCEFÁLICO EM
INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM TRATAMENTO COM
REPOSIÇÃO DE LEVOTIROXINA**

Salvador
2014

HÉLIDA BRAGA DE OLIVEIRA

**POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO ENCEFÁLICO EM
INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM TRATAMENTO COM
REPOSIÇÃO DE LEVOTIROXINA**

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

Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves
Coorientadora: Profa. Dra. Luciene da Cruz Fernandes

Salvador

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

- O48 Oliveira, Héli da Braga de
Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com reposição de levotiroxina. / Héli da Braga de Oliveira. – Salvador, 2014.
74 f.
Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2012.
1. Hipotireoidismo. 2. Audição. 3. Saúde. I. Alves, Crésio de Aragão Dantas. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.
- CDU 616.441-008.64

HÉLIDA BRAGA DE OLIVEIRA

POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO ENCEFÁLICO EM
INDIVÍDUOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM TRATAMENTO COM
REPOSIÇÃO DE LEVOTIROXINA

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

Banca Examinadora

Dr. Crésio Aragão Dantas Alves, Orientador(a) _____

Doutor em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia, professor adjunto IV do Departamento de Pediatria.

Dra. Renata Mota Mamede _____

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

Dra. Isabel Cristina Salles _____

Pós-Doutorado pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (2014), doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina (2013).

Dedico este trabalho a minha mãe, Adernita Braga.

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigada pela vida. Após dois anos de formada como Bacharel em Fonoaudiologia, vejo o quanto de amor criei por esta profissão, e à Pediatria. Por isso, agradeço a contribuição dos meus professores de Graduação e aos profissionais da UNEB, assim como os da UFBA (Dario, Luciene, Marcelo), por todas as oportunidades.

Agradeço ao PpgPios, que me proporcionou novos conhecimentos, maturidade e amigos verdadeiros. Como presente da vida, recebi a orientação do professor Dr. Crésio Alves, meu mestre, que agradeço por toda a sabedoria, paciência, ensinamentos, dedicação e atenção dispensados ao nosso trabalho. O senhor é uma pessoa admirável.

O que dizer de professores queridos como Dra. Luciana, Profa. Dra. Fátima e em especial, ao Prof. Dr. Maurício Cardeal, que inúmeras vezes me acolheu, ajudou e elucidou inúmeras dúvidas. Obrigada!

Tão importante quanto, agradeço à fantástica Profa. Dra. Luciene da Cruz, por todos os ensinamentos de vida e Fonoaudiologia. Ao Prof. Dr. Helton Estrela e Prof. Dr. Roberto Paulo, pela preciosa contribuição...

Gostaria de deixar meu forte abraço a toda equipe da APAE (em especial, Dra. Renata, Dra. Tatiana, Nildo, Patrícia e Éster), por todo auxílio, paciência, carinho e amizade. Aos mais brilhantes alunos Marta, Fernanda, Iasmin, Ingrid, Jadson e Aline: obrigada! Foi um imenso prazer trabalhar e estudar com todos vocês.

Agradeço a todos os pacientes e mães que colaboraram para esta conquista.

O percurso até aqui não foi fácil, e por isso, sou eternamente grata aos meus pais, pela força, e por terem feito de mim a pessoa que sou hoje. Igualmente especial, agradeço ao meu irmão Helder, meu exemplo desde criança. Agradeço aos meus amigos Mila, Sínthia, Anderson, Carina, Juliana, Marcelo, Lu e Caio por todas as palavras amigas e pelo compartilhamento de emoções.

Mãe, este trabalho e tudo o que o envolve, eu dedico à senhora. Obrigada por me permitir realizar o nosso sonho e onde quer você esteja, nada, nunca será distante...

OLIVEIRA, HÉLIDA BRAGA DE. **Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com reposição de levotiroxina.** 74p, 2014. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.

RESUMO

Os hormônios tireoidianos (HT) são fundamentais para o desenvolvimento de vários órgãos e sistemas, dentre eles o sistema nervoso auditivo central (SNAC). Alterações auditivas podem estar presentes em pacientes com hipotireoidismo congênito (HC), mesmo na presença de limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade. Neste sentido, o exame eletrofisiológico - potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), permite a avaliação da sincronia neural das vias auditivas e detém a sensibilidade em detectar lesões subclínicas, antes mesmo de apresentarem possíveis sintomas ou sinais auditivos. **Objetivo:** Investigar a sincronia neural do sistema nervoso auditivo em indivíduos com HC, por meio do PEATE, bem como avaliar a associação dos exames audiológicos com a idade do diagnóstico, tempo da doença, etiologia, dosagem sérica de TSH e T₄L nos exames diagnósticos e auditivos. **Materiais e método:** Estudo exploratório descritivo com amostra por 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 ($TSH \leq 5 \mu UI/mL$) e hipotratamento ($TSH \geq 15 \mu UI/mL$). Como instrumento de pesquisa utilizou-se a audiometria tonal e vocal, imitanciometria e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE). A análise estatística utilizou o *software estatístico R (R Development Core Team, 2014)*. As variáveis contínuas foram descritas como média, desvio padrão, valores máximos e mínimos. Utilizou-se o Teste t de Student para analisar variáveis paramétricas, e testes de *Pearson* e *Spearman* para correlações entre outras variáveis. **Resultados:** A média de idade quando do exame diagnóstico foi de 51,7 ($\pm 41,6$) dias. Os níveis séricos dos hormônios TSH e T₄L, no exame diagnóstico, obtiveram médias de 85,6 $\mu UI/mL$ ($\pm 112,3$) e 1,17 ng/dL ($\pm 0,85$), respectivamente. A média do tempo de tratamento desde o diagnóstico foi de 8,31 anos ($\pm 3,09$) anos. Na ultrassonografia da tireoide, 70,4% 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 97% dos pacientes apresentaram ao menos um episódio de irregularidade nos níveis séricos do T₄ livre até a idade atual, 75% indivíduos tiveram valores de TSH suprimido e 55,81% de TSH $> 15 \mu UI/mL$. No dia da avaliação audiológica, 60% dos indivíduos apresentaram níveis séricos de T₄ livre e TSH regularizados. Não foram encontradas alterações nos limiares auditivos tonais e vocais. Das 88 orelhas investigadas, 11,4% tiveram reflexos acústicos ausentes e 9% elevados. Em relação ao PEATE houve diferença significativa às latências absolutas e interpícos entre as orelhas ($p < 0,05$). Correlação de grau moderado e significativa ao nível de 5% foi documentada entre a idade do diagnóstico e as latências interpícos I-III ($r = 0,32$, $p = 0,029$) e I-V ($r = 0,36$, $p = 0,16$), na orelha direita. **Discussão:** A ausência de reflexos acústicos estapedianos e os resultados do PEATE sugerem correlação significativa entre a idade de início do tratamento e a sincronia neural tanto entre o nervo auditivo e complexo olivar superior, quanto ao tronco encefálico. Não foi observada correlação entre faixa etária, etiologia, tempo do HC e níveis séricos de TSH e T₄ livre no dia do PEATE. **Conclusão:** Crianças com hipotireoidismo congênito e início tardio do tratamento com LT-4, ainda que normo-ouvintes, podem apresentar comprometimento nas vias auditivas centrais, possivelmente, devido o período da deficiência hormonal.

Palavras – chave: audição; hipotireoidismo congênito; potencial evocado auditivo.

OLIVEIRA, HÉLIDA B. DE. Brainstem auditory evoked potential in patients with congenital hypothyroidism being treated with levothyroxine. 74 p. 2014. Dissertation - (MA in Interactive Process of Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, **Federal University of Bahia**, Salvador.

ABSTRACT

The thyroid hormones (TH) are fundamental to the development of several organs and systems, among them the central auditory nervous system. Hearing changes may be present in patients with congenital hypothyroidism (CH), even in the presence of normal auditory thresholds. The electrophysiological exam brainstem auditory evoked potential (BAEP), allows the evaluation of neural function of auditory pathways and have the sensitivity to detect subclinical lesions even before the onset of clinical symptoms. **Objectives:** To investigate the neural synchrony of the auditory nervous system in individuals with HC, by means of the BAEP, as well as to assess the association of the audiological exams with the age at diagnosis, duration of disease, etiology, serum levels of TSH and FreeT4 at the diagnostic evaluation. **Materials and methods:** Exploratory descriptive cross sectional study with a convenience sample, composed of patients with CH treated with levothyroxine aged \geq five years. Patients with levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) abnormal in one or more visits were classified as hyper-treatment ($TSH \leq 5 \mu UI$, and hypo-treatment ($TSH \geq 15 \mu UI/mL$). As an instrument of research we used to tonal and vocal audiometry, immittance audiometry and auditory brainstem response- BAEP. Statistical analysis was performed with the statistical software R (R Development Core Team, 2014). The continuous variables were described as mean, standard deviation, maximum and minimum values. The Student's t-Test was used to analyze parametric variables, and tests of Pearson and Spearman correlations between other variables. **Results:** The average age at the diagnostic evaluation was 51.7 (± 41.6) days. The mean serum levels of TSH and FreeT4, at the in diagnostic evaluation, 85.6 $\mu UI/mL$ ($\pm 112,3$) and 1.17 ng/dL (± 0.85), respectively. The mean age in the evaluation of the BAEP was 8.34 years (± 2.36) years, and the time of treatment since the diagnosis was 8.31 years (± 3.09) years. The thyroid ultrasonography showed that the dys-hormonogenesis was etiology (70.4 %). The hormonal evaluation follow-up up to the current age, showed that 76.7% (33) individuals had values of suppressed TSH and 55.81% $TSH > 15 \mu UI/ml$. On the day of the audiological evaluation, 70% of subjects had serum levels of FreeT4 and TSH assessed. No abnormalities were found in auditory and vocal thresholds. In the 88 ears investigated, 11.4% had absence of acoustic reflexes and 9% high. In relation to the BAEP there was no significant difference between the ears and the interpeak latencies I-III ($r = 0.26$; $p = 0.05$). Moderate correlation was documented between the age at diagnosis and the interpeak latencies I-III ($r = 0.32$, $p = 0.029$) and I-V ($r = 0.36$, $p = 0.16$) in the right ear. **Discussion:** The absence of stapedial acoustic reflex and the prolongation of interpeak waves in the BAEP suggested significant correlation between the age at the initiation of treatment and the neural synchrony both between the auditory nerve and superior olivary complex, and the brainstem. There was no correlation between age, etiology, time of CH and serum levels of TSH and FreeT4 in the day of BAEP. **Conclusion:** Children with CH and late initiation of treatment with LT-4, even if normal-hearing, may have compromised the central auditory pathways, possibly, because the period of disability hormonal. **Key-words:** hearing; congenital hypothyroidism; auditory evoked potential.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura1- Estruturas do sistema auditivo periférico	23
Figura 2- Estruturas do sistema auditivo central.....	24
Figura 3 - Ondas I, II, III, IV e V com seus respectivos locais de origem.....	28
Figura 4 – Equipamento Portátil <i>Integrity</i> TM , Tipo V500.....	44
Figura 5 – Análise dos PEATES captados e registrados pelo Sistema <i>Integrity</i> V500.....	43
Figura 6- Fluxograma da composição da amostra.....	47
Figura 7 - Distribuição percentual de indivíduos que apresentaram irregularidade sérica, estratificados quanto à faixa etária.....	49
Figura 8 - Seguimento hormonal.....	50
Figura 9- Frequência dos reflexos acústicos estapedianos.....	51
Figura 10 - Média e desvio padrão (DP) dos limiares audiométricos em dB, nas frequências de 0,25 a 8kHz, nas orelhas direita (OD) e esquerda (OE), da amostra com limiares auditivos normais.....	51
Quadro 1 – Métodos de potenciais evocados.....	26
Quadro 2- Principais aplicações clínicas dos potenciais evocados auditivos em adultos e em crianças.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Achados sobre o PEATE em indivíduos com HC.....	31
Tabela 2 - Perfil endocrinológico dos indivíduos portadores do hipotireoidismo congênito que realizaram a avaliação audiológica completa.....	48
Tabela 3 - Níveis séricos dos hormônios tireoidianos no dia da avaliação do PEATE.....	50
Tabela 4 - Distribuição dos valores médios, em dBNPS, dos registros dos sinais das EOAPD na orelha direita e esquerda por frequência específica.....	52
Tabela 5 - Média, desvio padrão, valores mínimos e máximos das latências absolutas (LA) das ondas I, III, V e latências interpicos (LIP) I-III, III-V e I-V, por orelha, em milissegundos (ms).....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

dB - Decibels

dBNA - Decibels nível de audição

dBNPS - Decibels nível de pressão sonora

DP - Desvio padrão

EOA- Emissões otoacústicas

HC - Hipotireoidismo congênito

IPRF - Índice percentual de reconhecimento de fala

kHz - Kilohertz

LA – Latência absoluta das ondas

LIP- Latência dos intervalos interpicos das ondas

LRF - Limiar de reconhecimento de fala

Mín- Mínimo

Máx- Máximo

ms - Milissegundos

PAC - Processamento auditivo central

PEATE - Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

RA - Reflexo acústico

SNC - Sistema nervoso central

SNAC- Sistema nervoso auditivo central

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TSH - Hormônio estimulante da tireoide

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

µg/dL - Micrograma por decilitro

µU/mL - Microunidade por mililitro

µg/kg/d - Micrograma por quilograma por dia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1	GLÂNDULA TIREOIDE	16
2.2.	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	16
2.2.1	Definição e epidemiologia	16
2.2.2	Etiologia	17
2.2.3	Classificação	17
2.2.4	Aspectos clínicos	18
2.2.5	Diagnóstico	18
2.2.6	Tratamento	19
2.2.7	Sistema nervoso e hipotireoidismo congênito	20
2.3	FUNÇÃO AUDITIVA	22
2.3.1	Sistema auditivo	22
3	REVISÃO DE LITERATURA	26
3.1	POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS	26
3.1.2	Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico - PEATE	27
3.2	USO DO PEATE NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	31
4	OBJETIVOS	35
4.1	OBJETIVO GERAL	35
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	35
5	MATERIAL E MÉTODOS	36
5.1	DESENHO DE ESTUDO	36
5.2	POPULAÇÃO	36
5.3	AMOSTRA	36
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
5.6	RISCOS DA PESQUISA	37
5.7	BENEFÍCIOS DA PESQUISA	37
5.8	COLETA DE DADOS	37
5.8.1	Revisão de prontuário	37
5.8.2	Questionário estruturado	39
5.8.3	Avaliação audiológica	39
5.8.3.1	Meatoscopia	40
5.8.3.2	Audiometria tonal liminar	40
5.8.3.3	Audiometria vocal	40
5.8.3.4	Imitanciometria	41
5.8.3.5	Emissões otoacústicas	42
5.8.3.6	Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico	43
5.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5.10	ASPECTOS ÉTICOS	45
5.11	FONTE DE FINANCIAMENTO	45
6	RESULTADOS	47
6.1	DADOS DA AMOSTRA	47
6.2	DADOS ENDOCRINOLÓGICOS	47
6.3	DADOS AUDIOLÓGICOS	50
7	DISCUSSÃO	56
8	CONCLUSÕES	62
	REFERÊNCIAS	
	APÊNDICES	
	ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

Diversas patologias endócrino-metabólicas, quando não diagnosticadas e não tratadas precocemente, podem promover disfunções, tanto na morfologia das estruturas do sistema auditivo quanto na acuidade auditiva. Entre essas causas, encontra-se o hipotireoidismo, em especial a sua forma congênita (hipotireoidismo congênito - HC), caracterizado como um distúrbio metabólico resultante da redução dos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos desde a vida fetal (SETIAN, 2007).

Os hormônios tireoidianos são fundamentais no processo de desenvolvimento e diferenciação do sistema nervoso central (SNC), desde o período embrionário até os primeiros dois anos de vida (PORTERFIELD, HEDNRICH, 1993). Logo, a deficiência ou ausência hormonal, nessa fase, pode provocar graves lesões neurológicas (ROVET, 2002; SILVA et al., 2005). A fim de evitar tais danos, programas de Triagem Neonatal permitem o diagnóstico precoce por meio do teste do pezinho, possibilitando o tratamento com a reposição da levotiroxina (SBEM, 2005).

A alta taxa de incidência do HC torna necessária a realização de estudos sobre os possíveis impactos clínicos e subclínicos desse distúrbio. No mundo, a taxa é de 1: 3000-4000 nascidos vivos, 1: 2500 no Brasil e de 1: 3070 na Bahia (LACERDA et al., 2010). O HC prevalece no sexo feminino em relação ao masculino (2:1) e observa-se maior risco em crianças com síndrome de Down (PEZZUTI et al., 2009).

Entre outras funções dos hormônios tireoidianos, encontra-se a manutenção e o funcionamento dos diversos órgãos e sistemas, entre eles: o sistema nervoso auditivo - SNA (CAO et al., 1994; ZOELLER et al. 2002; PANTOJA et al., 2002; SETIAN, 2007). As repercussões sobre a deficiência dependem da época de início, intensidade, duração da deficiência e, sobretudo, da normalização dos seus níveis séricos, realizados graças ao acompanhamento clínico e à reposição hormonal precoce (HEYERDAHL; OERBECK, 2003).

Estudos destacam as afecções morfológicas encontradas no sistema nervoso auditivo em indivíduos com HC (MEZA, ACUÑA, ESCOBAR, 1996; CANTOS et al., 2003). Outras publicações especificam que a disfunção dos hormônios reduziria a produção energética celular, prejudicando a microcirculação, oxigenação e metabolismo dos órgãos neurosensoriais, incluindo importantes estruturas da orelha interna (estria vascular e o órgão espiral) (UZIEL et al., 1983; KNIPPER et al., 2000; OLIVEIRA, 2003).

Autores reforçam sobre a complexidade da fisiologia hormonal tiroídiana sob a terceira fase de desenvolvimento do SNC, na qual o sucesso do processo de mielinização depende exclusivamente da função tireóidea da criança. Ainda que a reposição hormonal pós-natal possa trazer uma compensação parcial, é possível encontrar alterações na composição e na arquitetura celular (PORTERFIELD, HEDNRICH, 1993).

Assim, é possível dialogar sobre os achados auditivos da população com HC na literatura, porque, enquanto alguns estudos demonstram efeito benéfico da reposição hormonal na audição periférica (cóclea), outros autores negam os mesmos benefícios nas alterações auditivas centrais (retrococlear) (LAUREAU et al., 1986; FRANÇOIS, 1993; BELLMAN et al., 1996; MORREALE et. al., 2004; MARTI, 2006).

A fim de investigar com precisão a neurofisiologia das vias auditivas ao longo do SNC (do nervo auditivo ao tronco encefálico), a análise dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico – PEATE surge como um exame clínico objetivo, permitindo a avaliação de componentes da porção central do sistema auditivo (SNAC), contribuindo para a precisão no diagnóstico diferencial audiológico, no acompanhamento da maturação durante o processo de desenvolvimento e sinalizando possíveis disfunções causadas por doenças, como o hipotireoidismo congênito.

Ainda que escassos, os estudos com uso do PEATE no HC divergem sobre os achados, evidenciando a necessidade de maiores investigações audiológicas (HEBERT et al., 1986; NORCROSS-NECHAY et al., 1989; BELLMAN et al., 1996; CHOU et al., 2002; PARREIRA, 2006; ALMEIDA, 2009; MUNHOZ, 2012).

Os primeiros anos de vida são considerados os mais importantes para o desenvolvimento das habilidades linguísticas e é neste período que ocorre a maturação do SNAC. Logo, uma possível disfunção hormonal tiroídiana tanto pré, quanto pós-natal, pode ser considerada fator de risco para a saúde auditiva (ROVET, 2005).

A hipótese deste estudo é de que crianças com HC, ainda que, na presença de limiares auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade, possam apresentar características subclínicas da sincronia neural do SNAC, decorrentes de supressão hormonal em período imprescindível à sua maturação. Face ao exposto, o conhecimento sobre os prováveis efeitos negativos que o HC pode acarretar no sistema auditivo, por meio do PEATE, possibilitará que se tomem medidas corretivas e/ou preventivas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide produz os hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). O T4 é transformado periféricamente (dentro das células nos tecidos-alvo) em T3, que é o hormônio ativo. O T3 se liga aos receptores no núcleo das células, estimulando todo o seu funcionamento (BERNAL; NUNES. 1995).

O T3 e o T4 atuam sobre o metabolismo celular, estimulando o consumo de glicose e oxigênio, produção de calor, influenciando o crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos, ativando funções cardiovasculares, peristálticas, emocionais (humor) e funções cognitivas (memória) (DE FELICE; DI LAURO, 2004).

Os hormônios tireoidianos são extremamente importantes para a formação e desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), no feto e no neonato, porque controlam a síntese de proteínas, a produção de mielina, enzimas e o nível dos lipídios no SNC. Além disso, o T4 por si só, pode agir como um neurotransmissor.

A redução dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tireoxina) acompanhado do aumento do TSH (hormônio tireoestimulante) caracterizam o hipotireoidismo. Portanto, esta condição clínica quando congênito, pode causar sérios danos como, por exemplo: o retardo mental, possivelmente irreversível se não tratado no primeiro ano de vida (GYTON, HALL, 2002; MORREALE, 2004).

2.2. HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

2.2.1. Definição e epidemiologia

O hipotireoidismo congênito (HC) é definido como uma síndrome clínica decorrente da síntese, secreção ou ação insuficiente dos hormônios tireoidianos (SETIAN, 2007). Essa é a desordem endócrina neonatal mais frequente em regiões iodo-suficientes e a principal causa de retardo mental passível de prevenção.

A taxa de incidência do HC é de 1: 3000-4000 nascidos vivos no mundo, 1: 2500 no Brasil e de 1: 3070 na Bahia (PEDIATRICS, 2006; LÉGER et al., 2011; LACERDA et al., 2010). Prevalece a incidência no sexo feminino em relação ao masculino (2:1) e observa-se maior risco em crianças com síndrome de Down (PEZZUTI et al., 2009).

2.2.2. Etiologia

O HC pode ocorrer em 5% dos casos por transferência de anticorpos de origem materna. Cerca de 20% dos casos, têm origem em um dos processos que levam à produção dos hormônios tireoidianos (disormonogênese), enquanto que a maioria, aproximadamente em 85%, ocorre devido a malformações da glândula tireoide, as quais são denominadas coletivamente disgenesia tireoidiana (RÚBIO et al., 2002).

A disgenesia tireoidiana é um grupo heterogêneo de malformações distribuídas em quatro formas: ectopia, agenesia, hemiagenesia e hipoplasia. A ectopia é a mais frequente, sendo o tecido tireoidiano encontrado habitualmente na base da língua, seguida da agenesia, caracterizada pela ausência de detecção, pelo isótopo radioativo, de tecido tireoideo em local normal ou em qualquer lugar no trajeto cervical (DEVOS et al., 1999; RAPAPORT, 2000; MEDEIROS-NETO; KNOBEL, 2008). A hipoplasia é caracterizada por uma tireoide hipoplásica, hipofuncional, bilobulada, pobremente detectada por isótopo radioativo e com localização normal. A hemiagenesia corresponde a uma disgenesia na qual a glândula encontra-se em local anatômico normal, no entanto, um lobo da glândula está ausente (RAMOS et al., 2008).

2.2.3. Classificação

O HC pode ser classificado em permanente e transitório (VANDANA et al., 2008).

O HC transitório (HCT) pode ser causado por: imunoglobulinas maternas inibitórias do receptor de TSH; exposição a iodetos ou antitireoidianos durante a gestação; hipotiroxinemia transitória da prematuridade e síndrome da doença eutireoidea (JAIME, 2006; VANDANA et al., 2008). Outras conhecidas causas são os fatores ambientais, maternos e neonatais, tais como prematuridade, carência ou excesso de iodo na mãe ou no recém-nascido e doenças tireoidianas maternas COLLU et al., 1997; SILVA et al., 2005).

O HC permanente é classificado em: primário, causado por anormalidade intrínseca da tireoide; secundário, resultado de doença hipofisária; e terciário (central), decorrente de insuficiência hipotalâmica (KUMAR et al., 2005). No hipotireoidismo primário ocorre elevação do TSH, enquanto nas formas secundárias ou terciárias seus níveis estão inapropriadamente normais ou baixos (RAPAPORT, 2000).

Alterações genéticas influenciam fortemente no desenvolvimento e na biossíntese hormonal da glândula tireoidiana. Nos indivíduos com disgenesia tireoidiana, verifica-se que, geralmente, 5% são portadores de mutações frequentes, como por exemplo: receptor do TSH (TSHR), *PAX8*, *TITF1* e *FOXE1* (CHIAMOLERA; WONDISFORD, 2009).

2.2.4. Aspectos clínicos

Apenas 1-5% dos pacientes com HC são diagnosticados clinicamente (CARRANZA et al., 2006), uma vez que a maioria dos afetados, até o terceiro mês de vida, apresentam uma aparência normal, provavelmente devido a passagem de hormônios tireoidianos da mãe para o feto através da placenta (MONTE, 2006).

O quadro clínico depende da gravidade e do tempo de duração dessa deficiência, afetando todos os tecidos, com maior ou menor intensidade.

As manifestações clínicas também variam de acordo com a faixa etária. No período neonatal, as principais alterações são: icterícia prolongada, distensão abdominal, bócio, hipotermia, macroglossia, hipotonia muscular, bradicardia e mixedema. Na infância, o hipotireoidismo caracteriza-se por desaceleração do crescimento esquelético e retardos neuropsicomotores e de puberdade. (COLLU et al., 1997; CHIAMOLERA; WONDISFORD, 2009). As crianças não tratadas precocemente podem desenvolver retardo mental de graus variáveis e no crescimento, surdez e outros sintomas metabólicos graves (GRUTERS, 1992; ROVET et al., 1996; HEYERDAHL e col., 2003; DE FELICE, 2004; KEMPERS, 2006). No adulto, prevalecem as manifestações metabólicas (SULLIVAN et al., 1999; OLIVEIRA et al., 2010).

Estudos demonstram que mesmo após a detecção precoce e reposição hormonal adequada, algumas disfunções podem ainda ser observadas na linguagem, no desenvolvimento motor, na orientação viso-espacial e *déficits* de atenção e memória (CHOU; WANG, 2002; MORREALE, et al. 2004; AAP; ATA; LWPES, 2006; RAMOS et al., 2009; LÉGER et al., 2011).

A magnitude das alterações é dependente de fatores como a etiologia do HC, período de início, gravidade da deficiência hormonal e idade da criança ao iniciar o tratamento de reposição hormonal (ROVET, 2005).

2.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico de hipotireoidismo congênito pode ser efetuado com as dosagens de tetraiodotironina (T4) e hormônio estimulante da tireoide (TSH), por exames laboratoriais determinados no Programa Nacional de Triagem Neonatal, normatizado pelo Ministério da Saúde, em 2001 (Portaria 822/2001). Na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado pela dosagem de TSH no sangue colhido em papel filtro (teste do pezinho). O teste de rastreio deve ser realizado do terceiro ao sétimo dia após o nascimento (BRASIL, 2001).

Quando o valor da mensuração do T₄ for de 5 a 17,5 µg/dL e o de TSH < 9 µg/dL, deve ser solicitada uma segunda amostra de sangue, para confirmação ou exclusão diagnóstica (Portaria Nº 848, de 31 de outubro de 2002). É importante descartar uso de drogas antitireoidianas pela mãe ou de soluções iodadas em berçário ou, ainda, o hipotireoidismo materno que poderá levar à passagem placentária de autoanticorpos bloqueadores da tireoide fetal, como causas de hipotireoidismo transitório (ZAKARIJA et al., 1990).

Após o resultado fornecido pelo laboratório, os exames alterados são informados à equipe de busca ativa do Serviço de Referência de Triagem Neonatal, cujas ações incluem contato com os municípios para informação de suspeita e solicitação de coleta ou comparecimento dos pacientes e acompanhamento do processo até o envio do paciente pelo município (SBEM, 2005; APAE, 2006).

Para confirmação diagnóstica, a fim de definir se o HC é transitório ou permanente, utiliza-se o teste de privação, que consiste na interrupção do tratamento de reposição hormonal. Assim, a partir dos três anos de idade, verifica-se, por seis meses, a dosagem sérica de T₄ livre e TSH no indivíduo. Se houver manutenção dos níveis normais desses hormônios, caracteriza-se como um quadro de HCT e a criança recebe alta do Serviço de Referência da Triagem Neonatal - SRNT (VANDANA et al., 2008).

Para o diagnóstico etiológico do HC, é indicada a realização de outros exames, tais como: dosagem de T₄ livre e TSH, ultrassonografia da tireoide, cintilografia com captação tireóideia de iodo radioativo (valor de referência 14% a 40%), dosagem de tireoglobulina, anticorpo antitireoidianos (anti-TG e anti-TPO) e anticorpos antirreceptor de TSH (FRANCO et al, 2002).

2.2.6. Tratamento

O tratamento farmacológico do HC é baseado na administração de levotiroxina sódica, na dose inicial de 10 a 15 µg/Kg/dia, a qual deve ser em jejum, uma vez ao dia e, pelo menos, com quatro horas de diferença entre a administração de outras medicações, uma vez que a absorção desse fármaco pode ser afetada por drogas como colestiramina, sulfato ferroso, cálcio e alguns antiácidos que contêm hidróxido de alumínio. A vida média da levotiroxina é de sete dias, e a resposta máxima é atingida na segunda semana de tratamento.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) estabelece como objetivo, iniciar o tratamento dentro de 15 dias de vida (SBEM, 2005). A literatura refere que

crianças com diagnóstico e tratamento tardio (idade superior a 30 dias) apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ROVET et al., 1996; KEMPERS, 2006).

Nos casos em que a glândula tireoide permanece inapta para a regulação hormonal, mesmo sob o tratamento adequado, os seus portadores serão classificados como os casos de HC permanente e, logo, deverão fazer uso da medicação continuamente, bem como acompanhamento médico permanente (MONTE, 1996; CARRANZA et al., 2006; AAP; ATA; LWPES, 2006; RAMOS et al., 2008).

As doses deverão ser reajustadas conforme a dosagem sérica de TSH, T₄ total, T₄ livre e evoluções clínicas (SBEM, 2005). O tratamento precoce é fundamental para o desenvolvimento normal das crianças afetadas com HC, evitando o dano neurológico e a deficiência mental, que é uma característica frequente e irreversível, em crianças quando não tratadas (SILVA et al., 2005).

O tratamento é relativamente simples, de fácil seguimento e de custo relativamente baixo, entretanto, autores confirmam que a baixa adesão é a principal causa de níveis séricos elevados de TSH em pacientes com administração de doses inapropriadas da levotiroxina ou que apresentam grandes variações nos testes de função tireoidiana com a mesma dose (BAGATOLLI et al., 2000).

No hipotireoidismo congênito, a baixa adesão ao tratamento pode contribuir de forma importante para a falha terapêutica e significar perdas irreversíveis para o SNC, assim como danos no crescimento e desenvolvimento normais (HARREL & MURRAY, 1998). No indivíduo adulto, o tratamento inadequado também pode ter consequências graves relativos ao desempenho cardíaco, ao perfil lipídico, a diversos aspectos neurocognitivos e associações aos transtornos depressivos e afetivos (GONZÁLEZ et al., 1998; SULLIVAN et al., 1999).

2.2.7. Sistema nervoso central e hipotireoidismo congênito

Os hormônios tireoidianos apresentam funções importantes para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), tanto nos períodos embrionários quanto nos primeiros anos de vida, porque são fundamentais para o processo de migração e diferenciação neuronal, sinaptogênese, síntese e secreção de neurotransmissores, mielinização e regulação da expressão de genes nas células neuronais (BERNAL; NUNES, 1995).

A ação dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento do SNC do feto e da criança ocorre em três fases: na fase I ocorrem proliferação e migração dos neurônios cerebrais (10-12 semanas de gestação), fase em que o feto recebe os hormônios tireoidianos exclusivamente

maternos. O início do hipotireoidismo no período pré-natal reduz quantitativamente as células nervosas (SOHMER; FREEMAN, 1996; PORTERFIELD; HENDRICH, 1993).

A fase II inicia-se após as 12 semanas de gestação, ocorrendo secreção de HT pelo feto e diferenciação neuronal (crescimento axional, ontogenia dendrítica e sinaptogênese). A fase III começa no sexto mês de gestação e estende-se até o segundo ano de vida da criança. Nessa fase, ocorre a mielinização dos axônios (PORTERFIELD; HENDRICH, 1993). Logo, caso o HC ocorra no período pós-natal, as fibras nervosas e as áreas de contato das sinapses serão reduzidas, comprometendo a capacidade de transmissão dos impulsos nervosos (CARRANZA et al., 2006).

Estudos referem que, quanto maior o período de insuficiência hormonal, maior será a gravidade e extensão dos danos cerebrais. E quanto mais breve ocorrer o início da reposição hormonal com levotiroxina, menor será o prejuízo para criança (ROVET, 1999; ZOELLER, 2002).

Quanto às crianças com HC tratado precocemente, outros fatores de risco podem surgir causando alterações no desenvolvimento, que se referem à concentração de T4 antes do tratamento, à maturação óssea, à etiologia do HC, à idade no início do tratamento, à dose inicial de levotiroxina, à adequação do tratamento nos primeiros dois anos de vida e o nível socioeconômico da família (CHIOVATO; BARGAGNA, 1999).

A deficiência hormonal tireoidiana pode representar um fator de risco ao desenvolvimento de diversos órgãos e sistemas, entre eles o sistema nervoso auditivo (KNIPPER, et al., 2000). O desenvolvimento da função auditiva é dependente dos níveis hormonais tireoidianos porque eles condicionam a síntese de muitas proteínas e enzimas necessárias à formação de estruturas da orelha interna e de importantes vias nervosas auditivas centrais (UZIEL et al., 1983; CAO et al., 1994; ZOELLER et al., 2002; PANTOJA et al., 2002; SETIAN, 2007).

A deficiência dos hormônios tireoidianos pode causar alteração morfológica da cóclea, espessamento da membrana timpânica e da mucosa, obstrução da tuba auditiva, redução no número de células ciliadas, hipertensão endolinfática, alterações nos gânglios espirais, ausência do potencial coclear e degeneração da membrana tectória do órgão espiral (FIGUEREDO; LIMA; VAISMAN, 2003; KÖRBES, TOCHETTO, 2008; ALMEIDA, 2006).

2.3. FUNÇÃO AUDITIVA

2.3.1. Sistema auditivo

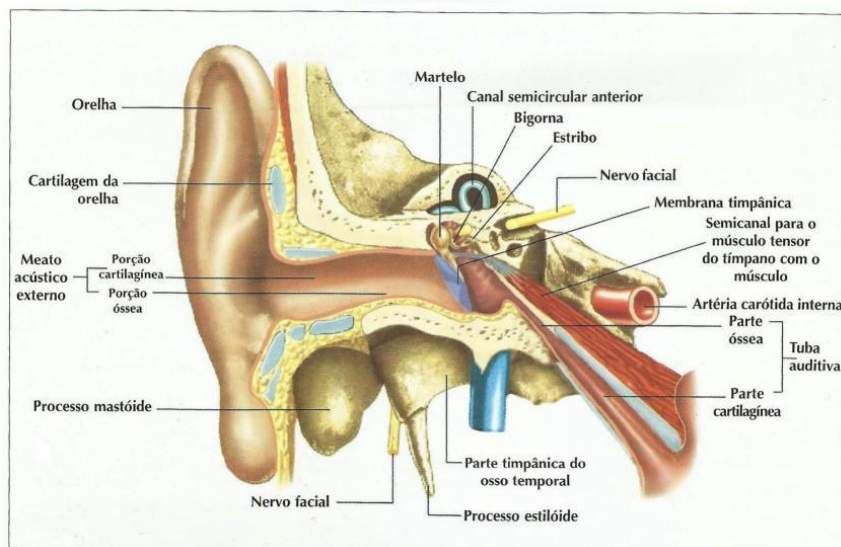
O sistema auditivo é de fundamental importância para a comunicação, pois permite a captação e o processamento de eventos acústicos, os quais facilitarão o processo de aquisição da linguagem. A integridade anatomofisiológica do sistema constitui um pré-requisito para a aquisição e o desenvolvimento íntegro da linguagem (AZEVEDO, 2003).

O sistema auditivo apresenta duas fases no seu processo de maturação neurológica. Na primeira, aproximadamente no sexto mês de vida intrauterina, ocorre a maturação em sua parte periférica. Na segunda, as vias auditivas, ao longo do sistema nervoso central, tornam-se mielinizadas. Essa fase inicia-se após o nascimento e completa-se por volta dos 18 meses de vida pós-natal (COX, 1985; CASTRO JUNIOR, 1991; SILMAN; SILVERMAN, 1997; HOOD, 1998; FIGUEIREDO, 2003).

O sistema auditivo pode ser topograficamente classificado em periférico e central. O núcleo coclear é o mais caudal das estruturas centrais. O limite entre o sistema auditivo central e o periférico é o espaço sináptico existente entre os axônios distais do nervo auditivo e os corpos celulares do núcleo coclear. O sistema auditivo periférico é constituído pela orelha externa, média e interna até a sua junção com o núcleo coclear, como demonstra a Figura 1(AQUINO, 2002).

A porção periférica é responsável pela captação, condução, modificação, amplificação, análise e transdução das ondas sonoras do ambiente (AQUINO, 2002).

Figura1- Estruturas do sistema auditivo periférico



Fonte: Bonaldi, Angelis e Smith (1997).

O sistema nervoso auditivo central (SNAC) é responsável por ações cognitivas e temporais como discriminação do som, localização sonora, reconhecimento do som, compreensão, atenção seletiva e memória auditiva (ASHA, 1995).

A porção central é composta por vias nervosas aferentes que transportam, por ascendência, as informações geradas no ramo coclear, na forma de potencial de ação, enviadas em direção ao córtex. A aferência do SNAC constitui o percurso entre porção distal do nervo auditivo, seguido dos núcleos cocleares, complexo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior, tálamo e regiões corticais (AQUINO, 2002).

O núcleo coclear é o primeiro núcleo auditivo localizado na via auditiva central. Além de auxiliar na seleção e modulação de frequências, iniciam o processo de audição binaural, por meio de mecanismos de excitação-inibição da transmissão dos sons captados (AQUINO, 2002; MUNHOZ et al., 2000).

Outro importante núcleo é o complexo olivar superior, que representa a primeira etapa da via auditiva composta de vias auditivas aferentes provenientes das duas orelhas, exercendo um papel funcional na localização da fonte sonora e na audição binaural (AQUINO, 2002; MUNHOZ et al., 2000).

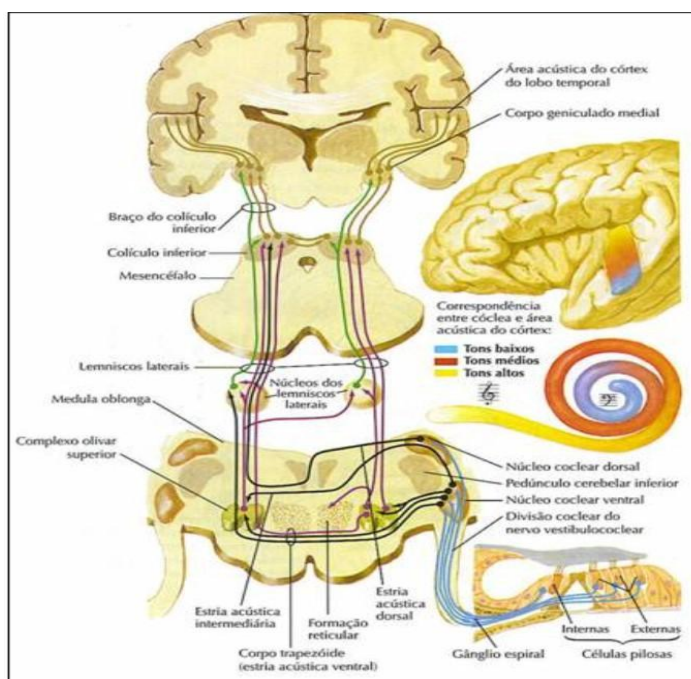
Não menos importante, o colículo inferior, centro de conexão da via auditiva aferente e eferente, exerce funções primordiais: a audição direcional e o reconhecimento de padrões sonoros (discriminação de frequências) (HOOD, 1998; AQUINO, 2002; MUNHOZ et al., 2000).

As vias auditivas nervosas eferentes retornam a resposta das vias subcorticais, córtex auditivo, lobo temporal e corpo caloso à periferia. Admite-se que o sistema eferente auditivo seja importante para a localização sonora, atenção auditiva, melhora da sensibilidade auditiva, melhora na detecção de sinais acústicos na presença de ruído e proteção contra danos temporários ou permanentes por níveis acústicos elevados (BREUEL, 2001).

Portanto, o SNAC é um sistema anatomicamente complexo, constituído por núcleos e vias do tronco encefálico, subcórtex, áreas de associação primária e secundária do córtex e do corpo caloso, como demonstra a Figura 2 (ASHA, 1995).

Uma lesão no nervo auditivo sem o acometimento do tronco cerebral é caracterizada como lesão retrococlear periférica, porém, existem características clínicas patológicas próprias que podem ser individualizadas para lesões em cada segmento da via auditiva (AQUINO, 2002).

Figura 2- Estruturas do sistema auditivo central



Fonte: Bonaldi, Angelis e Smith (1997).

O processo eletrofisiológico normal no sistema auditivo, que resulta na percepção auditiva, inicia-se quando o som incide sobre o órgão espiral, onde estão localizadas as células ciliadas (receptores sensoriais). Sua função é traduzir a energia mecânica (onda de pressão sonora) produzida no ambiente, para a linguagem do sistema nervoso: impulso elétrico.

Para ocorrer a transformação da energia mecânica vibratória contida no ambiente em impulsos elétricos, existem duas etapas: a transdução e a codificação (SOUSA et al., 2010). Na primeira, a pressão sonora transmitida pela orelha externa e média realiza movimentos nos líquidos labirínticos, que estimularão tanto a membrana basilar quanto a tectória no órgão espiral, gerando uma força tangencial entre elas. Surgem, então, os potenciais receptores que ocorrem em função da abertura dos canais iônicos em resposta à estimulação e ao consequente fluxo iônico, já estabelecido entre os dois lados da membrana, despolarizando as células ciliadas. A codificação é a transformação dos potenciais receptores em potenciais de ação. O potencial receptor auditivo espalha-se eletricamente pela membrana da célula ciliada interna, despolarizando também sua base, e dispara a transmissão sináptica química, liberando neurotransmissores na fenda e provocando potenciais pós-sinápticos excitatórios. A propagação dos potenciais de ação acontecerá através das fibras neurais para os demais neurônios subjacentes, envolvendo o tronco encefálico até a região do córtex auditivo (SOUSA et al., 2010).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

Os potenciais evocados auditivos (PEA) são respostas elétricas que ocorrem no sistema auditivo, da orelha interna até o córtex cerebral, em resposta a um estímulo acústico. Os potenciais evocados auditivos podem ser classificados segundo vários critérios, sendo os mais frequentes a latência da resposta, o potencial mais característico e a origem anatômica das respostas no nível do sistema auditivo (FIGUEIREDO, 2003).

As atividades bioelétricas são classificadas com base no tempo transcorrido entre a apresentação do estímulo acústico e o seu surgimento (latência). Assim, quanto mais próximo da periferia estiver a fonte geradora da atividade bioelétrica, menor será esse tempo, conforme exemplifica o Quadro 1 (SOUSA et al., 2010).

Quadro 1 – Métodos de potenciais evocados

Método	Resposta Típica	Origem anatômica provável	Tipo	Latência (ms)
Ecochg	Microfonismo coclear	Células ciliadas externas	precoce	0
	Potencial de somação	Células ciliadas	precoce	0
	Potencial de ação	Nervo auditivo	precoce	1,4
PEATE	P 5	Nervo auditivo + Tronco encefálico	precoce	<10
MLR	P 35	Tálamo	média	12-80
Audiometria Cortical	N 90 - P 180 N 250	Córtex auditivo	longa	50-300
P 300	P 300	Córtex auditivo + áreas de associação	tardia	250-350

Fonte: Adaptado de Figueiredo e Castro Junior, 2003.

Os testes descritos no quadro 1 permitem extensões sensíveis e quantitativas do exame clínico neurológico. Por isso, os mesmos têm sido amplamente utilizados na neurociência como uma ferramenta imprescindível para os diagnósticos funcionais, já que o aumento na latência ou diminuição na amplitude das respostas destes potenciais são evidências objetivas de problemas clínicos e/ou subclínicos (HOOD, 1999).

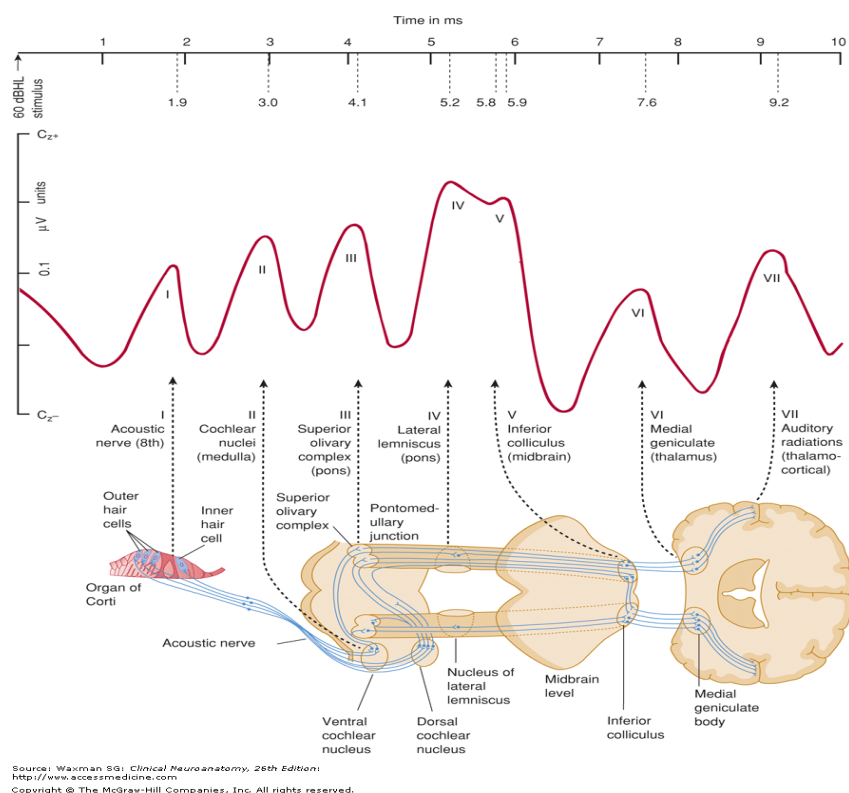
3.1.1. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) é o potencial de curta latência mais utilizado e indicado na prática clínica audiológica, por apresentar geradores bem definidos, boa reprodutibilidade, por sua rápida aplicabilidade e não ser invasivo (SOHMER; FEINMESER, 1967).

O PEATE permite a avaliação objetiva da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, analisando as sinapses das vias auditivas desde o nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior na região da ponte e núcleo do lemnisco lateral até o colículo inferior - mesencéfalo. O exame é reproduzido em sete ondas gráficas que demonstram a sincronia neural de eventos elétricos ocorridos ao longo da via auditiva do tronco cerebral, nos primeiros 10ms após o estímulo sonoro (SOUSA et al., 2010).

Essas ondas foram descritas sequencialmente em algarismos romanos por Jewet, Romano & Williston, em 1970, e representam seus respectivos locais de origem (Figura 3). São elas: a onda I – nervo acústico; onda II – núcleo coclear; onda III – complexo olivar superior; onda IV – lemnisco lateral; onda V – colículo inferior; onda VI – corpo geniculado medial. Tal nomenclatura tem sido utilizada desde essa época para identificar os vários componentes dos PEATE (SILVERMAN, 1997; HOOD, 1998; JACOBSON, HYDE, 1999; MUNHOZ et al., 2000; FIGUEIREDO, 2003; SILMAN, SILVERMAN, 1997; DURRANT; FERRARO, 2003).

Figura 3 - Ondas I, II, III, IV e V com seus respectivos locais de origem.



Fonte: Waxsan, S.G. Principles of Neurology. 2013.

Na pesquisa do PEATE, a sincronia dos elementos neurais é retratada pela reprodutibilidade do traçado das ondas, pelo menos em dois testes sucessivos, pela comparação interaural dos valores das latências absolutas dessas ondas (I, III e V) e a análise dos valores de intervalos de tempo entre essas ondas (I-III, I-V, III-V). Esses são dados de extrema relevância para o diagnóstico neuroaudiológico, pois a latência é considerada o parâmetro mais importante em demonstrar a integridade funcional do sistema auditivo. A latência intérmico I-III representa a atividade entre o nervo auditivo e o tronco encefálico baixo, a III-V reflete a atividade de sincronismo exclusivamente dentro do tronco encefálico e a latência intérmico I-V representa toda a atividade desde o nervo auditivo até os núcleos e tratos do tronco encefálico (THIEVIERGE; COTE, 1987; FIGUEIREDO; CASTRO JÚNIOR, 2003).

A atividade elétrica no tronco encefálico, em resposta a um estímulo sonoro, é muito complexa com diversas redundâncias entre seus núcleos. Em especial, a análise dos intervalos das ondas informa a integridade do tronco encefálico em responder sincronicamente ao estímulo sonoro (RUTH; LAMPERT, 1991; MUNHOZ et al., 2000).

Nos indivíduos sem alteração auditiva, a média do tempo de cada latência intéropico é de aproximadamente 2,0 ms para os intervalos I-III e III-V. O intervalo I-V espelha a soma dos anteriores, sendo, portanto, de 4,0 ms até 4,4ms (CHIAPPA, 1995; BENTO et al., 1998; BURKARD; SIMS, 2001; DURANT; FERRARO, 2001; MUNHOZ et al., 2000).

A análise dos valores de amplitude das ondas também é válida para a investigação da integridade neurológica. A relação entre a amplitude da onda I e da onda V é um elemento útil na interpretação do traçado. Em indivíduos normais, essa relação deve ser inferior a um (FIGUEIREDO, 2003).

Para verificação da maturação da via auditiva, através da análise dos potenciais evocados de curta duração, é recomendável utilizar o estímulo do tipo *click* a uma intensidade de 80dBNA (NEVES et al., 2004; JUNQUEIRA; FRIZZO, 2002; FIGUEIREDO, 2003).

A análise precisa do PEATE deve envolver conjuntamente esses diversos parâmetros, utilizando-se todos os artifícios técnicos disponíveis para propiciar uma boa aquisição e visualização de todas as ondas, como demonstra a Figura 3.

O PEATE tem-se revelado como um exame extremamente útil na avaliação audiológica. O Quadro 2 apresenta suas principais aplicações clínicas, tanto em adultos (CASTRO; FIGUEIREDO, 1997; MALHOTRA, 1997; SILMAN; SILVERMAN, 1997; HOOD, 1998) quanto em crianças (JACOBSON; HALL, 1992; SOUSA et al., 2010; HOOD, 1998; MATAS, 2001; FIGUEIREDO, 2003).

Quadro 2- Principais aplicações clínicas dos potenciais evocados auditivos em adultos e em crianças

<i>Adultos</i>	<i>Crianças</i>
Auxiliar no topo diagnóstico de alterações auditivas sensorineurais.	Monitorar audição nos tratamentos com drogas ototóxicas.
Auxiliar no diagnóstico da doença de Ménière.	Monitorar audição em crianças nas quais não se consegue uma audiometria comportamental confiável.
Obter potencial de ação do nervo coclear	Monitorar audição em crianças com retardo intelectual, autistas ou portadores de quadros psiquiátricos.
Detectar afecções de tronco encefálico, neuropatias desmielinizantes.	Predizer limiar auditivo
Detectar Schwannoma do vestibular.	Avaliar o desenvolvimento da maturidade da via auditiva até o tronco encefálico, em neonatos e lactentes.
Monitorar os estados de coma e no diagnóstico da morte cerebral.	
Monitorar o tronco cerebral em cirurgia cardíaca; é o único método disponível para acessar a integridade funcional do tronco cerebral.	
Detectar simuladores, em perdas auditivas funcionais.	

Fonte: Adaptado de SOUSA et al.,2010.

Alterações importantes nas latências das ondas do PEATE ocorrem em função do processo de maturação das vias auditivas do tronco encefálico, processo esse que se mantém do nascimento até por volta do segundo ano de vida (SOUSA et al., 2010).

O processamento da informação acústica na criança se equipara ao do adulto por volta dos dois anos e seis meses de idade, enquanto que a latência da onda V permanece em processo de maturação até os dois anos de idade (GUPTA; ANAND, 1990; TIBUSSECK; MEISTER, 2002; MARQUES et al., 2003).

As mudanças gradativas relacionadas à morfologia do registro do PEATE, bem como à redução da latência que se dá com o aumento da idade, podem ser explicadas pela mielinização progressiva das fibras, sincronização neural e aumento da eficiência da transmissão na sinapse dentro dos núcleos que compõem a via auditiva do tronco encefálico (ROMAND et al., 1976; DUM, 1984; BLATCHLEY; COOPER; COLEMAN, 1987).

Procedimentos como as emissões otoacústicas, nessas situações ou semelhantes, são de extrema importância para o diagnóstico de presença ou ausência de comprometimento auditivo periférico e diferenciação topodiagnóstica (MUNHOZ et al., 2000).

Segundo Bax et. al. (1995), a contínua evolução das técnicas neurofisiológicas ajuda a detectar até mesmo alterações latentes. Por meio do PEATE, mudanças nos potenciais associadas aos métodos subjetivos de avaliação, consolidam não apenas o diagnóstico audiológico, como também podem detectar alterações entre os pacientes assintomáticos, fornecendo informações importantes com relação ao prognóstico e delineamento terapêutico.

A análise do PEATE pode controlar a dinâmica da função auditiva, ajudar a determinar o nível do prejuízo e auxiliar no diagnóstico de desordens subclínicas da função do trato auditivo causadas por diversas doenças metabólicas, como por exemplo, o hipotireoidismo congênito (KOLKER, 2004).

3.2.USO DO PEATE NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Disfunções da acuidade auditiva têm sido associadas ao hipotireoidismo desde 1974, quando Ritter et. al. propuseram que a perda auditiva pode ser a manifestação otorrinolaringológica mais comum do HC e do hipotireoidismo adquirido, e que os sintomas auditivos podem ocorrer isoladamente ou associados à vertigem e ao zumbido.

Segundo Lichtenberger-Geslin et al. (2013), Knipper (2000) e Heyerdahl e Oeberck (2003), a deficiência hormonal tiroídiana representa um fator de risco à audição por causar alterações importantes no desenvolvimento do SNAC e periférico.

A perda auditiva no HC pode afetar em 20% deles (BEN-TOVIM et al., 1985; VANASSE et al., 1989). Ela é bem definida nas formas sindrômicas como, por exemplo, na síndrome de Pendred, cretinismo endêmico e a síndrome de resistência ao hormônio tireoídiano. Nesses casos, a perda auditiva encontrada é geralmente do tipo sensorioneural (SPRENKLE, et al., 2001; RUBIO, et al., 2002; FUGAZZOLA, et al., 2002; PERONE, et al., 2004).

HASHEMIPOUR et al. 2012, demonstram fortes correlações entre os defeitos genéticos nos fatores de transcrição *TTF-1*, *TTF-2* e *PAX8* e a perda auditiva sensorioneural e congênita nos indivíduos com HC.

Outros autores identificaram o *Trβ* (receptor beta de T3) como um fator essencial de transcrição para o desenvolvimento coclear, portanto, uma possível disfunção desse receptor afetaria a integridade do órgão espiral, explicando uma das causas para a perda auditiva sensorioneural congênita nesses pacientes (FORREST et al., 1996).

Malformações no aqueduto vestibular e em células neuroepiteliais de ratos com HC induzido foram destacadas como causas da perda auditiva. Essas afecções foram identificadas por análise morfológica utilizando a microscopia óptica (MEZA; ACUÑA; ESCOBAR, 1996; UZIEL et al., 1981, CANTOS et al., 2000).

Canto et al., em 2003, relataram alterações no sistema olivococlear medial, especificamente nas inervações mediais em camundongos com HC induzido. A deficiência hormonal no período embrionário pode inibir a morfologia dos neurônios que originam o sistema auditivo eferente, entretanto, observaram que o número e a distribuição neural não foram alterados.

Wasniewska, em 2002, relatou que a deficiência hormonal tiroídiana nas três primeiras semanas durante o período embrionário até os primeiros dois meses de vida pós-natal, são críticos para o desenvolvimento da morfogênese coclear em roedores e, quanto maior for o tempo da doença, maiores serão os danos auditivos (WASNIEWSKA, 2002).

Nos humanos, o período crítico para a maturação auditiva corresponde ao intervalo entre o período embrionário e o primeiro ano de vida pós-natal (EGGERMONT et al., 1991). Por isso, a terapia de reposição hormonal nesses pacientes deve ser iniciada até o primeiro mês de idade, para assim poder compensar os danos, inclusive reduzir o grau da possível perda auditiva (KNIPPER et al., 2000). Diferentemente da deficiência auditiva nos indivíduos com hipotireoidismo adquirido, que geralmente demonstra ser transitória e reversível após o tratamento com tiroxina, provavelmente porque a deficiência hormonal ocorre em período mais tardio, não afetando o período embrionário ou de maturação do SNC (LAI et al., 1997).

Os mecanismos fisiopatológicos da deficiência auditiva em casos não sindrômicos no HC, não são claramente elucidados. A literatura evidencia benefícios nas alterações dos limiares auditivos em crianças com HC avaliadas por meio da audiometria, quando sob tratamento pós-natal, nos primeiros 15±30 dias de vida (BELLMAN et al., 1996; ROVET et al., 1996; ALMEIDA et al., 2009). Tal magnitude pode estar relacionada à grande suscetibilidade da cóclea aos distúrbios metabólicos, decorrentes da intensa atividade e da pequena reserva energética dessa estrutura (AZEVEDO, 2003).

Os primeiros anos de vida são considerados os mais importantes para o desenvolvimento das habilidades linguísticas por ser o período de maturação do sistema auditivo. Logo, pressupostos teóricos apoiam a hipótese de que a deficiência hormonal tiroídiana desde o período embrionário ao neonatal poderia alterar a migração e a diferenciação neuronal, a síntese, secreção e ação dos neurotransmissores nos importantes processos de mielinização, justificando-o como fator de risco a possíveis danos na função neural auditiva.

Quanto à transmissão do estímulo auditivo, através do VIII par craniano, é necessário que haja uma correta sincronia neuronal para que ocorram sinapses em todas as estações do trato auditivo. A fim de investigar com precisão a neurofisiologia das vias auditivas ao longo do SNC (do nervo auditivo ao tronco encefálico), o PEATE é um exame que permite a avaliação de componentes da porção central do sistema auditivo (SNAC), contribuindo para a precisão no diagnóstico diferencial audiológico, possibilita acompanhamento da maturação durante o processo de desenvolvimento e sinaliza possíveis disfunções causadas por doenças, como o hipotireoidismo congênito.

A escassez das publicações existentes com a realização do PEATE em seres humanos dificulta a discussão sobre as evidências, porque, por muitas vezes, os estudos apresentam amostra reduzida, delineamento de estudo do tipo transversal, restringem a determinadas regiões e/ou funções do sistema auditivo e divergem sobre os achados (DEBRUYNE; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX; BASTIJNS, 1983; FRANÇOIS, et al., 1993; BELMAN et al., 1996; CHOU et al., 2002; NORCROSS-NECHAY et al., 1989).

A tabela 1 demonstra os principais achados de estudos com PEATE em indivíduos com HC, segundo revisão de BRAGA, et. al. 2013.

Tabela 1- Achados sobre o PEATE em indivíduos com HC.

Artigo	Número de indivíduos e de alteração do PEATE	PEATE	Avaliação Audiológica Complementar	Faixa etária
Hébert et al (1986)	32 (7 alterados)	Prolongamento da LA I e LIP I-IV.	PEATE	05 a 12 anos
Norcross-Nechay et al. (1989)	7 (3 alterados)	Prolongamento da LA I e normalidade após os 06 meses.	Emissões otoacústicas PEATE VEP	02 meses – 06 meses
Bellman et al (1996)	38 (2 alterados)	Prolongamento da LA I e LIP I-V	Audiometria Tonal Limiar Imitanciometria PEATE Avaliação Vestibular	10 a 12 anos
Chou et al. (2002)	32 (8 alterados)	Discreto aumento da LA III e LIP I-V Aumento das LA.	Audiometria Tonal Limiar PEATE	3 a 5 anos
Parreira, (2008)	36 (0 alterados)	Ausência de alterações	PEATE Potenciais de média latência	8 a 12 anos
Almeida, et al. (2009).	30 (10 alterados)	Prolongamento da LA III e LAV e LIP I-III.	Audiometria Tonal Limiar Emissões otoacústicas PEATE	3 meses a 8 anos
Munhoz, M. (2012)	50 (0 alterados)	Ausência de alterações Diferença entre os indivíduos com HC.	Audiometria Tonal Limiar Emissões otoacústicas PEATE	7 a 9 anos

Legenda: La- Latência absoluta da onda, LIP - Latência interpico entre as ondas, VEP: Potenciais evocados visuais. Fonte: Adaptado de BRAGA, et al. 2013.

A variabilidade dos resultados encontrados nos estudos com PEATE em indivíduos com HC revela hipóteses diferentes e sustentam questionamentos sobre a função neural auditiva nos indivíduos portadores dessa patologia, em especial os normo-ouvintes. Um estudo detalhado com esses indivíduos sobre o funcionamento de todo o sistema auditivo, se faz necessário, para que se chegue a uma conclusão acerca dos achados subclínicos, assim como da sua natureza e fisiopatologia.

Nesse raciocínio, outros questionamentos poderiam se correlacionar às consequências neurais do HC com o processamento da informação auditiva no SNAC, ocasionando em possíveis dificuldades das habilidades auditivas, que vão se manifestar em problemas de leitura, escrita, linguagem oral e/ou dificuldades comportamentais e sociais diferentes (FIGUEIREDO; VAISMAN, 2003).

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

- Investigar a sincronia neural do sistema nervoso auditivo, por meio dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE), em indivíduos com hipotireoidismo congênito (HC).

4.2 ESPECÍFICO

- Descrever as condições de reflexos acústicos estapedianos contralaterais.
- Correlacionar os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) com mensuração da latência das ondas I, III e V, em orelha direita e esquerda, dos pacientes com hipotireoidismo congênito.
- Correlacionar os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) com mensuração da latência dos intervalos intépicos I-III, I-V e III-V, em orelha direita e esquerda, dos pacientes com hipotireoidismo congênito.
- Correlacionar os resultados dos PEATES dos indivíduos com hipotireoidismo congênito (HC) e: níveis séricos dos hormônios tireoidianos no exame diagnóstico de HC e na avaliação auditiva; idade de início do tratamento; tempo da doença e a etiologia do HC.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo exploratório descritivo seccional.

5.2. POPULAÇÃO

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

5.3. AMOSTRA

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

A casuística foi constituída por 44 indivíduos com hipotireoidismo congênito, em tratamento com reposição de levotiroxina, idade ≥ 05 anos e limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade.

5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram inclusos pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo congênito, idade ≥ 05 anos, atualmente em tratamento com reposição de levotiroxina, com resultado positivo no teste de privação a LT₋₄ aos três anos de idade e que não apresentaram histórico de otite média, nem indicadores de risco para a deficiência auditiva durante entrevista, segundo os critérios descritos pelo *Joint Committee of Infant Hearing* (2007). A fim de excluir alterações na porção periférica do sistema auditivo, os indivíduos deveriam apresentar livre passagem no meato acústico externo durante otoscopia, limiares auditivos tonais ≤ 20 dB e curva timpanométrica do tipo A na avaliação audiológica básica, assim como, presença de emissões otoacústicas.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Indivíduos que apresentaram histórico de otite média durante entrevista pregressa da audição, ou portadores de síndromes, como, por exemplo: as síndromes de Pendred, William e Down, ou apresentar doenças infecciosas, atuais ou pregressas envolvendo o sistema nervoso central e/ou outras doenças metabólicas, bem como qualquer outra forma de hipotireoidismo que não seja de caráter congênito. Por fim, a desistência em qualquer momento da pesquisa.

5.6. RISCOS DA PESQUISA

Este estudo apresentou risco de grau mínimo em relação 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. No intuito de dirimir tal risco, os pesquisadores foram treinados tecnicamente e realizaram periódicas revisões das questões que puderam trazer algum incômodo aos participantes do estudo, garantindo a proteção da confidencialidade dos dados e a redução dos riscos também nas esferas moral, social, psicológica ou espiritual dos participantes do estudo.

5.7. BENEFÍCIOS DA PESQUISA

O benefício aos participantes foi realizado diante orientações e gestão do conhecimento sobre a saúde auditiva, bem como os possíveis encaminhamentos a serem realizados após a avaliação audiológica. Diante de qualquer alteração detectada durante a realização dos procedimentos audiológicos, os pesquisadores ficaram incumbidos de encaminhar esses pacientes para centros especializados, a fim de acompanhar e, se necessário, tratar e reabilitar as alterações auditivas.

5.8. COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados nos meses de janeiro a setembro de 2014, numa regularidade média de duas vezes por semana.

5.8.1 Revisão dos prontuários

Os seguintes dados foram colhidos e registrados em ficha própria (Apêndice II): 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 foram agrupados em “hipertratados” e “hipotratados” quando observado a ocorrência de alteração do nível sérico do TSH no seguimento hormonal, quanto aos pontos de corte do TSH < 0,5µUI/mL e TSH > 15µUI/mL, respectivamente. O ponto de corte do TSH > 15µUI/mL foi baseado no estudo da Lichtenberger-geslin et al., 2013. Nessa classificação, os indivíduos que cursaram com dosagens séricas do TSH < 0,5µUI/mL foram agrupados na “condição de hipertratamento”, sugerindo que usavam doses superiores às prescritas de L-T₄ ou prescrição acima do necessário, ocasionando a supressão do TSH. Quando os valores do TSH encontravam-se >15µUI/mL, eram agrupados na “condição de hipotratamento”, sugerindo o oposto.

A etiologia do HC foi classificada de acordo com a ultrassonografia e, quando necessário, a cintilografia da tireoide em: disormonogênese e não disgenesia (ectopia, agenesia, hemigenesia e hipoplasia). Não foi possível classificar os casos de disormonogênese pelo fato de o teste de perclorato, que evidencia defeito parcial da organificação do iodo, não ser realizado na instituição, o que dificultou a correta classificação dos casos com glândulas tireoidianas tóxicas e ausência do HT.

Os valores das dosagens do TSH e T₄ livre da triagem neonatal foram obtidos retrospectivamente através de dados dos prontuários 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: AutoDELFIA PERKINELMER® e LUMINEX100®, respectivamente, seguindo o protocolo da triagem neonatal do SRTN – APAE/Salvador -BA. O valor de referência para o TSH foi ≤ 9,0 µUI/ml em neonatos.

Durante as consultas de rotina, os pacientes tinham o sangue coletado para dosagem hormonal de TSH (valor de referência: 0-12 meses = 1,36 a 8,8; 1 a 6 anos=0,85 - 6,5; 7 a 12 anos: 0,28 - 4,3 µUI/mL) e T₄ livre (valor de referência: 0-12m = 1,1 a 2,0; 1a 6anos=0,9- 1,7 ; 7 a 12a: 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 9-12Mhz 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.

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. Os pacientes realizaram dieta restrita em iodo 15 dias antes do exame e suspenderam a L-T₄ com 30 dias de antecedência. Esses 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. A caracterização final dos subtipos de disgenesia foi realizada individualmente para cada paciente, com base na avaliação retrospectiva dos dados laboratoriais e radiológicos e consenso entre o radiologista e o endocrinologista, envolvidos no estudo.

5.8.2 Questionário estruturado

A fim de incluir ou excluir o indivíduo na amostra, aplicou-se o questionário estruturado composto por questões objetivas acerca dos fatores de risco para a deficiência auditiva, conforme definidos pelo *Joint Comittee on Infant Hearing* de (2007) (APÊNDICE III).

5.8.3 Avaliação audiológica

Todos os procedimentos audiológicos foram realizados no laboratório de Audiologia do Centro Médico (CEMED) da APAE, em Salvador -Ba. Os exames que constituem a bateria de avaliação básica da audição ficaram sob a responsabilidade de dois pesquisadores do projeto, os quais foram treinados tecnicamente e realizaram periódicas revisões e discussões, criteriosamente, a fim de padronizar procedimentos para dirimir ou minimizar as divergências de análise e execução dos exames. Entretanto, a avaliação da integridade neurofisiológica da audição por meio da análise do PEATE ficou sob a responsabilidade da Fga. Héliida Braga, autora do presente projeto.

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, por meio do audiômetro clínico AD 229 (Interacoustics) e o fone de supraurais TDH-39 (calibração ANSI S3.6/96: ANSI S343/92; ISSO 389/91). A avaliação teve início através da obtenção dos limiares por via aérea (VA). Nessa primeira etapa, pesquisou-se o limiar auditivo por VA nas frequências de 0,25; 0,5; 1, 2, 3, 4, 6 e 4 kHz e, caso os limiares de VA encontrassem ≥ 25 dBNA, a via óssea (VO), nas frequências de 0,5; 1, 2, 3 e 4 kHz por meio de vibrador posicionado sobre a mastoide, seria pesquisada (nesse caso o paciente seria excluído do estudo).

Os limiares auditivos foram considerados normais quando os audiogramas representaram os limiares de via aérea e óssea ≤ 20 dB. Na possibilidade de uma provável perda auditiva, a alteração da audiometria seria classificada quanto ao tipo e ao grau, conforme Lloyd e Kaplan (1978). 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). Todos os resultados referentes aos exames audiométricos foram protocolados em um instrumento adaptado pelos pesquisadores (Anexo I).

5.8.3.3 Audiometria vocal

Para determinar o nível de compreensão dos indivíduos referente à fala, foi realizada a audiometria vocal (logoaudiometria), na qual o limiar de reconhecimento de fala (LRF) e o índice percentual de reconhecimento da fala (IPRF) foram determinados.

Na determinação do LRF, utilizou-se uma lista de palavras familiares de fácil reconhecimento, trissílabas e foneticamente balanceadas (Anexo II) com a finalidade de confirmar os dados obtidos por VA na média tritonal das frequências de 0,5; 1 e 2 kHz ou

diferir entre 5 e 10 dBNA acima. Nesse procedimento, a apresentação das palavras foi iniciada numa intensidade audível, estimada a partir dos limiares tonais, geralmente a 40 dB acima da média aritmética do limiar auditivo por via aérea nas frequências de 0.5, 1 e 2 kHz.

Para a pesquisa do IPRF foram empregadas listas de vocábulos monossílabos e, caso fosse necessário, dissílabos e/o 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 (Anexo III) ao vocabulário do indivíduo (SANTOS; RUSSO, 1986) e, dessa 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 Imitanciometria

A imitanciometria 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 verificar as condições da orelha média e o funcionamento do sistema tímpano-ossicular e tuba auditiva.

A princípio, realizaram-se as medidas de imitância acústica, por meio da timpanometria com sonda de baixa frequência (226 Hz), a fim de verificar a complacência da membrana timpânica (MT) e classificá-la de acordo com seu grau de mobilidade em curvas timpanométricas do tipo: A, As, Ad, B e C (citadas abaixo), conforme proposto por JERGER, S., JERGER, L., (1970; 1989).

- Timpanograma do tipo A: o ponto de máximo relaxamento da membrana situa-se em torno de 0daPa, encontrado em orelhas normais
- Timpanograma do tipo As (ou Ar): as mesmas características do timpanograma tipo A, no entanto com baixa compliância, encontrado em orelhas que apresentem placas de timpanoesclerose, na membrana timpânica, ou fixação da platina do estribo.
- Timpanograma do tipo Ad: as mesmas características do timpanograma do tipo A, no entanto com alta compliância, em orelhas que apresentem disjunção da cadeia ossicular ou flacidez de membrana timpânica.

- Timpanograma do tipo B: apresenta-se achatada sem ponto máximo de relaxamento, comum em orelhas com presença de líquido.
- Timpanograma do tipo C: o ponto de máximo relaxamento se encontra em pressões negativas, comum em indivíduos com disfunção tubária.

Posteriormente, foi realizada a pesquisa do reflexo acústico do músculo estapediano, no modo contralateral até 110 dBNA, 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 S. (1970), os quais consideram como valor de normalidade a presença de reflexos acústicos contralaterais de 70 a 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 por produto de distorção

A realização da EOADP teve como objetivo descartar alterações periféricas sensoriais, possivelmente provenientes do órgão espiral.

As emissões otoacústicas por produto de distorção foram captadas por meio do equipamento de eletrofisiologia da audição Vivosonic – Sistema Portátil *Integrity*TM, Tipo V500, associado ao programa computadorizado da marca *Integrity*TM (Amplitrode®, Hannover, Germany).

Para a obtenção das emissões otoacústicas, foram registradas as EOAPD, 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 EOAPD foram consideradas presentes quando a relação sinal/ruído apresenta valores ≥ 3 dBNPS na frequência mais grave (1 kHz) e ≥ 5 dBNPS nas frequências médias e altas (1,5; 2, 3, 4, 6 e 8 kHz), conforme preconizado por Sousa et al (2010). Como critério de inclusão à realização do PEATE, considerou-se a presença de emissões ao menos em três frequências médias (1,5; 2; 3 e/ou 4kHz).

5.8.3.6 Potencial evocado auditivo do tronco encefálico

A realização do PEATE teve como objetivo avaliar a integridade do nervo auditivo e vias auditivas do sistema nervoso central.

Os materiais e equipamentos utilizados para a realização dessa avaliação foram: (1) cabina acústica atendendo à norma ANSI S3.1-1991 sobre quantidade de ruído ambiental; (2) equipamento de eletrofisiologia da audição Vivosonic – Sistema Portátil *Integrity*TM, Tipo V500, associado ao programa computadorizado da marca *Integrity*TM (Amplitrode®, Hannover, Germany), calibrado de acordo com a técnica ISO-389-6 (*International Organization for Standardization – ISO, 2007*). Esse equipamento consiste de um computador portátil, tecnologia wireless, um gerador de estímulos acústicos, um “mediador” (caixa na qual são conectados os eletrodos), quatro eletrodos de superfície (cobre) e dois fones de inserção modelo ER-3A e ER-3 14B (*Telephonics, Huntington, EUA*), exemplificado na Figura 4.

Figura 4 – Equipamento Portátil *Integrity*TM, Tipo V500.



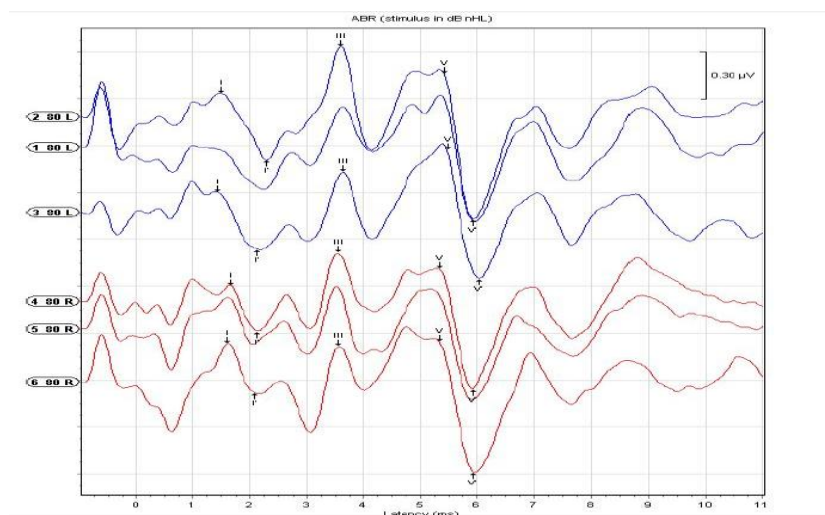
Fonte: Manual do equipamento Sistema Portátil *Integrity*TM, Tipo V500.

A pele das crianças foi limpa com pasta abrasiva e, para melhor contato dos eletrodos, houve aplicação de pasta eletrolítica sobre eles. Todos os exames foram realizados com a criança em estado de vigília e a impedância dos eletrodos manteve-se igual ou menor que 5 k Ω . Os eletrodos foram fixados com a seguinte montagem: referências foram dispostas na mastoide direita (M2) e na esquerda (M1), e os eletrodos ativo (Fz) e terra (Fpz), necessários tanto para a realização da VA quanto da VO (JASPER, 1958).

O estímulo acústico utilizado foi do tipo clique de polaridade rarefeita, apresentado monoauralmente, por meio de um par de fones de inserção ER-3^A a 80 dBNA (decibel nível de audição), numa velocidade de apresentação de 27.7 estímulos por segundo, duração de 0,1 milissegundos e um total empregado de 2.000 estímulos. A janela de análise foi de 10ms, filtro passa baixo de 30Hz e filtro passa alto de 1500Hz. A Figura 5 demonstra uma análise dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, utilizando o Sistema Portátil *Integrity*TM, Tipo V500.

O PEATE foi pesquisado em um mínimo de duas vezes, de acordo com a norma IES 10-2085. Os valores das latências absolutas das ondas I, III, V, e intérpicos I-III, III-V, I-V foram catalogados em protocolo específico (ANEXO IV). Quanto aos valores de normalidade, sabe-se que, em indivíduos sem alteração auditiva, os valores médios das latências intérpicos I-III e III-V são de 2,0ms. O intervalo I-V espelha a soma dos anteriores, portanto, de 4,0ms até 4,4ms após a latência da onda I. São considerados resultados alterados: aumento da latência absoluta das ondas e dos intérpicos acima de 0,4 ms, diferença interaural da onda V maior que 0,3 ms e razão de proporção das ondas I e V menor que 1 (CHIAPPA, 1995; HOOD, 1988; BURKARD, 2001; MUNHOZ et al., 2000).

Figura 5 – Análise dos PEATES captados e registrados pelo Sistema *Integrity* V500



Fonte: Banco de dados da pesquisa.

Para confiabilidade dos dados, todos os exames foram copiados e entregues para outro audiologista com experiência em eletrofisiologia, a fim de uma segunda marcação de ondas e quando caso fosse arbitrário, obter-se um consenso na interpretação.

5.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi realizada por meio do *software R Development Core Team* (Vienna, Áustria: *R Foundation for Statistical Computing*), 2014. As latências absolutas e interpico foram sumarizadas univariadamente através das estatísticas descritivas de tendência central, de dispersão e de acúmulo. Utilizou-se o "Teste *t de Student*" com critério de determinação de significância a fim de verificar variabilidade intra-sujeito, por orelha, ao nível de 5 % ($p \leq 0,05$) adotado. A correlação de *Pearson* foi empregada para se mensurar o grau de associação dos valores com a idade do diagnóstico de HC. A correlação de *Spearman* foi utilizada para se medir o grau de associação dos valores das latências absolutas e interpico com tempo de doença, etiologia, frequência dos diagnósticos quanto à ultrassonografia, níveis séricos de T₄L e TSH no dia dos exames diagnósticos de HC e na avaliação auditiva.

Quanto à análise das correlações, utilizou-se a classificação de Choen et al. (1988): valores situados entre 0,10 e 0,29 indicam uma correlação pequena; entre 0,30 e 0,49 há uma correlação média (moderada) e entre 0,50 e 1 podem ser interpretados como sinais de grande (forte) correlação. Não foram calculadas estatísticas inferenciais apenas para algumas das variáveis, dado o plano amostral não probabilístico adotado, não sendo possível a obtenção de uma boa estimativa do erro-padrão (LUDWIG, 2005; MAXWELL E DELANEY, 2004).

5.10. ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa constitui parte de um projeto maior denominado: "Estudo do efeito de supressão no sistema olivococlear em indivíduos com hipotireoidismo congênito", aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Enfermagem, da Universidade Federal da Bahia, sob o parecer de nº 534.704. Os pacientes foram informados acerca da pesquisa, seus objetivos e a permissão, voluntária, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I). Este trabalho obedeceu a todos os dispositivos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O presente estudo encontra-se inscrito na Plataforma Brasil, sob o número CAAE: 09076113.8.0000.5531 (ANEXO V).

5. 11. FONTES DE FINANCIAMENTO

A presente pesquisa foi contemplada com o financiamento referente ao Edital 04/2013 – Programa de Apoio a Pesquisadores Emergentes da UFBA (PRODOC/UFBA); com o auxílio

dissertação – termo de outorga nº APR0 170/2014, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB); bem como o auxílio dissertação – bolsas de mestrado CNPq/Capes 2012-2014, por meio do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde – UFBA.

6. RESULTADOS

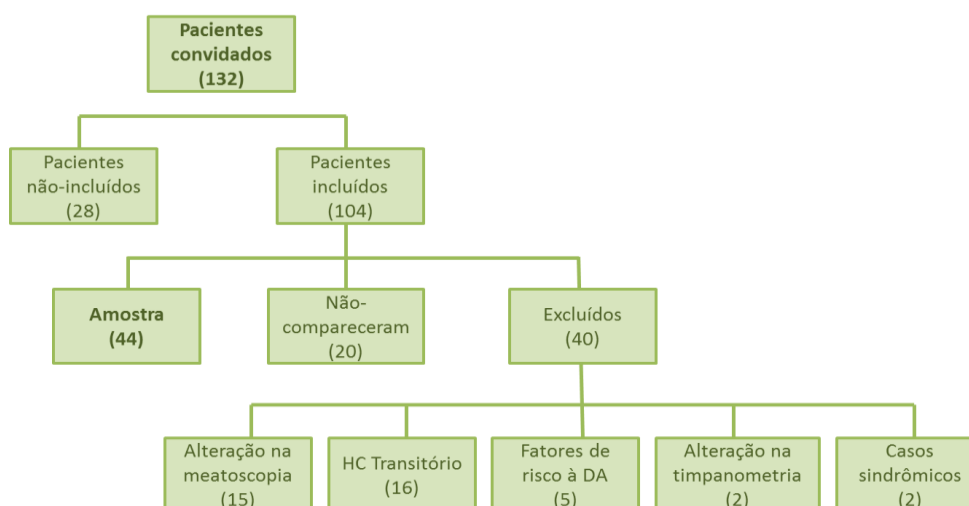
6.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA ESTUDADA

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, 20 não compareceram para a avaliação audiológica. Outros 15 apresentaram alterações na meatoscopia, 16 tinham HCT (hipotireoidismo congênito transitório), 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 consistiu de 44 crianças (88 orelhas). Desse total, 16 eram do sexo masculino e 28 do sexo feminino. A média de idade foi de 8,31 anos ($\pm 3,01$, variação: 5 e a 20 anos). A Figura 6 mostra a composição da amostra.

Figura 6- Fluxograma da composição da amostra.



6.2. DADOS ENDÓCRINOS

6.2.1. Aspectos clínicos

Após a realização do teste do pezinho numa média de idade de 11,5 ($\pm 7,8$) dias, os indivíduos com níveis séricos de TSH e T₄ livre fora dos padrões de normalidade, foram

encaminhados para a realização do exame diagnóstico de hipotireoidismo congênito e após a confirmação, iniciaram a terapia de reposição hormonal com levotiroxina.

A média de idade quando do exame diagnóstico foi de 51,7 ($\pm 41,6$) dias. Os níveis séricos dos hormônios TSH e T₄L, no exame diagnóstico, obtiveram médias de 85,6 μ UI/mL ($\pm 112,3$) e 1,17 ng/dL ($\pm 0,85$), respectivamente. O início de tratamento com levotiroxina ocorreu na mesma idade do exame diagnóstico. A duração média do tratamento desde o diagnóstico foi de 8,34 ($\pm 3,09$) anos, período no qual aproximadamente metade dos indivíduos (56,8%) cursaram com oscilações séricas de TSH entre 0,5-15 mUI/mL.

Tabela 2 – Perfil endocrinológico de todos os indivíduos estudados.

Perfil Endocrinológico	(n=44)	Mín/Máx	Média (DP)
Idade - Teste diagnóstico do HC ¹	-	13-172	51,7 (46,1)
TSH – Teste diagnóstico do HC (μ UI/mL)	-	0,75-627	85,6 (112,3)
T ₄ livre – Teste do diagnóstico do HC (ng/dL)	-	0,025-4,9	1,1 (0,85)
TSH – Sérico atual (μ UI/mL)	-	0,094-63,6	5,7 (10,6)
Tempo de tratamento (anos)	-	5-20	8,34(3,09)

Legenda: ¹Idade em dias, Mín: mínimo, Máx: máximo, DP: desvio padrão.

6.2.2. Etiologia

Em relação à etiologia do HC, classificada por meio da ultrassonografia, 31 pacientes (70,4%) foram diagnosticados como disormonogênese, enquanto que os demais foram: 4 (9,0%) casos, por agenesia; 3 (6,8%) por ectopia, 3 (6,8%) por hemigenesia e 3 casos (6,8%) por hipoplasia.

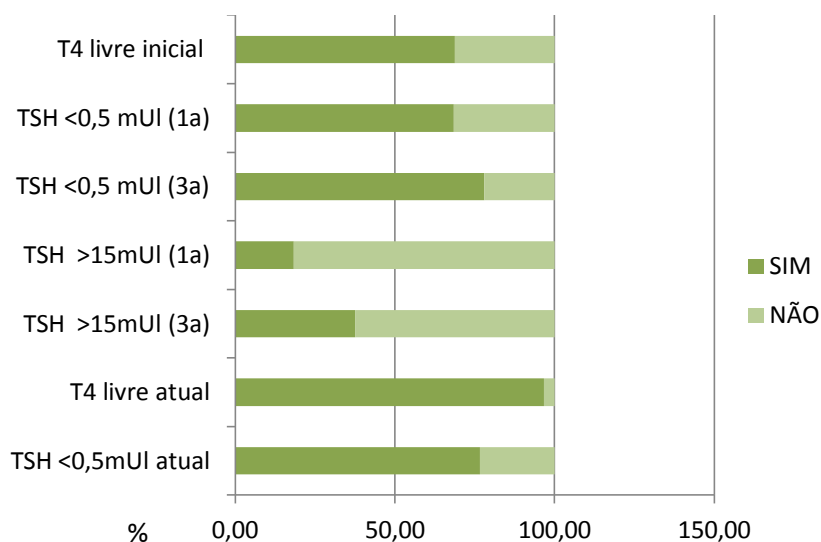
6.2.3. Seguimento hormonal

No exame diagnóstico, a média do T₄ livre foi de 1,10 ng/dL ($\pm 0,85$ ng/dL). Os níveis séricos do T₄ livre foram avaliados durante o período entre a primeira consulta após a confirmação diagnóstica do HC até o dia da avaliação auditiva, a fim de acompanhar o segmento hormonal destes indivíduos, objetivando analisar a função tireoidiana, principalmente durante as fases do primeiro ano de vida, terceiro ano, até a idade atual (oito anos).

No total dos avaliados, 97,3% (43) demonstraram valores alterados de T₄ livre durante fases deste segmento, com valor médio atual de T₄ livre de 6,93 ng/dL ($\pm 4,06$ ng/dL).

A figura 7 demonstra a distribuição percentual dos indivíduos que apresentaram descontroles dos níveis séricos do TSH e T₄ livre no seguimento hormonal, ou seja, após o exame confirmatório (no primeiro e terceiro ano de vida) até a média da idade atual (oito anos). Observa-se predomínio de níveis séricos em desacordo entre os valores de corte do T₄ livre em relação ao TSH.

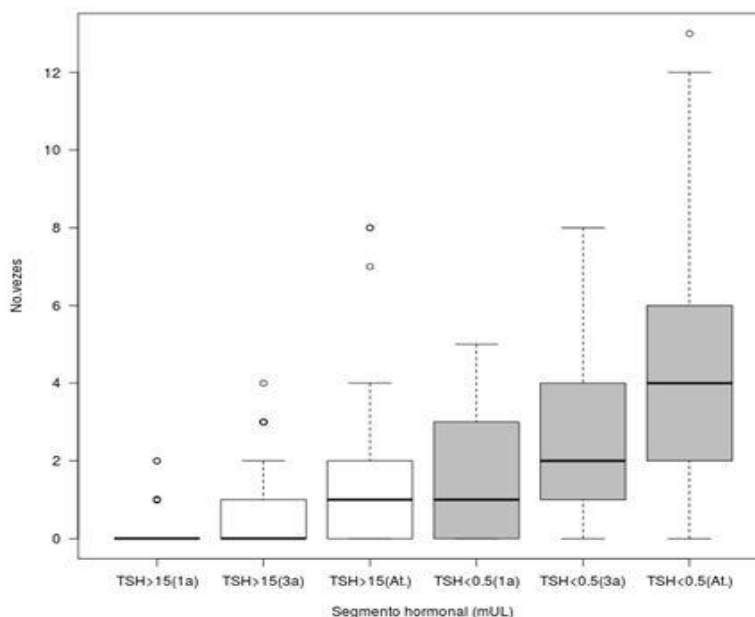
Figura 7 – Distribuição percentual de indivíduos que apresentaram irregularidade sérica, estratificados quanto à faixa etária.



A avaliação dos níveis séricos do TSH demonstra que as irregularidades centraram-se na condição de hipertratamento (<0,5 µUI/mL) durante os três primeiros anos de vida, em especial no primeiro ano. As condições de hipertratamento foram significativas, abrangendo 75% (n=33) da amostra, demonstrando que a maioria dos pacientes com HC já vivenciaram pelo menos, no mínimo, 1 episódio de supressão do TSH pelas altas dosagens de L₄T ao longo do tratamento. Quanto ao hipotratamento (>15 µUI/mL), esta condição ocorreu em menor intensidade nos três primeiros anos de vida.

A figura 8 apresenta a frequência de descontroles dos níveis séricos de TSH abaixo de 0,5µUI/mL e acima 15µUI/mL, durante o seguimento hormonal.

Figura 8 – Seguimento hormonal.



6.2.4. Níveis séricos dos hormônios tireoidianos no dia da avaliação do PEATE

A fim de investigar se houve correlação entre os resultados do PEATE com os níveis de T₄ livre e TSH, mensurados no dia da avaliação audiológica, foram realizados exames laboratoriais 2 horas antes da avaliação. Das 88 orelhas investigadas, 62,1% das dosagens séricas do TSH e 54,60% do T_{4L}, apresentaram níveis adequados no dia da realização dos exames audiológicos, na idade de $8,31 \pm 3,1$ anos.

Tabela 3 - Níveis séricos dos hormônios tireoidianos no dia da avaliação do PEATE.

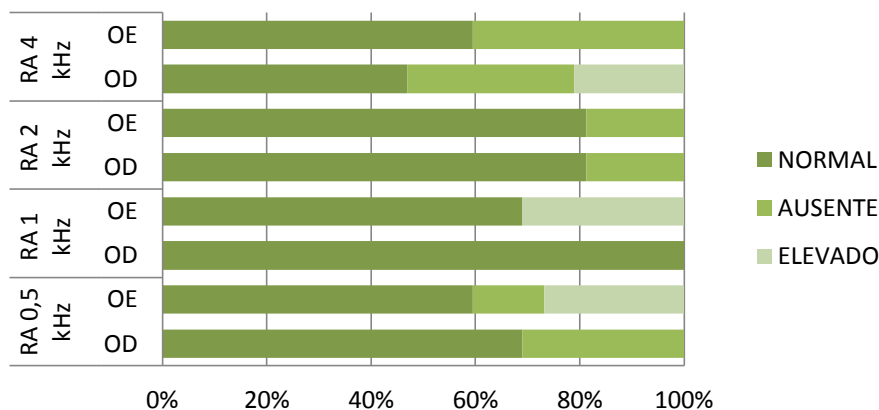
	Ao diagnóstico do HC		Avaliação do PEATE	
	T _{4L} ng/dL	TSH mUI/mL	T _{4L} ng/dL	TSH mUI/mL
Média	1,01	85,68	1,01	5,7
Desvio padrão	0,85	112,3	0,21	10,6
Mínimo	0,02	0,75	0,41	0,09
Máximo	4,9	627	1,54	63,69

6.3 DADOS AUDIOLÓGICOS

6.3.1. Imitanciometria

Todas as curvas timpanométricas foram classificadas como do Tipo A de Jerger. Os dados demonstram ausência de reflexos acústicos estapedianos contralaterais nas frequências de 0,5kHz, 2kHz e 4kHz, bilateralmente, como mostra a figura 9. Do total, 11% das orelhas apresentaram ausência de reflexos nas frequências 2kHz e 4kHz.

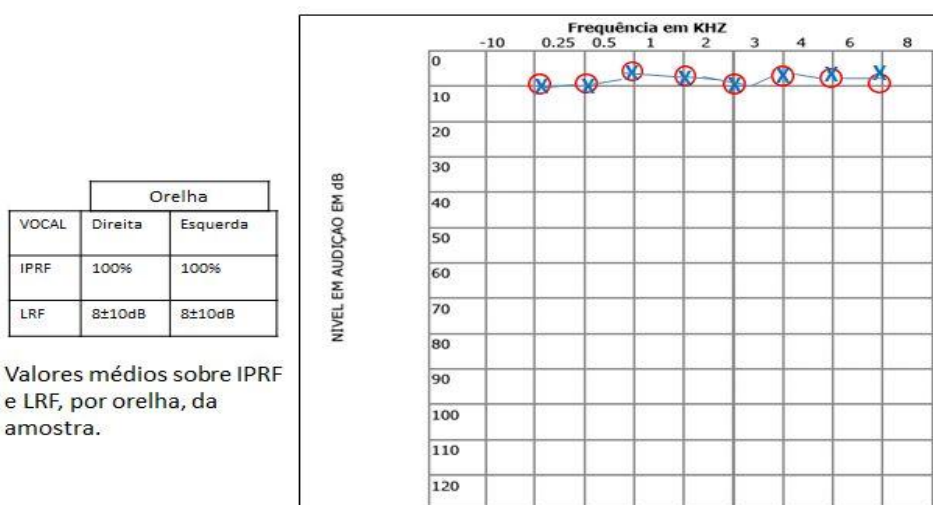
Figura 9 - Distribuição das condições de reflexos acústicos estapedianos nos indivíduos com hipotireoidismo congênito.



6.3.2. Avaliação audiológica tonal e vocal

Todos os indivíduos apresentaram limiares auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade. O audiograma (figura 10) demonstra as médias para os limiares auditivos tonais, para o índice de reconhecimento de fala (IPRF) e o limiar de recepção de fala (SRT), por orelha.

Figura 10 - Média e desvio padrão (DP) dos limiares audiométricos em dB, nas frequências de 0,25 a 8kHz, nas orelhas direita (OD) e esquerda (OE), da amostra com limiares auditivos normais



6.3.3. Emissões otoacústicas por produto distorção – EOAPD

A fim de excluir qualquer indício de alteração periférica auditiva, analisou-se a presença de registros das EOAPD segundo o protocolo adotado por Sousa et al., 2010.

Entre as 88 orelhas investigadas, objetivou-se observar a presença de 100% dessas emissões ao menos em três frequências, sejam 1kHz, 2kHz, 3kHz, 4kHz ou 6 kHz, bilateralmente. Os valores médios, em dBNPS, dos registros dos sinais das EOA na orelha direita e esquerda, por frequência específica, são sumarizados na tabela 4.

Tabela 4- Distribuição dos valores médios, em dBNPS, dos registros dos sinais das EOAPD na orelha direita e esquerda por frequência específica.

	Registro dos sinais das EOAPD				
	1kHz(DP)	1,5kHz(DP)	2kHz (DP)	3kHz (DP)	4kHz (DP)
OD	7,3 (7,5)	9,6(8,2)	6,2(8,3)	4,2(7,2)	4,9(7,5)
OE	9,5(5,3)	10,2(6,6)	6,9(7,1)	4,7(6,9)	6,4(6,1)

Legenda: kHz- Kiloherz, OD- Orelha direita, OE- Orelha esquerda, M- Média, DP- Desvio padrão.

6.3.4. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico – PEATE

Analisaram-se os potenciais evocados auditivos de curta latência em 88 orelhas, dos indivíduos com hipotireoidismo congênito e limiares auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade, a fim de investigar a sincronia neural do nervo auditivo ao tronco encefálico.

Todas as 88 orelhas apresentaram respostas 100% reproduzíveis para a análise. Os resultados obtidos no PEATE foram distribuídos em latência absoluta das ondas (LA) e latência dos intervalos interpícos das ondas (LIP), e por orelha (OD- direita; OE- esquerda).

Foram obtidos os valores de média, desvio padrão, valores mínimos e máximos das latências absolutas (LA) das ondas I, III, V e latências interpícos (LIP) I-III, III-V e I-V, por orelha, em milissegundos (ms). Utilizou-se o Teste T de Student, com critério de determinação de significância a fim de verificar variabilidade intra-sujeito, por orelha, ao nível de 5 %. A análise demonstra diferença estatisticamente significativa, entre as orelhas, para as latências absolutas e latências interpícos, como mostra tabela 5.

Tabela 5 – Média, desvio padrão, valores mínimos e máximos das latências absolutas (LA) das ondas I, III, V e latências interpicos (LIP) I-III, III-V e I-V, por orelha, em milissegundos (ms).

PEATE		Mínimo	Máximo	Média	±DP	p ≤ 0,05	
Latência	I	OD	1,12	1,92	1,52	±0,16	p=0,047
		OE	1,17	1,74	1,46	±0,12	
	III	OD	3,87	3,98	3,92	±0,6	p=0,038
		OE	3,33	3,88	3,60	±0,13	
	V	OD	5,43	5,99	5,67	±0,22	p=0,047
		OE	4,74	5,91	5,32	±0,32	
Interpicos	I-III	OD	2,07	2,75	2,41	±0,23	p=0,036
		OE	2,14	2,16	2,15	±0,08	
	III-V	OD	1,56	2,01	1,78	±0,15	p=0,046
		OE	1,41	2,03	1,72	±0,18	
	I-V	OD	4,07	4,31	4,19	±0,21	p=0,047
		OE	3,57	3,99	3,86	±0,23	

Legenda: OD= Orelha direita, OE= Orelha esquerda, p= Teste T de Student (p≤0,05), Mín= Mínimo, Máx=Máximo, n = número de orelhas.

6.3.4.1. Correlação PEATE x Exame diagnóstico do hipotireoidismo congênito

A fim de investigar as características subclínicas na função neural dos indivíduos com o hipotireoidismo congênito, foram correlacionados os achados do PEATE com os seguintes indicadores de risco: idade do exame diagnóstico do HC, níveis séricos no dia dos exames confirmatórios e atual, tempo da doença e etiologia.

6.3.4.1.1. Idade do exame diagnóstico

A idade do exame diagnóstico de hipotireoidismo congênito foi acima do preconizado pelo Ministério da Saúde, ocorrendo em média com 51 dias de vida (±46,1), variando de 13 a 172 dias.

Sob esta evidência, aplicou-se o teste de correlação de Pearson, e verificou-se o nível de significância em 5% ($p \leq 0,05$). Os resultados mostram correlação da idade do diagnóstico entre a latência absoluta da onda III ($r = 0,23$, $p = 0,049$) em orelha direita. Ao que representa a condução neurológica, a correlação obtida entre a idade do diagnóstico e as latências interpicos foi de grau médio para as latências interpicos I-III ($r = 0,32$, $p = 0,029$) e I-V em orelha direita ($r = 0,36$, $p = 0,016$) e tendência à correlação estatisticamente significativa em latência interpico I-III da orelha esquerda ($r = 0,22$, $p = 0,06$). As demais correlações não apresentaram diferença estatística significativa.

6.3.4.1.2. Níveis séricos dos hormônios tireoidianos no exame diagnóstico

Para analisar o efeito dos níveis séricos de T_4 livre e TSH no exame diagnóstico do hipotireoidismo congênito nas medidas de latência absoluta e interpicos das ondas, utilizou-se o teste de correlação de Spearman.

Os resultados demonstraram correlação média entre os níveis séricos de T_4 livre com as latências absolutas da onda I, em ambas as orelhas (OD- $r_s = 0,39$ e OE- $r_s = 0,29$), e para onda III, na orelha esquerda ($r_s = 0,31$), enquanto que para o TSH, tais correlações foram inversas, como esperado, por um possível efeito de proteção do sistema nervoso auditivo central sob o hormônio. Os valores obtidos para as latências absolutas da onda I, em ambas as orelhas foram de: OD- $r_s = -0,04$ e OE- $r_s = -0,33$, e para onda III, à esquerda ($r_s = -0,23$).

6.3.4.2. PEATE versus níveis séricos dos hormônios tireoidianos no dia da avaliação auditiva

Os valores das latências absolutas e latências interpicos das ondas foram correlacionados com os níveis séricos de T_4L e TSH no dia do PEATE. Diferentemente do T_4L que não apresentou correlações significativas com os potenciais de curta latência, o coeficiente de correlação de Spearman apresenta relação moderada do TSH com as latências interpico I-III, em orelha direita e fraca à esquerda (OD - $r_s = 0,36$; OE- $r_s = 0,17$), e com a latência absoluta da onda III em orelha direita ($r_s = 0,23$).

6.3.4.3. PEATE versus tempo da doença

Para analisar o efeito do tempo da doença hipotireoidismo congênito nas medidas de latência absoluta e interpicos das ondas, analisou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados sugeriram pequena relação com as latências absolutas da onda I e onda III, na orelha direita ($r=0,10$ e $r=0,10$, respectivamente).

6.3.5. PEATE versus etiologia

Não foram encontradas relações significativas entre a etiologia do hipotireoidismo congênito e as medidas de latência absoluta e interpicos das ondas. A análise pode ser observada no Anexo VIII.

7. DISCUSSÃO

A amostra desta pesquisa foi constituída por 44 crianças diagnosticadas com hipotireoidismo congênito (HC) em terapia de reposição da levotiroxina e faixa etária entre 5 a 20 anos. A média do tempo de tratamento da doença foi de 8 anos ($\pm 3,1$). Tais achados foram semelhantes aos estudos que realizaram PEATE nos indivíduos com HC, cuja faixa etária compreendeu entre 7 a 12 anos, (MUNHOZ et al., 2012, BELLMAN et al., 1996; HÉBERT et al., 1986), enquanto que outros, realizaram PEATE em indivíduos com 28 a 60 dias de nascido (ALMEIDA, 2009; FRANÇOIS et al., 1994; MAHIN-HASHEMIPOUR et al., 2012).

Observou-se predomínio do gênero feminino (23 - 63,6% dos indivíduos) em relação ao masculino (11- 36,4%), de acordo com os dados da literatura, que aponta a proporção de 2:1 (LAFRANCHI, 1999; ALMACHE, 2003) e até de 4:1 para o gênero feminino (CAMPOS, CAMPOS, 2003).

Quanto à etiologia do HC, 31 pacientes (70,4%) da casuística foram diagnosticados com a disormonogênese. Esses dados são semelhantes aos da literatura, onde há maior prevalência da disormonogênese, assim como na distribuição da disgenesia, sendo a ectopia a mais prevalente das condições (FISHER, GRUETERS., 2008). Estudos brasileiros de PEATE em crianças com HC observaram semelhante prevalência de etiologia, atribuída aos defeitos de síntese hormonal (PARREIRA, 2008; MUNHOZ et al., 2012; ALMEIDA et al., 2009).

Os estudos de Liéger et al. (2013) e Crifó et al. (1980), apontam forte prevalência de perda auditiva sensorineural em indivíduos com HC por disormonogênese quando adultos, por isso, devido a maior prevalência da dessa etiologia é de fundamental importância o acompanhamento e o monitoramento da função auditiva destes indivíduos, objetivando poder prevenir possíveis riscos futuros à audição.

A frequência dos transtornos auditivos nos indivíduos com HC é incerta e estudos apontam que a sua taxa seja 100 vezes maior quando comparado a população eutireoidiana (DEBRUYNE, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX E BASTIJNS, 1983). O risco de perda auditiva nestes indivíduos é maior porque a deficiência dos hormônios tireoidianos ocorre em períodos importantes para o desenvolvimento das estruturas do sistema auditivo (ROVET et al., 1996).

A casuística não apresentou diferenças significativas quanto à predominância do gênero feminino, etiologia e faixa etária, quando comparada com outros estudos que avaliaram o

PEATE nos indivíduos com HC (PARREIRA et al., 2008; MUNHOZ et al., 2012; CHOU et al., 2002).

As repercussões da deficiência hormonal dependem da época de seu início (pré ou pós-natal), etiologia, duração da deficiência hormonal e, sobretudo, a idade da criança ao iniciar, o tratamento com levotiroxina (HEYERDAHL, OERBECK., 2003; CHIOVATO, BARGAGNA., 1999; ROVET, 1999).

No presente estudo, as crianças realizaram o teste do pezinho em média de idade de 11,5 (\pm 7,8) dias, apresentando valores próximos aos parâmetros solicitados pelo Ministério da Saúde de 7 dias, e não diferentes dos valores encontrados em outros serviços de referência à triagem neonatal no Brasil, que é de 18 (\pm 8,4) dias (ALMEIDA, 2009; MUNHOZ et al., 2012).

O exame diagnóstico do hipotireoidismo congênito ocorreu em média com 51 dias de vida (\pm 46,1; variação: 13 a 172 dias). O início de tratamento com levotiroxina para esta pesquisa ocorreu na mesma idade do exame diagnóstico.

Estudos que avaliaram o PEATE de crianças com HC relataram a idade de início de tratamento que variaram de 18-60 dias (BELLMAN et al., 1996; ROVET et al., 1996; PARREIRA et al., 2008, MUNHOZ et al., 2012, MAHIN-HASHEMIPOUR et al., 2012 e ALMEIDA et al., 2009).

Não foram encontrados indícios de acometimento na porção periférica da audição no presente estudo. Alguns artigos que avaliaram a audição de crianças com HC, em tratamento precoce, por meio da audiometria tonal, ratificam os achados (MAHIN-HASHEMIPOUR et al., 2012; PARREIRA et al., 2008; MRA, WAX, 1999; CHOUN et al., 2002).

Outras pesquisas mostram perda auditiva em suas amostras e divergem quanto ao tipo ser sensório neural ou de condução (MUNHOZ et al., 2012; FRANÇOIS et al., 1994; KHECHINASCHVILI et al., 2007; ROVET et al., 1996).

Os sinais de deficiência e/ou lesões em estruturas do sistema auditivo anteriormente a qualquer afecção nos limiares auditivos tonais podem ser atualmente identificados através de exames eletrofisiológicos, como o PEATE (AZEVEDO, 2003).

A influência da idade no início do tratamento com reposição de LT-4 (média encontrada de 51 \pm 46,1 dias) sobre as latências absolutas e interpicos dos indivíduos estudados, apresentou correlação de grau moderado nas vias de condução neurológica do SNAC, sendo estatisticamente significante ao nível de $p < 0,05$, para as latências interpicos entre I-III na orelha direita.

No PEATE, a latência interpico I-III representa a atividade entre o nervo auditivo e o tronco encefálico baixo, a III-V reflete a atividade de sincronismo exclusivamente dentro do tronco encefálico e a latência interpico I-V representa toda a atividade desde o nervo auditivo até os núcleos e tratos do tronco encefálico (THIEVIERGE., COTE. 1987; FIGUEIREDO, CASTRO JÚNIOR, 2003).

Segundo classificação de Cohen et al. (1988), outros dados sugerem tendência de correlação moderada também para a latência interpico I-V na orelha esquerda e para a latência interpico III-V em ambas as orelhas. Ratifica-se que a avaliação do PEATE em crianças com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, usualmente, não apresentam diferenças estatisticamente significativas. Por isso, pode-se inferir que as características subclínicas entre o grupo, foram evidentes ao nível de apresentarem tais valores e correlações particulares.

A correlação entre o início do tratamento e os valores das latências interpicos foi o dado mais relevante do estudo. A deficiência hormonal quando ocorre durante o período de maturação do sistema nervoso auditivo central pode ser considerada como fator de risco ao sistema auditivo (ROVET, 2005), e as correlações aqui demonstradas por meio do PEATE, ratificam as repercussões sobre iniciar-se o tratamento ainda no período neonatal, uma vez que nesse estudo o início do tratamento foi um pouco mais tardio chegando, em alguns casos, aos quatro meses.

Os achados do presente estudo foram semelhantes ao de Hébert et al. (1986), que evidenciaram alterações retrocoleares em crianças na faixa etária de 5 a 12 anos, com HC tratado em idade acima do preconizado. Os achados encontrados sugeriram comprometimento do nervo auditivo, por prolongamento tanto da latência absoluta da onda I, quanto da latência interpico das ondas I-V, representando a sincronia neural desde o nervo auditivo até os núcleos e tratos do tronco encefálico.

Alterações no PEATE de crianças normo-ouvintes com HC já foram relatadas por Bellman et al. (1996), que realizaram o PEATE em 36 crianças com HC, média da idade de início de tratamento em 28 dias e faixa etária no dia da avaliação entre 10 e 12 anos. Esta pesquisa constatou aumento da latência interpico I-V, à direita, em duas crianças que apresentaram limiares auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade bilateralmente.

Alterações retrocoleares também foram encontradas no PEATE dos pacientes que receberam a terapia de reposição hormonal ainda no período neonatal (CHOU, WANG., 2002; MAHIN-HASHEMIPOUR et al., 2012). Em ambos os trabalhos, foram encontrados prolongamento da latência interpico I-V.

Avaliou-se o efeito dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos no dia do exame diagnóstico do HC com os achados do PEATE, em especial o TSH, que evidenciou correlação com a latência interpico I-III em orelha direita, e correlação inversamente moderada para as latências absolutas da onda I, e onda III em orelha esquerda. Esse é um achado já esperado, uma vez que as latências absolutas representam a porção periférica coclear do sistema auditivo, e estudos evidenciam que a cóclea em idade precoces é protegida pela enzima deiodinase tipo 3 (DIO3), protegendo-a dos elevados níveis dos hormônios tireoidianos, convertendo o T₃ e T₄ em T₃ reverso, forma inativa do hormônio (NG et al., 2009).

Os resultados demonstraram correlação entre os níveis séricos de T₄ livre no dia do exame diagnóstico com as latências absolutas da onda I, em ambas as orelhas, e para onda III, na orelha esquerda. Semelhantes valores dos níveis séricos no dia do diagnóstico foram encontrados em estudo com PEATE nos indivíduos com HC (MAHIN-HASHEMIPOUR et al. 2012).

Avaliaram-se os níveis séricos do TSH no dia da avaliação auditiva, devido a uma possível influência do hormônio no metabolismo. Obteve-se correlação do TSH com as latências interpico I-III, bilateralmente, assim como para a latência absoluta da onda III à direita. Tais resultados ratificam a possibilidade sobre os danos sinápticos serem decorrentes do tempo da doença, uma vez que, 62,1% da amostra no dia da avaliação, apresentaram o nível sérico do TSH dentro dos padrões de normalidade para a idade, assim como, sugerem que os períodos de níveis séricos com TSH elevados, são mais lesivos à função neural do que nos momentos relacionados à supressão desse hormônio.

Na avaliação entre as orelhas dos indivíduos estudados, os valores resultam em diferença significativa às latências absolutas das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, III-V, I-V, à direita, ao nível de significância de $p < 0,05$, como demonstra a tabela 5.

Esses dados foram semelhantes aos encontrados de Munhoz et al., (2012), os quais evidenciaram diferença significativa no PEATE entre as orelhas dos indivíduos com HC, observando prolongamento das latências absolutas na orelha direita para onda I, onda V, interpico I-III, interpico III-V e interpico I-V.

O estudo de Parreira et al. (2008), com PEATE em 36 crianças com HC, entre 8 e 12 anos de idade, média de idade de início de tratamento em 34 dias de vida, não constatou diferença significativa nos resultados do exame na comparação com o PEATE do grupo controle.

Houve pequena correlação entre o tempo da doença e o PEATE observado apenas para as latências absolutas da onda I e onda III, ambas em orelha direita ($r=0,10$ e $r=0,10$, respectivamente).

Apesar de pequenas, as evidências do presente estudo, mostram em sua maioria, às correlações entre a idade no início do tratamento com reposição de LT-4, o nível de TSH no dia da avaliação do PEATE e o tempo da doença com a latência absoluta da onda III, a qual representa o complexo olivar superior. Este complexo é responsável por exercer a função de controle sobre ação do nervo facial na contração do músculo estapédio e gerenciar algumas habilidades auditivas, como a discriminação da intensidade sonora e sua localização espacial. Na investigação do reflexo acústico estapediano, na modalidade contralateral, não é esperado obter ausência desses reflexos em indivíduos com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, bem como em orelhas que não apresentem comprometimento tímpano-ossicular, podendo sugerir afecções ao nível do complexo olivar superior (BREUEL et al., 2001).

No presente estudo, observou-se ausência dos reflexos acústicos estapedianos em 11%, das 88 orelhas investigadas, distribuídos nas frequências de 500Hz, 2kHz e 4kHz. Esses dados podem sugerir disfunções no SNAC, porque estudos referem que as alterações ou a própria ausência do reflexo acústico estapediano pode gerar prejuízos relacionados ao processamento auditivo central, quando observado em indivíduos com queixas de inteligibilidade de fala (MAROTTA, MARONE., 2002). Por isso, ratifica-se aqui a necessidade de maiores investigações audiológicas, principalmente sobre o sistema auditivo eferente, e por não existir artigos sobre tal magnitude dos reflexos acústicos estapedianos nos indivíduos com HC.

Neste estudo, os resultados demonstram associação significativa entre os achados do PEATE de crianças normo-ouvintes com hipotireoidismo congênito, a idade de início do tratamento do HC e os elevados níveis séricos hormonais tireoidianos no dia do diagnóstico. Outros achados subclínicos de uma possível alteração no SNAC destes indivíduos foram observados devido à ausência de reflexos acústicos estapedianos em condições auditivas não esperadas, as quais devem ser mais bem investigadas em pesquisas futuras. Não foi observada correlação significativa entre faixa etária, etiologia, tempo do HC e níveis séricos de TSH e T4 livre no dia da avaliação auditiva dos indivíduos estudados.

As limitações desta pesquisa concernem quanto à ausência do grupo comparação, o que pode ter influenciado na ausência de possíveis análises topodiagnósticas por meio do PEATE e de correlações importantes com certas condições clínicas do hipotireoidismo congênito. Sugere-se que os próximos estudos com estes indivíduos sejam realizados com maior

casuística, com grupo comparação e desenho de estudo longitudinal, a fim de acompanhar a maturação neurológica do SNAC e a função auditiva desde o diagnóstico, início do tratamento e durante as importantes fases do desenvolvimento linguístico.

Este trabalho mostra que há forte relação de comprometimento nas vias auditivas centrais em crianças com HC e início do tratamento de reposição hormonal acima do preconizado, dado sob os limiares auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade, devido ao tempo em que a deficiência hormonal perdurou sem o adequado tratamento, possivelmente afetando a maturação neurológica do sistema nervoso auditivo central.

Os demais achados subclínicos encontrados podem ser inerentes à doença, principalmente quando relacionados à descompensação hormonal ao longo do tratamento. Por isso, cabe investigar nestas crianças a função neural das estruturas auditivas corticais e as implicações linguísticas, a fim de avaliar os danos do HC e poder prevenir possíveis distúrbios da comunicação.

8. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- Crianças com hipotireoidismo congênito e limiars auditivos tonais dentro dos padrões de normalidade, apresentaram alterações retrococleares evidenciadas pela ausência de reflexos acústicos estapedianos bilateralmente e pelo prolongamento das latências absolutas das ondas I, III e V e latências dos intervalos interpicos I-III, III-V, I-V, à direita, evidenciando o comprometimento de sincronia neural em porção do tronco encefálico, provavelmente devido o início do tratamento de reposição hormonal acima do preconizado.
- Houve correlação significativa entre as latências dos intervalos interpicos da orelha direita, I-III e I-V com o início tardio do tratamento com LT-4, sugerindo danos na transmissão sináptica entre o nervo auditivo e o complexo olivar superior, possivelmente decorrentes da deficiência hormonal no período de maturação do sistema nervoso auditivo central.
- O nível sérico do TSH no dia do exame diagnóstico de HC mostrou correlação inversamente moderada para as latências absolutas na orelha esquerda da onda I e onda III, um achado já esperado, devido ao mecanismo protetor do sistema eferente, uma vez que as latências absolutas representam a porção periférica coclear do sistema auditivo.
- O nível sérico do TSH no dia do exame diagnóstico de HC mostrou correlação positiva para as latências interpicos I-III e III-V, em orelha direita, evidenciando o atual prejuízo sináptico em porção central das vias auditivas aferentes.

8. REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, R. P. et al. Avaliação auditiva de crianças com hipotireoidismo congênito. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde (UNIFOR)**. Fortaleza, v. 22, n., p. 41-47, 2009.
2. AGMAN, H.; NILSSON, M. Morphogenesis of the thyroid gland. **Molecular and Cellular Endocrinology**. Amsterdam, v. 8, n., p.35-54, 2010.
3. 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.
4. ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS (APAE), **Manual de práticas do programa de triagem neonatal na Bahia**. Salvador, 2006.
5. AQUINO, M; ARAÚJO, M. S. Vias auditivas: periférica e central. In: AQUINO, A. M. C. M. **Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica**. São Paulo, Lovise, 2002, p.17-31.
6. AZEVEDO, M. F. Emissões otoacústicas. In: FIGUEIREDO, M. S. **Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA**. São José dos Campos: Pulso, 2003, p. 35-83.
7. BAGATOLLI, R. et al. Estudo de adesão ao tratamento do hipotireoidismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 44, n. 6, p. 483-487, 2000.
8. BAEZ-MARTIN, M.; CABRERA-ABREU, I. Mid-latency auditory evoked potential. **Revista de Neurologia**. Barcelona, v.37, n. 6, p. 579-586, 2003.
9. BARAN, J. A.; MUSIEK, F.E. Avaliação comportamental do sistema nervoso central. In: MUSIEK F. E., RINTELMANN, W. F. **Perspectivas atuais em avaliação auditiva**. São Paulo: Manole, 2001, p. 371-401.
10. BAX, G. et al. Early involvement of Central Nervous System in Type I Diabetic patients. **Diabetes Care**. New York, v. 4, n. 18, p. 559-562, 1995.
11. BELLMAN, S. C. et al. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. **Archives of Disease of Childhood**. London, v. 74, n. 3, p. 215-218, 1996.
12. BEN-TOVIM, R. et al. Auditory brain stem response in experimentally induced hypothyroidism in albino rats. **The Laryngoscope**. St. Louis, v. 95, n. 8, p. 982-986, 1985.

13. BENTO, R. F. et al. Estudo do padrão de normalidade da audiometria de tronco cerebral (BERA) nas diversas faixas etárias. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 54, n. 2, p. 37-41, 1998.
14. BERNAL, J.; NUNEZ, J. Thyroid hormones and brain development. **Vitamins and hormones**. New York, v. 133, n. 4, p. 390-398, 1995.
15. BLATCHLEY, B.J., COOPER, W.A.; COLEMAN, J.R. Development of auditory brainstem response to tone pip stimuli in the rat. **Brain Research**. Netherlands, v. 429, n.1, p.75-84, 1987.
16. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal** / Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 822 de 6 jun. 2001. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>>. Acesso em: 15 ago. 2014.
18. BRAGA, H. et al. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos com hipotireoidismo congênito: uma revisão sistemática da literatura científica. **Revista Ciências Médicas Biológicas**. Salvador, v. 12, n.4, especial, p. 486-491, dez., 2013.
19. BREUEL, M.L.; SANCHEZ, T.G.; BENTO, R.F. Vias auditivas eferentes e seu papel no sistema auditivo. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 5, n. 2. p. 62-67, 2001.
20. BONALDI, L. V. **Sistema auditivo periférico**. In: BEVILACQUA, M. C. (Orgs). Tratado de Audiologia. São Paulo, Ed. Santos, 2011. p.03 -16.
21. BURKARD, R.F.; SIMS, D. The human auditory brainstem response to high click rates: aging effects. **American Journal of Audiology**. Rockville, v.10, n. 2, p. 53-61, 2001.
22. CANTOS, R. et al. Olivocochlear efferent innervation of the organ of corti in hypothyroid rats. **The Journal of Comparative Neurology**. New York, v. 459, n. 4, p. 454-467, may, 2003. ISSN 0021-9967.
23. CASTRO; FIGUEIREDO, J. Audiometria eletrofisiológica. In: LOPES FILHO, O. **O tratado de fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, 2003, p. 201-219.
24. CARRANZA, D.; VAN VLIET G.; POLAK, M. Congenital hypothyroidism. **Endocrinology**, Paris, v. 67, n.4, p. 295-302, 2006.
25. 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.

26. CAO, X. Y. et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. **The New England Journal of Medicine**. Boston, v. 331, n.29, p. 1739 -44, 1994.
27. CHIAMOLERA, M. I.; WONDISFORD, F. E. Minireview: thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. **Endocrinology**. Paris, v. 150, n.3, p.1091-1096, 2009.
28. CHIAPPA, K. H. Principles of evoked potentials. Evoked potentials in clinical medicine. **Lippincot-Raven Publishers**. Philadelphia, Ed.1, p.157-199, 1997.
29. CHOU, Y. H.; WANG, P. J. Auditory brainstem evoked potentials in early-treated congenital hypothyroidism. **Journal of Child Neurology**. Thousand Oaks, v. 17, n. 7, p. 510-4, july, 2002.
30. CHIOVATO, L.; BARGAGNA, S. Congenital hypothyroidism: treat children but don't forget their parents. **European Journal of Endocrinology**. Oslo, v.141, n.2, p.101-104, 1999.
31. 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, n.3, p. 561-565, 1997.
32. DURANT, J. D.; FERRARO, J. A. Potenciais auditivos evocados de curta latência: eletrococleografia e audiometria de tronco encefálico. In: MUSIEK, F.E., RINTELMANN, W.F. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. Barueri, São Paulo: Manole. p.193-238, 2001.
33. DEBRUYNE, F.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; BASTIJNS, P. Hearing in congenital hypothyroidism. **Audiology**. New York, v. 22, n. 4, p. 404-409, 1983.
34. DEVOS, H. et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: Sex ratios and associated malformations. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 84, n., p. 2502-2506, 1999.
35. DI LORENZO, L, et al. Auditory brainstem response in thyroid diseases before and after therapy. **Hormone Research**. New York, v., n.43. p. 200-205, 1995.
36. DE FELICE, M.; DI LAURO, R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. **Endocrine Reviews**. Baltimore, v. 25, n., p. 722-746, 2004.
37. DUSSAULT, J. H. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 84, n. 12, 1999.
38. FISHER, D. A. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinemia of prematurity. **Clinics in Perinatology**. Philadelphia, v. 25, n., p. 999-1014, 1998.
39. FISHER, D. A. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodotyronine (T3) states in prematures and sick neonates. **Pediatric Clinics of North America**. Philadelphia, v. 37, n., p. 1297-312, 1990.

40. FORREST, D. et al. Thyroid hormone receptor β is essential for development of auditory function. **Nature Genetics**. New York, v. 13, n3., p. 354-357, 1996.
41. FRANCO, D. B.; MARGOTTO, P. R. ; ALMEIDA, R. Hipotireoidismo congênito. Assistência ao recém-nascido de risco. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v.42, n. 41, p. 6-13, 1997.
42. FRANÇOIS, M. et al. Audiological assessment of eleven congenital hypothyroid infants before and after treatment. **Acta Otolaryngology**. London, v113, n 1, p.39-42, 1993.
43. 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.
44. FROTA, S. **Fundamentos em Fonoaudiologia: Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
45. FUGAZZOLA, L. et al. Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies. **Pediatric Research**. New York, v. 51, n 4, p. 479-484, 2002.
46. GELFAND, S. A. **The Contralateral Acoustic Reflex Threshold**. In: SILMAN, S. The acoustic reflex: basic principles and clinical applications. Academic Press: Orlando, Florida, 1984.p.137-186.
47. GILLAM, M. P.; KOPP, P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. **Current Opinion in Pediatrics**. Philadelphia, v. 13, n. 4, p. 364-372, 2001.
48. GONZÁLEZ, F.; CASTILLO, L.; RUIZ, E. Cardiac manifestations of primary hypothyroidism. Determinant factors and treatment response. **Revista Espanola de Cardiologia**. Madrid, v. 51, n.11, p. 893-900, 1998.
49. GUPTA, A.K., ANAND, N.K. Brainstem evoked response audiometry in neonates. **Indian Pediatric**. New Delhi, v. 27, n.9, p.1007-1009,1990.
50. GYTON, A. C.; HALL, J. E. Os hormônios metabólicos da tireoide. In: GYTON, HALL. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 803-812.
51. GRUTERS, A. Congenital hypothyroidism. **Pediatrics Annals**. Chicago, v. 21, n.3, p.18-21, 1992.
52. HALL, J. ABR Analysis and interpretation. In: Hall, J. Handbook of auditory evoked responses. **New Handbook of Auditory Evoked Responses**. Boston Education, Inc.; p. 212-257, 2006a.

53. HARRELL, G. B.; MURRAY, P. D. Diagnosis and management of congenital hypothyroidism. **The Journal of Perinatal Neonatal and Nursing**. Hagerstown, v.11, n.4, p.75-85, 1998.
54. HASHEMIPOUR, M. et al. Hearing impairment in congenitally hypothyroid patients. **Iranian Journal of Pediatrics**. 2012. Disponível em: <<http://ijp.tums.ac.ir/index.php/ijp/article/view/1292>>. Acesso em: 2 out. 2013.
55. HÉBERT, R. et al. Auditory brainstem response audiometry in congenitally hypothyroid children under early replacement therapy. **Pediatric Research**. Salt Lake City, v. 20, n. 6, p. 570-573, 1986.
56. HEYERDAHL, S.; OERBECK, B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. **Thyroid**. Oslo, v.13, n.11, p. 1029-1038, 2003.
57. HEYERDAHL, S., et al. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. **Pediatrics**. Springfield, v. 86, n. 5, p. 479-83, 1997.
58. HIMELFARB, M. et al. Auditory brain stem responses in thyroid dysfunction. **Journal of Laryngology and Otology**. Chicago, v. 95. n. 7, p. 679-686, 1981.
59. HOOD, L. J. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. **Laryngoscope**. St. Louis, v. 109, n. 11, p. 1745-8, 1999.
60. HOOD, L. J. Clinical applications of the auditory brainstem respons. **Singular Publishing Group**. Ed. 1., San Diego, 1998.
61. JACOBSON, J. T.; HYDE, M. L. Uma introdução aos potenciais evocados auditivos. In: KATZ J. **Tratado de audiologia clínica**. São Paulo: Manole. 1999, p. 504-541.
62. JAIME, J. C. Auto-imunidade endócrina. In: GREENSPAN, F. S.; GARDNER, D. G.. **Endocrinologia básica e clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 71-87.
63. JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Archives of Otolaryngology**. New York, v.92, n.4, p:311-24, 1970.
64. JERGER, S.; JERGER, J. **Alterações auditivas: um manual para avaliação clínica**. Atheneu: São Paulo; 1989. p.102.
65. JEWETT, D. L.; ROMANO, M. N.; WILLISTON, J. S. Human auditory evoked potentials: possible brain components detected on the scalp. **Science**. New York, v. 167, n.13, p.1517-1518, 1970.

66. KEMPERS, M. J. E. et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 91, n. 2, p. 418-424, 2006.
67. KHALFA, S. et al. Evidence of peripheral auditory activity modulation by the auditory cortex in humans. **Neuroscience**. Oxford, v. 104, n.2, p. 347-358, 2001.
68. 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.
69. 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.
70. KOLKER, I.A. Hearing function and auditory evoked potentials in children with spastic forms of cerebral palsy. **Neurophysiology**. London, v. 36, n. 4, p. 270-274, july-aug., 2004.
71. KÖRBES, D.; TOCHETTO, T. M. Efeitos dos hormônios da glândula tireoide sobre o sistema vestibulo-coclear. **Temas Desenvolvimento**. Rio de Janeiro, v.16, n. 93, p.123-127, 2008.
72. KUMAR, V. et al.; ROBBINS & COTRAN - **Patologia** – Bases patológicas das doenças. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2005.
73. LACERDA, N. S. O.; BOA SORTE, N. Y. C. A.; AMORIM, T. **Panorama da triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito na Bahia, no período de 2002 a 2009**. Repositório de dissertações da Biblioteca Pública da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador. 2010.
74. 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.
75. LAUREAU, E. et al. Somatosensory evoked potentials and auditory brain-stem responses in congenital hypothyroidism. I. A longitudinal study before and after treatment in six infants detected in the neonatal period. **Electroencephalography Clinical Neurophysiology**. Sydney, v. 64, n. 6, p. 501-10,1986.
76. LÉGER, J. et al. French congenital hypothyroidism study group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 96, n.6, p.1771–1782. 2011.
77. LICHTENBERGER-GESLIN, L. et al. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: antional population-based

- study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 98, n. 9, p. 203, 2013.
78. LUDWIG, D. A. Use and Misuse of p-Values in Designed and Observational Studies: Guide for Researchers and Reviewers. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, v. 76, p. 675–680, jul. 2005.
79. LUO, J. J.; KHURANA, D. S.; KOTHARE, S. V. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in young children. **Journal of Clinical Neuroscience**. v. 20, n. 3, p. 383-388, mar., 2013.
80. MATAS, C. G. Interpretando uma audiometria de tronco cerebral. In: GAMA M. R., editor. **Resolvendo casos de audiologia**. São Paulo: Plexus, 2001, p.71-98.
81. MAROTTA, S. M., MARONE, S. A. Avaliação do processamento auditivo por meio do teste de reconhecimento de dissílabos em tarefa dicótica SSW em indivíduos com audição normal e ausência do reflexo acústico contralateral. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. Rio de Janeiro, v. 68, n.2, p.254-61, 2002.
82. MARQUES, V. et al. Avaliação da onda V da audiometria de tronco cerebral de crianças reprovadas na triagem auditiva neonatal. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. Rio de Janeiro, v. 69, n. 6, p.62-66, 2003.
83. 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**. Basel, v. 66, n. 5, p. 240-248, 2006.
84. MAXWELL, S. E.; DELANEY, H. D. Designing experiments and analyzing data. 2. ed. New York: **Psychology Press**, 2004.
85. MEDEIROS-NETO, G.; STANBURY, J. B. Doenças hereditárias do sistema de tireoide. **CRC Press**. Editora Boca Raton, v.1, p. 1-221, 1994.
86. MEDEIROS-NETO G.; KNOBEL M. Hipotireoidismo congênito no Brasil: desafios à busca de soluções. **Conect Farma Publicações Científicas**. São Paulo, 2008, 194p..
87. MEZA, G.; ACUÑA, D.; ESCOBAR, C. Development of vestibular and auditory function: effects of hypothyroidism and thyroxine replacement therapy on nystagmus and auditory evoked potentials in the pigmented rat. **International of Journal Neuroscience**. D. F. Washington, v. 14, n. 4, p. 515-522, 1996.
88. MEYERHOFF, W. L. Hypothyroidism and the ear: electrophysiological, morphological, and chemical considerations. **Laryngoscope**. St. Louis, v. 89, n. 10 Pt 2 (Suppl 19), p. 1-25, oct., 1979. ISSN 0023-852X.

89. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2001. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/sas/sapd/visualizar_texto.cfm?idtxt=22719>. Acesso em: 1 out. 2014, 7:27:58.
90. MONTE, O. Hipotireoidismo. In: DAMIANI, D. **Manual de endocrinologia pediátrica**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 1996.
91. MOLINA, P. E. Glândula tireoide. In: MOLINA, P. E., Editora Fisiologia Endócrina. **McGraw-Hill Interamericana do Brasil**. São Paulo, v.1, p. 69-94, 2. ed. 2007.
92. MORREALE, E. G. et al. Role of thyroid hormone during early brain development. **European Journal of Endocrinology**. Oslo, v. 151 n.2, (Suppl 3) p. 25-37, 2004.
93. MUNHOZ, M. et al. Neuroanatomofisiologia da audição. In: MUNHOZ, M. S. L. et al. **Série Otoneurológica - Audiologia Clínica**. São Paulo: Editora Atheneu, v. 2. p. 19-41, 2000.
94. MUÑOZ, M. B. Avaliação auditiva em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito. 2012. 85 f. Dissertação (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**, 2012.
95. MUSIEK, F. E.; LAMB, L. Neuroanatomy and neurophysiology of central auditory processing. In: KATZ, J. **Central Auditory Processing: A transdisciplinary view**. St. Louis: Year Book, 1992.
96. MUSIEK, F. E.; GOLLEGLY, K. M. Maturational considerations in the neuroauditory evaluation of children. In: BESS, H. **Hearing Impairment in Children**. Maryland: York Press, 1985, cap. 15. p. 231-250.
97. NORCROSS-NECHAY, K.; RICHARDS, G. E.; CAVALLO, A. Evoked potentials show early and delayed abnormalities in children with congenital hypothyroidism. **Neuropediatrics**. New York, v. 20, n. 3, p. 158-163, 1989.
98. 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.
99. 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.
100. OERBECK, B. et al. Young adults with severe congenital hypothyroidism: Cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment. **Scandinavian Journal of Psychology**. Oslo, v. 48, p. 61-67, 2007.

101. OLIVEIRA, J. Fisiologia da audição - cóclea ativa In: FIGUEIREDO, M. S. **Emissões otoacústicas e BERA**. São José dos Campos: Pulso, 2003, p.1-34.
102. 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.
103. PANTOJA, M. L.; PRADA, E. M. G.; SANDI, K. P. Hipotireoidismo congênito: a proposito de un caso. **Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría**. La Paz, v.12, n. 41, p. 11-14, 2002.
104. PARAZZINI, M. et al. Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. **Hearing Research**. Amsterdam, v.166, n.1, p. 136-42, 2002.
105. PARREIRA, L. M. M. V. Estudos da integridade das estruturas da via auditiva central de crianças com hipotireoidismo congênito por meio de avaliação eletrofisiológica: potenciais evocados auditivos de curta e média latência. 2008. 135f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) –**Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG**, Belo Horizonte.
106. PERONE, D. et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 48, n.1, p. 62-69, 2004.
107. PEZZUTI, I. L.; LIMA, P. P. DE; DIAS, V. M. A. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. **Jornal de Pediatría**. São Paulo, v. 85, n.1, p. 72-78, 2009.
108. PINHEIRO, K. T., et al. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 76, n. 4, p. 478-484, 2010.
109. PORTERFIELD, S. P., HENDRICH, C. E. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. **Endocrinology**. Paris, v. 14, n. 1, p. 94-106, 1993.
110. RAMOS, H. E. et al. 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.
111. RAMOS, H. E. et al. Clinical and molecular analysis of thyroid hypoplasia: a population-based approach in southern Brazil. **Thyroid**. New York, v. 19. n.1, p.61-68, 2009.
112. RAPAPORT, R. Congenital hypothyroidism: Expanding the spectrum. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v.136, n.1, p. 10-12, 2000.
113. ROVET, J. et al. Long-term sequel of hearing impairment in congenital hypothyroidism. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v.128, n. 6, p. 776-783, 1996.

114. _____. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. Neuropsychology, development, and cognition. Section C, Child. Toronto, v. 8, n. 3, p. 150-162, 2002.
115. ROVET, J. F.; EHRLICH, R.M. Long-term effects of l-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 126, n.3, p. 380-386, 1996.
116. ROVET, J. F. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. **Thyroid**. New York, v. 9, n. 7, p. 741-748, 1999.
117. _____. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? **Pediatrics**. Springfield, v. 115, n.1, p. 52-57, 2005.
118. ROSE, S.; BROWN, R. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. **Pediatrics**. Springfield, v.117, p. 2290-2303, 2006.
119. RUBIO, I. G. S. et al. Hipotireoidismo congênito: recentes avanços em genética molecular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Rio de Janeiro, v. 46, n. 4, p.52, 2002.
120. RUSSO, I. C. P. **Acústica e psicoacústica aplicada à fonoaudiologia**. São Paulo: Lovise, 1993, p.153-166.
121. ROZOV, F. N. et al. Cytotoxicity of lysomustine and its isomers, and their potential use for selection of cells. **Bioorg khim**. Moskva, v. 37, n. 6, p. 786-792, 2011. ISSN 0132-3423.
122. SENDIN, et al. Maturation of ribbon synapses in hair cells is driven by thyroid hormone. **Journal of Clinical Neuroscience**. New York, v. 27, n.12, p. 3163-3173, 2007.
123. SETIAN, N. S. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**. Rio Janeiro, v. 83, n. 5, (Suppl), p. S209-216, 2007.
124. SCHOCHAT, E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: FERREIRA, L. P.; BEFI-LOPES, D. M.; LIMONGI, S. C. O. **Tratado de fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, 2004.
125. SILVA, L. O. et al. Hipotireoidismo congênito transitório: perfil das crianças identificadas no programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 499, n. 4, p. 521-528, 2005.
126. SILMAN, S.; SILVERMAN, C. A. Auditory Diagnosis principles and applications. **Singular Publishing Group**. London, p. 249-292, 1997.
127. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Hipotireoidismo congênito**. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, São Paulo 2005.

128. 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.
129. SOUSA, et. al. **Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas**. São Paulo. Novo Conceito, 2010.
130. SPRENKLE, P. M. et al. Consequences of hypothyroidism on auditory system function in Tshr mutant (hyt) mice. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology**. New York, v 2, n 4, p.312-29, 2001.
131. 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.
132. SULLIVAN, G. M. et al. Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. **Biological Psychiatry**. New York, v.156, n.5, p.710-715, 1999.
133. TIBUSSECK, D.; MEISTER, H. Hearing loss in infancy affects maturation of the auditory pathway. **Developmental Medicine and Child Neurology**. London, v. 44, n. 2, p.123-129, 2002.
134. TOUBLANC, J. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. **Hormone Research**. Basel, v. 38, n.4, p. 230 - 235, 1992.
135. UZIEL, A. et al. Maturation and degenerative processes in the organ of Corti after neonatal hypothyroidism. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 11, n. 2, p. 203-218, 1983a.
136. 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.
137. VANASSE, M., et.al. Normal brainstem auditory evoked potentials in adult hypothyroidism. **The laryngoscope**. St. Louis, v. 99, p. 302-306, 1989.
138. VANDANA, J.; RAMESH, A.; ASHOK, K. D.; VINOD, K. P. Congenital hypothyroidism. **The Indian Journal of Pediatrics**. Nova Delhi, v. 75, n. 4, p. 363-367, 2008.
139. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. et al. Sensorineural hearing loss in sporadic congenital hypothyroidism. **Archives of Disease in Childhood**. London, v. 58, n.6, p. 419-422, 1983.

140. VONO-TONIOLO, J.; KOPP, P. Thyroglobulin gene mutations and other genetic defects associated with congenital hypothyroidism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 48, n.1, p: 70-82, 2004.
141. WASNIEWSKA, M. et al. Hearing loss in congenital hypothalamic hypothyroidism: a wide therapeutic window. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 172, n. 1-2, p. 87-91, 2002.
142. WILLIAMS, G. R. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. **Journal of Neuroendocrinology**. Oxon, v. 20, n.6, p.784-94, 2008.
143. ZAKARIJA, M, MCKENZIE, J.M., EIDSON, M.S. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, n.70, p.1239-46, 1990.
144. ZOELLER, R.T. et.al. Thyroid hormone, brain development, and the environment. **Environmental Health Perspectives**. Boston, v.110 (Suppl 3), p. 355–361, 2002.

APÊNDICE I



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



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

O objetivo específico deste estudo 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 exatamente por apresentar as características que interessam ao nosso estudo, tais como: ter idade igual ou maior a cinco 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. 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 Imitância 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. Nele, o participante ficará confortavelmente deitado e quieto, enquanto o fonoaudiólogo coloca as sondas novamente nos ouvidos e liga um som um pouco alto. Asseguramos que não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

Riscos e benefícios

Este estudo não possui riscos que comprometam sua integridade física, social e emocional. Caso, em algum momento, os procedimentos possam gerar algum tipo de constrangimento você não precisa realizá-lo. Sua participação poderá ajudar 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, uma vez que trabalhos científicos voltados para esse problema é muito escasso e, quando existentes, não configuram a realidade da Região Nordeste e, especialmente, o Estado da Bahia.

Para os participantes os beneficiados diretos desta pesquisa serão a aquisição de informações sobre sua saúde auditiva, podendo, em casos que se detecte algum problemas auditivo, serem encaminhados para serviços especializados e específicos a fim de iniciar o tratamento necessário o quanto antes.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

Sua participação é voluntária. 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.

Confidencialidade

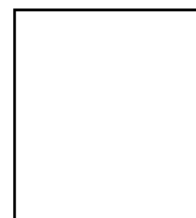
Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas. O material com as suas informações (exames, entrevistas, prontuários, etc) ficará guardado sob a responsabilidade dos pesquisadores Caio Leônidas e Héliida Braga com a garantia

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 _____

Participante



Impressão do dedo polegar
Caso não saiba assinar

Caio Leônidas, celular (71) 92100471/ 82748387/ e-mail: caioleonidas@gmail.com

Hélida Braga, celular (71) 92577770 / e-mail: helidabraga@hotmail.com



APÊNDICE III

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 neurosensorial 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 – exsanguineotransusão.		
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 IV

ANAMNESE AUDIOLÓGICA

Nome: Sexo: DN:

otoscopia - na consulta médica	meatoscopia - no dia do exame
OD [] normal [] perfuração _____ [] retração [] _____	OD [] livre [] cerume [] _____
OE [] normal [] perfuração _____ [] retração [] _____	OE [] livre [] cerume [] _____

Retirada de cerume recente? [] não foi realizada devido ao comportamento da criança

Observar tendência para **colabamento de MAE** [S N]; presença de malformação [S N] ou otorréia [S N].

Anamnese Infantil

informante: [] o paciente [] mãe ou responsável () fone:

queixa / motivo = _____

história da queixa _____

idade em que a) percebeu o problema b) procurou serviço de saúde pela 1ª vez

c) fez a 1ª audiometria conduta do serviço de saúde

o que acha que causou

emissão (como se comunica?) _____

deteção (o que ouve?) reage para > chamado [] > televisão à distância []

percepção compreende a partir de > gestos [] > fala [] > não compreende [] _____

antecedentes (casos na família [], consangüinidade [], ...) _____

pré-natal (rubéola [], ...) _____

peri-natal (prematuridade [], hipóxia [], hiperbilirrubinemia [], ...) _____

pós-natal (meningite [], sarampo [], caxumba [], otites [], ...) _____

desenvolvimento motor (andou com....., é capaz/incapaz de...) _____

comportamento (interação, hiperatividade, ...) _____

outros (escola, uso de AASI,...) _____

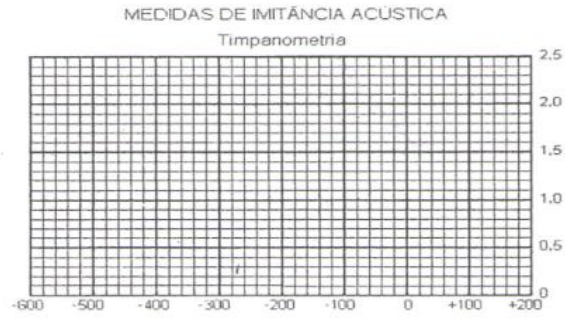
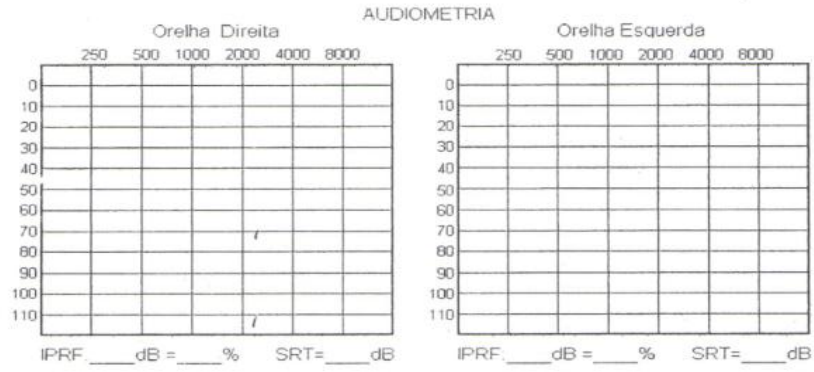
[] **este é o 1º exame de audição** / não, já fez exame () audio; () BERA; () no HUPES; () outro local

quando?, com resultado que sugeria _____

ANEXO I

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

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



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 II

LIMIAR DE RECONHECIMENTO DE FALA

Lista de palavras tri e polissílabas

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 III

ÍNDICE PERCENTUAL DE RECONHECIMENTO DE FALA

Lista de palavras mono e dissílabas

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 IV PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DO PEATE

Nome:
Data de nascimento:

Idade atual: Medicação:
Grupo: () controle () estudo

Estímulo: () clique () tone burst

Intensidade: () 70 dBNA () 80 dBNA () 90dBNA

Filtragem: Filtro passa alto () 10Hz () 30Hz

Filtro passa baixo: () 2000Hz () 3000Hz

Polaridade: () rarefeita () alternada () condensada

Ruído contralateral: () ___ dBNPS

Velocidade de apresentação: () de 21,1 c/seg () 27,7 c/seg () 19 c/seg

Apresentação: () 2000 estímulos () 1500 estímulos **Reprodutibilidade** ()

Latências absoluta I		Latências absoluta III		Latências absoluta V	
OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM
OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM

Latências IP I - III		Latências IP I - V		Latências IP III- V	
OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM
OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM

Amplitude onda I		Amplitude onda III		Amplitude onda V	
OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM
OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM

Diferença Inter - aural LAP I		Diferença Inter - aural LAP III		Diferença Inter - aural LAP V	
OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM	OD-COM	OD-SEM
OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM	OE-COM	OE-SEM

Diagnóstico HC: _____ Medicação: _____

Laudo: _____

ANEXO V

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: 2

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: 534.704

Data da Relatoria: 03/12/2013

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: "Esperase que este estudo contribua para a elucidação dos mecanismos de ação dos hormônios

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: Canela

CEP: 41.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7615

Fax: (71)3283-7615

E-mail: cepee.ufba@ufba.br

Continuação do Parecer: 534.704

tireoideanos nas vias auditivas e a compreensão dos aspectos clínicos da ontogenia tireoidiana e 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 05 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, otoneurológico, 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, imitancimetria, além de dados pessoais do participante.

Os recursos necessários e o orçamento foram descritos na brochura do pesquisador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados de acordo recomendação, sendo necessário apenas inserir o contato do CEP responsável pela análise do projeto, a saber: Tel: (71) 3283-7615 ou pelo e.mail cepee.ufba@ufba.br

Recomendações:

Atendidas à contento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A nova versão do projeto apresentada atende às recomendações emanadas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: Canela

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: 534.704

Considerações Finais a critério do CEP:

A plenária homologa o parecer de aprovação emitido pelo relator.

SALVADOR, 19 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Dra DARCI DE OLIVEIRA SANTA
ROSA (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: Canela

CEP: 41.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7615

Fax: (71)3283-7615

E-mail: cepee.ufba@ufba.br



ANEXO VI

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 VII
PROTOCOLO DOS RESULTADOS

Paciente: _____ DN / /

Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico (PEATE):

Condições do Exame:

Estímulo do tipo cliques monoaurais ipsilaterais / realizado durante vigília / polaridade _____ /
intensidade em ____ dBNA.

Resultados

Valores das Latências Absolutas		
Onda I	Onda III	Onda V

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

- Latências absolutas (I, III e V) e latências interpicos (I-III, III-V e I-V):

- Diferencial interaural quanto à onda V:

Conclusão:

Fonoaudiólogo(a) responsável

ANEXO VIII

Análise entre as latências absolutas e latências interpícos de ondas com a etiologia, entre as orelhas, sob a análise do Test-t de Student para igualdade de médias ($p < 0,05$).

Tabela 6 – Análise das latências absolutas (LA) e latências intépicos por ORELHA (OD- direita/ OE – esquerda) e a etiologia

PEATE X ETIOLOGIA					
	Disormonogênese	N	Média	Desvio padrão	p
	Não- Disgenesia				
LA I OD		13	1,52	0,10	0,51
		31	1,47	0,13	0,46
LA I OE		13	1,54	0,10	0,40
		31	1,46	0,12	0,30
LA III OD		13	3,92	0,13	0,69
		31	3,62	0,13	0,69
LA III OE		13	3,95	0,27	0,45
		31	3,61	0,15	0,11
LA V OD		13	5,67	0,16	0,21
		31	5,32	0,21	0,17
LA V OE		13	5,64	0,17	0,74
		31	5,34	0,25	0,70
LIP I-III OD		13	2,41	0,10	0,21
		31	2,15	0,14	0,16
LIP I-III OE		13	2,42	0,23	0,11
		31	2,16	0,16	0,18
LIP III-V OD		13	1,92	0,13	0,18
		31	1,72	0,15	0,16
LIP III-V OE		13	1,88	0,10	0,26
		31	1,78	0,14	0,20
LIP I-V		13	4,19	0,23	0,96
		31	4,25	0,21	0,56
LIP I-V OE		13	3,83	0,23	0,76
		31	4,05	0,21	0,74



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-
100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>