

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BETTINA CARVALHO

**AVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE
TURNER**

**CURITIBA
2017**

BETTINA CARVALHO

**AVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE
TURNER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Hamerschmidt

Co-orientadora: Prof.^a Dra. Julienne Ângela Ramires de Carvalho

**CURITIBA
2017**

Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Bettina Carvalho

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

“AVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE TURNER”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,

Área de Concentração em *Crescimento e Desenvolvimento*
Área Específica *Medicina-Pediatria*

Curitiba, 07 de julho de 2017



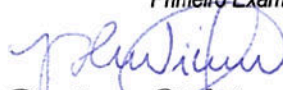
Professor Doutor Rogéria Hamerschmidt

Professor Adjunto do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Presidente da Banca Examinadora.



Professor Doutor Evaldo Dacheux de Macedo Filho

Professor Substituto do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Primeiro Examinador.



Professora Doutora Gislaine Richter Minhoto Wiemes

Professora Adjunta da Universidade Federal do Paraná-UFPR; *Segunda Examinadora.*



Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) caracteriza-se pela baixa estatura e hipogonadismo hipergonadotrófico, associados a características somáticas típicas. Embora a perda auditiva (PA) não tenha sido relatada na primeira descrição da doença por Henry Turner, ela tem sido trazida à atenção nas últimas décadas em muitos estudos. Mas a verdadeira natureza desse problema ainda é desconhecida devido a dados inconsistentes resultantes de diferentes metodologias de estudo. O objetivo deste estudo foi avaliar a audição de meninas com ST utilizando-se de Audiometria e Emissões Otoacústicas, tanto Produto de Distorção (EOAPD) como Transientes (EOAT). Materiais e métodos: Estudo transversal, prospectivo de meninas com ST de seis a 19 anos de idade, que foram avaliadas e comparadas a controles saudáveis de acordo com idade e sexo. Resultados: Foram comparadas 26 orelhas (13 meninas com ST) a 12 orelhas (6 controles). As pacientes com ST apresentaram em Audiometria tonal: audição normal em 14 orelhas, perda auditiva neurosensorial (PANS) em três orelhas, condutiva em sete e mista em duas orelhas (12 audiometrias alteradas). E nas EOAPD: 19 respostas ausentes (73,1% dos casos) em pelo menos uma frequência, e em EOAT: 16 respostas ausentes (61,5%). Respostas ausentes em ambos os testes foram 15 (57,7%). Esta ocorrência foi significativamente maior do que os controles. Conclusão: A presença de alterações auditivas em pacientes com ST avaliadas através de EOA foi elevada. E significativamente mais elevadas do que nos controles, e também do que as alterações presentes em audiometria. Pesquisas futuras devem avaliar estas ausências de resposta nas EOA em pacientes com audiometria normal.

Palavras-chave: Síndrome de Turner, audição, perda auditiva.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is characterized by short stature and hypergonadotrophic hypogonadism, associated with typical somatic features. Although hearing loss (HL) was not reported in Henry Turner first description of the disease, it has been brought to attention in the last decades in many studies. But the true nature of this problem is still unknown due to inconsistent data resulting from different study methodology. The purpose of this study is to evaluate hearing of TS girls using Audiometry and Otoacoustic emissions, both Distortion product (DPOAEs) and Transient (TOAEs). Materials and Methods: prospective cross-sectional study of TS girls aging from six to 19 years old, who were evaluated and compared to healthy controls matched to age and sex. Results: 26 ears (13 girls with TS) were compared to 12 ears (6 controls). TS patients showed in Audiometry: normal hearing in 14 ears, neurosensorial hearing loss (NSHL) in three ears, conductive in seven and mixed HL in two ears (12 alterations). In the DPOAEs: 19 absent responses (73.1% of cases) in at least one frequency, and in TOAEs: 16 absent responses (61.5%). 15 absent responses in both tests (57.7%). This occurrence was significantly higher than matching controls for age and sex. Conclusion: The presence of auditory alterations in TS patients assessed by OAE was high. They were significantly higher than the control population, and were higher than those present in audiometry. Future research should evaluate these absences in OAE in patients with normal audiometry.

Key-words: Turner Syndrome, hearing, hearing loss.

AGRADECIMENTOS

à família,

aos amigos,

aqueles que auxiliaram na realização deste trabalho: Dr Rogério Hamerschmidt, Gislaine Richter Minhoto Wiemes, Nicole Richter Minhoto Wiemes, Vanessa Mazanek Santos, Adriana Kosma Pires de Oliveira, e a toda equipe do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia,

à professora Dra Mônica Nunes Lima Cat,

ao Departamento de Pediatria e à Unidade de Endocrinologia Pediátrica, e especialmente à Dra Julienne Ângela Ramires de Carvalho, pela oportunidade de realizar este trabalho,

ao Oliver.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	FLUXOGRAMA POPULAÇÃO FONTE E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	26
FIGURA 2 -	TELA DO PROGRAMA PARA ANÁLISE DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES	28
FIGURA 3 -	PARÂMETROS DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES	28
FIGURA 4 -	TELA DO PROGRAMA PARA ANÁLISE DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO.....	29
FIGURA 5 -	PARÂMETROS DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	RESULTADOS DAS PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER.....	34
TABELA 2 -	DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE PRESENÇA E AUSÊNCIA DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES POR ORELHA ..	34
TABELA 3 -	DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO ALTERADOS EM PELO MENOS UMA DAS FREQUÊNCIAS AVALIADAS	34
TABELA 4 -	DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO ALTERADOS PARA CADA FREQUÊNCIA AVALIADA	34
TABELA 5 -	DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO CONCOMITÂNCIA DAS ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES E EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO	35
TABELA 6 -	RESULTADOS PARA TODOS OS EXAMES NAS PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASI	- Aparelho de Amplificação Sonora Individual
dB	- decibel
EOA	- Emissões Otoacústicas
EOAPD	- Emissões Otoacústicas por Produto de distorção
EOAT	- Emissões Otoacústicas Transientes
ER	- <i>Estrogen Receptors</i>
GH	- Hormônio de Crescimento (<i>Growth Hormone</i>)
Hz	- Hertz
kHz	- Quilo Hertz
IGF-1	- <i>Insulin-like growth factor type I</i>
PA	- Perda Auditiva
PANS	- Perda Auditiva Neurosensorial
PEATE	- Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
ST	- Síndrome de Turner
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VA	- Via Aérea
VO	- Via Óssea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	12
1.2.1 Objetivo geral	12
1.2.2 Objetivos específicos	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 SÍNDROME DE TURNER	13
2.1.1 Cariótipo	13
2.1.2 Distúrbios otológicos	15
2.2 AVALIAÇÃO AUDITIVA	19
2.2.1 Audiometria Tonal	19
2.2.2 Audiometria Vocal	21
2.2.3 Medidas de Imitância Acústica	21
2.2.4 Emissões Otoacústicas	22
3 MÉTODOS	24
3.1 TIPO DE ESTUDO	24
3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO	24
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	24
3.4 POPULAÇÃO FONTE	24
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO	26
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM	26
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO	27
3.10 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	30
3.10.1 Acolhimento	30
3.10.2 Audiometria Tonal	30
3.10.3 Audiometria Vocal	31
3.10.4 Medidas de Imitância Acústica	31
3.10.5 Emissões Otoacústicas	31
3.10.6 Dados do Prontuário Médico	31
3.10.7 Procedimentos do Grupo Controle	32

3.11	REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	32
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
3.13	ÉTICA EM PESQUISA	32
3.14	MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	32
3.15	FOMENTO PARA PESQUISA	33
4	RESULTADOS	34
5	DISCUSSÃO	38
5.1	PERDA AUDITIVA NA SÍNDROME DE TURNER	38
5.1.1	Perda Auditiva Condutiva e Doenças da Orelha Média	39
5.1.2	Perda Auditiva Neurosensorial	43
5.2	GRAU DA PERDA AUDITIVA	47
5.3	CARIÓTIPO	47
5.4	OUTRAS CAUSAS	48
5.4.1	Hipotireoidismo	49
5.4.2	Hormônio de Crescimento	51
5.4.3	Oxandrolona	52
5.4.4	Reposição Hormonal com Estrogênio	54
5.5	IDADE	55
5.6	EMISSÕES OTOACÚSTICAS	55
6	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXOS	65
	APÊNDICES	71
	PRODUÇÃO ACADÊMICA	72
	ARTIGO	74

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST), descrita por Henry Turner em 1938 (TURNER, 1938) é uma síndrome genética caracterizada pela perda de um cromossomo sexual inteiro ou parte do cromossomo X que inclui a ponta do seu braço curto (DAVENPORT, 2010a).

Os genes contidos no cromossomo X são responsáveis pela regulação de diversos sistemas do metabolismo e desenvolvimento, e sua falta leva às diversas alterações presentes na síndrome, características do seu fenótipo.

Esta síndrome atinge entre 1:1.800 a 1:5.000 nascidas vivas (MANDELLI e ABRAMIDES, 2012), sendo que alguns autores afirmam ser uma das mais frequentes alterações cromossômicas em mulheres (GRAVHOLT, 2004).

Apesar de as características mais importantes desta síndrome serem baixa estatura e hipogonadismo, as alterações auditivas são muito frequentes podendo estar presentes em até 60% dos casos (GRAVHOLT, 2004), estando portanto, entre as alterações clínicas mais frequentes da síndrome (DAVENPORT, 2010a).

A Perda Auditiva (PA) é comum em pacientes com ST devido a diversas alterações que podem acometer qualquer parte do aparelho auditivo (orelha externa, média e interna). Estas alterações são responsáveis por causar doença crônica da Orelha Média, gerando PA condutivas ou mistas, e lesões cocleares responsáveis por PA Neurosensoriais (PANS). E podem ocorrer em qualquer idade, classicamente ocorrendo mais PA condutivas na infância e PANS na vida adulta (WATKIN, 1989).

No entanto, estas alterações podem não se apresentar clinicamente até a idade adulta, quando a PA já esta muito avançada (STENBERG *et al.*, 1998).

Apesar de vários estudos terem procurado se aprofundar neste assunto desde a década de 60, tanto as causas das PA não estão bem estabelecidas quanto ainda existe falta de informação sobre o tema mesmo entre especialistas. O próprio Tratado de Otorrinolaringologia editado pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia (ABORL) não chega a mencionar a ST em nenhum momento (LOPES FILHO OC, CAMPOS CAH, 2011).

Além disso, apesar da prevalência deste problema nesta população, ele continua ainda pouco estudado, considerando as intervenções concernentes a outros problemas da síndrome (MANDELLI e ABRAMIDES, 2012).

As alterações auditivas não afetam apenas a audição em si, mas também a comunicação, a socialização e a cognição, através do processamento auditivo central, somando-se ainda aos outros atrasos do desenvolvimento e dificuldades de aprendizado da síndrome (SYBERT e MCCAULEY, 2004).

Conclui-se que a única intervenção possível para reduzir a PA em pacientes com ST é o tratamento apropriado e acompanhamento assíduo de problemas otorrinolaringológicos desde a infância, mas também com acompanhamento na vida adulta.

Para isso, avaliação precoce de PA em ST é imprescindível. Considerando a sensibilidade e especificidade dos exames auditivos, as Emissões Otoacústicas (EOA) são superiores à Audiometria, principalmente na avaliação de crianças e PA precoces (triagem auditiva).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de alterações auditivas em crianças e adolescentes com Síndrome de Turner do ambulatório da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

1.1.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar as perdas auditivas por meio de Audiometria, Imatância acústica e Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção e Transientes.

b) Avaliar a presença de queixas clínicas auditivas.

c) Avaliar a presença de comorbidades endócrinas como hipotireoidismo, uso de hormônio de crescimento associado ou não a oxandrolona e tratamento com estrógenos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME DE TURNER

A Síndrome de Turner (ST) é uma das síndromes genéticas mais comuns e afeta cerca de 1:2.000 meninas nascidas vivas (GRAVHOLT, 2004), e foi descrita por Henry Turner em 1938 como uma tríade que envolvia infantilismo, pescoço alado e cúbito valgo (TURNER, 1938).

Segundo Gravholt (2004) não há critérios clínicos universais para o diagnóstico da ST, mas a maior parte dos autores concorda que as principais características são retardo de crescimento com diminuição da altura final, com ou sem outras alterações fenotípicas, e insuficiência gonadal (exceto em casos raros). O diagnóstico é feito através de um cariótipo com ausência completa ou parcial de um cromossomo sexual, sendo que mosaicismos de duas ou mais linhas celulares pode estar presente.

Outras alterações, embora típicas da síndrome, podem ou não estar presentes, com variadas frequências. No Quadro 1 estão os principais achados fenotípicos encontrados nesta síndrome com frequências aproximadas de acordo com a literatura.

2.1.1 Cariótipo

O protótipo de um cariótipo de uma paciente com ST é 45,X devido a falta de um cromossomo X e/ou Y. Os cariótipos mais frequentes são 45,X, com isocromossomo X(i(Xq) ou i(XP)), ou mosaico de 45,X/46,XX e cariótipos contendo um cromossomo Y inteiro ou partes (GRAVHOLT, 2004).

Um dos cromossomos X é silenciado nas células somáticas normais precocemente no desenvolvimento, como forma de compensação entre a quantidade de genes contidos nos cromossomos X e Y. No entanto, cerca de 15 a 25% dos genes do cromossomo X inativo continuam a serem expressos, muitos homólogos ao cromossomo Y e agrupados na ponta do braço curto do cromossomo X (DAVENPORT *et al.*, 2010b).

QUADRO 1 - PRINCIPAIS ACHADOS FENOTÍPICOS NA SÍNDROME DE TURNER.

ACHADOS FENOTÍPICOS		FREQUÊNCIA (%)		
1. Retardo do crescimento e redução da estatura adulta		95-100		
2. Disgenesia gonadal	Ausência de desenvolvimento puberal	85		
	Infertilidade	98		
	Deficiência estrogênica crônica	95-98		
3. Distúrbios endocrinológicos	Intolerância a glicose	15-50		
	Diabetes Mellitus tipo 2	10		
	Diabetes Mellitus tipo 1	?		
	Tireoidite	15		
	Elevação das enzimas hepáticas	50-80		
	Hipertensão	50		
	Composição corpórea androide	?		
4. Dismorfismos	Olhos	Epicanto	20	
		Miopia	20	
		Estrabismo	15	
		Ptose palpebral	10	
	Orelhas	Infecção da Orelha Média	60	
		Surdez	30	
		Deformidades do pavilhão	15	
	Boca	Micrognatia	60	
		Palato em ogiva	35	
		Alteração do desenvolvimento dentário	?	
	Pescoço	Baixa implantação de cabelos	40	
		Pescoço curto e largo	40	
		Pescoço alado	25	
		Excesso de pele na região cervical	25	
	Tórax	Tórax largo (em escudo) e hipertelorismo mamário	30	
		Mamilos invertidos	5	
		Pele e anexos	Aumento das pregas cutâneas	30
	Linfedema de mãos e pés		25	
	Múltiplos nevos pigmentares		25	
	Hipoplasia ungueal		10	
	Vitiligo		5	
	Esqueleto	Alopécia	5	
		Atraso da idade óssea	85	
		Diminuição da densidade óssea	50-80	
		Cúbito valgo	50	
		Encurtamento 4º metacarpo	35	
		Genu valgo	35	
		Luxação congênita do quadril	20	
		Escoliose	10	
		Deformidade Madelung	5	
		Coração	Válvula aórtica bicúspide	14-34
			Coarctação de aorta	7-14
	Aneurisma/ dilatação aorta		3-42	
	Rim	Rim em ferradura	10	
		Duplicação ou atopia da pelve renal, ureter ou vasos	15	
		Aplasia renal	3	
	5. Problemas psicossociais	Imaturidade emocional	-40	
		Problemas de aprendizado específicos	-40	
		Problemas mentais	-25	
		Déficits cognitivos	?	
	6. Outros	Retardo do crescimento no 1º ano de vida	50	

FONTE: Adaptado de Gravholt, 2004 pelo autor (2017)

Um dos genes contidos nesta posição é o gene *SHOX*, que faz parte de uma família de genes *homeobox*, reguladores da transcrição e controladores do processo de desenvolvimento. A falta de sua expressão no desenvolvimento se correlaciona com a baixa estatura e várias alterações músculo esqueléticas da síndrome, como cúbito valgo, genu valgo, 4º metacarpo curto, e também dos 1º e 2º arcos branquiais, como palato ogival e implantação baixa de orelhas. Estas alterações relacionadas aos arcos branquiais levariam às diversas alterações auditivas encontradas na síndrome (DAVENPORT *et al.*, 2010b).

2.1.2. Distúrbios otológicos

As alterações otológicas na ST podem afetar qualquer parte do aparelho auditivo, e podem então ser divididas segundo Saenger *et al.*, (2001) em:

- Orelha interna: Perda Auditiva Neurosensorial (PANS) progressiva, que pode ocorrer em cerca de 50 a 90% das pacientes. A PANS considerada característica da ST é uma PA bilateral e simétrica, com uma queda em frequências médias, máxima em 2KHz, com um limiar médio de 35 dB. Pode aparecer a partir dos 10 anos de idade (com idade mínima relatada de 6 anos), mas mais comumente nas 2ª e 3ª décadas, e tende a estabilizar ou progredir lentamente com a idade. Alguns autores consideram esta PANS uma presbiacusia precoce, em decorrência de uma degeneração precoce da cóclea (HULTCRANTZ, SYLVÉN e BORG, 1994).
- Orelha média: PA condutiva, secundária a Otites Médias Agudas recorrentes, com incidência estimada de 25 a 80%, com pico de incidência de otites entre 1 e 6 anos. Como possíveis complicações tem-se a surdez, mastoidite e colesteatoma (LIM *et al.*, 2014). As Otites Médias Agudas recorrentes são consideradas resultado do defeito de ventilação pela tuba auditiva devido a malformações craniofaciais da síndrome e/ou defeitos no transporte mucociliar (OSTBERG *et al.*, 2004).
- Orelha externa: implantação baixa de orelhas e outras malformações associadas. A orelha externa pode apresentar anomalias como: fusão anômala da *crus* superior e inferior da antihélice, perda da fossa triangular e hipertrofia de concha. Além disso, anomalias de posição, rotação e inclinação;

geralmente observa-se posição baixa e tamanho maior que o normal, lóbulo pequeno e eixo longitudinal orientado mais obliquamente para baixo e para frente que o normal, tornando o ângulo vertical maior que 10°. Estas alterações podem estar associadas à presença de um canal auditivo externo estreito e tortuoso, com produção excessiva de cerume de difícil extração (SERRA *et al.*, 2003).

Problemas de linguagem também são comuns, secundários aos distúrbios auditivos. Mandelli e Abramides (2012) realizaram uma revisão de trabalhos em que a audição e habilidades fonoaudiológicas em pacientes com ST foram avaliadas. Concluíram que as habilidades ligadas à fala e à comunicação são pouco estudadas e também há pouca intervenção nesta área, em relação a intervenções em outros problemas relacionados a esta síndrome.

As recomendações quanto a avaliação e seguimento das crianças com ST, segundo Frias e Davenport (2003) envolvem desde a revisão dos resultados do teste de triagem auditiva neonatal, avaliar e tratar em cada consulta a presença de Otite Média Serosa e Otite Média Aguda, orientando quanto a fatores de risco para Otite Média, considerar encaminhamento para Otorrinolaringologista e colocação de Tubo de Ventilação caso persistente, aconselhamento para evitar exposição a ruídos excessivos, que deve ser realizado até a idade de 21 anos. Se PANS for identificada, indicar o uso de Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI) que pode ser iniciado aos 3 meses de idade.

Apesar de muitas dessas recomendações se aplicarem para qualquer criança, em pacientes com ST, devido a maior incidência de problemas auditivos, tornam-se ainda mais importantes.

Uma sinopse dos principais estudos que avaliaram a PA na ST pode ser observada no Quadro 2. Como se pode observar, existem vários trabalhos sobre a PA em ST na literatura. A prevalência de PA reportada nestes estudos, no entanto, não é possível de ser comparada, devido a diferentes definições e frequências no cálculo das médias tonais terem sido utilizadas (HEDERSTIERNA, HULTCRANTZ e ROSENHALL, 2009a). Há também a possibilidade de que a PANS tenha sido superestimada devido a inclusão conjuntamente de pacientes crianças e adultas, e vários vieses de métodos ou fatores de confusão: estudos retrospectivos, baseados em questionários, viés de recrutamento, diferentes definições de PA, perda de pacientes no acompanhamento e confusão nos resultados devido a inclusão de PA

mistas sem separação entre componentes condutivos ou neurossensoriais, e sem a indicação de contribuição da Otite Média Crônica para os níveis de condutibilidade óssea (PARKIN e WALKER, 2009).

A maioria dos estudos ainda avaliou a audição com o uso de métodos subjetivos, geralmente baseados apenas em audiometria tonal e vocal. Poucos trabalhos na literatura avaliaram objetivamente a audição, através da avaliação da funcionalidade das Células Ciliadas Externas por Emissões Otoacústicas (EOA), fator importante na avaliação de perdas auditivas precoces.

Mesmo na avaliação por EOA, no geral os resultados destes estudos (SERRA *et al.*, 2003, MORIMOTO *et al.*, 2006, GAWRON *et al.*, 2008) não demonstraram muitas diferenças entre o resultado das EOA e o audiométrico. Porém a comparação se torna problemática ao incluir adultos e crianças conjuntamente, sem divisão por faixas etárias.

Já Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009a) avaliaram através de EOA a audição de mulheres com ST de 40 a 67 anos, e puderam observar alterações que sugerem uma origem coclear da PA.

Esta avaliação com EOA serve para delimitar a localização da PA e, conseqüentemente, a área coclear afetada, através da tonotopia coclear. Já indicando PA mais precoces que ainda não estejam presentes clinicamente ou na audiometria. Por isso, a necessidade de avaliar crianças e adolescentes (que ainda não tenham iniciado presbiacusia, ou a PA induzida pela idade). Em uma população sem fatores de risco a presbiacusia ocorreria normalmente entre 65 e 70 anos, já na ST considera-se que uma paciente de 40 anos tenha a capacidade auditiva de uma paciente normal com 60 anos (HULTCRANTZ e SYLVÉN, 1995¹ apud STENBERG, *et al.*, 1998).

Estes estudos também não utilizaram comparação com grupo controle, de mesmo sexo e idade. Na comparação da prevalência geral na população, sem distinção de sexo, gera-se um viés pois se sabe que no sexo masculino, por exemplo, é mais frequente a história de PA e Otite Média Aguda recorrente (FALAGAS, MOURTZOUKOU e VARDAKAS, 2007).

¹ HULTCRANTZ M, SYLVÉN L. Hearing problems in women with Turner's syndrome. In: ALBERTSON-WIKLAND K, RANKE M. **Turner Syndrome in a Life Span Perspective**: Research and Clinical Aspect. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 249-254. 1995.

QUADRO 2 - ESTUDOS QUE AVALIARAM A PERDA AUDITIVA EM SÍNDROME DE TURNER

REFERÊNCIA	N	IDADE (MÉDIA)	PREVALÊNCIA DE DOENÇA NA ORELHA MÉDIA (%)	PA CONDUTIVA (%)	PA MISTA (%)	PANS (%)
Szpunar, 1968	10		7/10 (70)	5/18 (36)	13/18 (28)	0/18 (0)
Anderson, 1969	79	2 semanas-42 anos	52/76 (68)	8/79 (10)	9/79 (12)	51/79 (64)
Leheup, 1988	30		51/60 (85)	14/30 (47)		7/30 (23)
Watkin, 1989	24	(10 anos 4 meses)	20/24 (83)		3/24 (12,5)	7/24 (30)
Sculerati, 1990	22	11- 20 anos	18/22 (82)	8/22 (36)	5/22 (23)	3/22 (14)
Hultcrantz, 1994	44	(45,5 anos)	23/44 (52)	0/44 (0)	5/44 (12)	
Sculerati, 1996	24	12-51 anos (31 anos)	21/24 (87,5)		4/24 (17)	16/24 (66)
Hultcrantz, 1997	44	16-34 anos	29/44 (67)		3/44 (7,5)	34/44 (77,5)
Stenberg, 1998	56	4-15 anos	(61)	(43)		(58)
Barrenas, 1999	115	4-60 anos	(68)	(26)		(17)
Barrenas, 2000	119	4-73 anos	(70)	(26)		
Gungor, 2000	38	3-38 anos	26/38 (68,4)	8/76 (10,5)	16/76 (21)	75/76 (98,7)
Ranke, 2001						(50)
Serra, 2003	21	6 anos 4 meses- 25 anos 3 meses (15 anos 8 meses)	(23,8)	(42,8)	(10)	(19,2)
Hultcrantz, 2003	325	4- 68 anos	(61)			(83)
Beckman, 2004	113	15- 52 anos	(33)	(19)		(47)
Ostberg, 2004	138	16- 67 anos	(56)	(19)		(57)
Dhooge, 2005	40	(24 anos)	(66)	(21,3)	(6,25)	(38,8)
Morimoto, 2006	33	8-40 anos	(6)	(12,1)		(39,4)
King, 2007	200	7- 61 anos		(9)	(3)	(34)
Bergamaschi, 2008	173	3- 24 anos		(38,7)		(15,6)
Gawron, 2008	51	2- 30 anos (14,3 anos)	(19,6)	(11,7)	(5,9)	(18,6)
Parkin, 2009	23	10 meses- 15 anos 10 meses (10 anos 4 meses)	(91)			2 (9)
Makishima, 2009	91	7- 61anos	(76)			(63)
Verver, 2011	60	1,7- 21,2 anos	41/60 (68)	37/112 (33)	16/112 (14)	5/112 (4)
Chan, 2012	46	5- 34 anos (17,3 anos)	22/46 (47,8)	5 (10,7)		19/112 (17)
Oliveira, 2013	52	7- 37 anos	16 (30,8)	1/42 (10)	3/42 (7,14)	1/42 (9,09)

FONTE: Adaptado de Dhooge *et al.*, 2005 e Chan *et al.*, 2012 pelo autor (2017)

2.2 AVALIAÇÃO AUDITIVA

A avaliação auditiva inclui testes audiológicos subjetivos e objetivos. Os testes subjetivos são menos precisos, pois dependem da resposta do paciente, o que pode interferir no resultado. Este resultado pode ser influenciado pelo interesse, cognição e participação da criança, o que exige habilidade, experiência e paciência do examinador. Nestes testes estão incluídas a audiometria tonal e vocal (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007).

Os testes audiológicos objetivos são mais precisos do que os subjetivos e compreendem a medida da imitância acústica, a avaliação das Emissões Otoacústicas e os potenciais auditivos evocados (que não fazem parte desta pesquisa) (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007).

2.2.1 Audiometria Tonal

A audiometria tonal se faz por meio de pesquisa dos limiares mínimos de audição por via aérea (através de fones) e por via óssea (através de vibradores), realizado com um audiômetro (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

O limiar é a menor intensidade sonora capaz de provocar uma sensação de audição em um indivíduo. Por definição o limiar de audibilidade é a menor intensidade sonora para a qual o paciente responde a 50% das apresentações do estímulo (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

O exame mede a capacidade do sistema auditivo em detectar sons puros, ou seja, que contém apenas uma frequência. Pode-se avaliar as frequências de 250, 500, 750, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz. Sempre se deve testar as frequências de oitavas (ou frequências principais): 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 e 8.000 Hz. Em certos casos, testam-se as frequências interoitavas (ou intermediárias): 750, 1.500, 3.000 e 6.000 Hz (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

A estimulação por via aérea (VA) se dá pela apresentação do som e sua condução através da orelha externa, média e interna (transmitindo ao tronco encefálico e córtex auditivo), realizado por meio de um fone auditivo ou alto-falante. Na estimulação pela via óssea (VO) os sons são apresentados diretamente à orelha

interna, através de um vibrador ósseo colocado na mastóide. A avaliação da VO é realizada quando os limiares da VA forem maiores que 25 dB (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

Comparando os limiares entre a VA e VO pode-se estabelecer o diferencial aéreo-ósseo (ou *Gap*) e classificar a PA. Teremos então os tipos de PA ou surdez:

a) condutiva ou de transmissão: curva óssea normal e curva aérea rebaixada (limiares de VO \leq 15 dB e limiares de VA $>$ 25 dB), com presença de *gap* aéreo-ósseo (diferença \geq 15 dB);

b) neurosensorial: curvas aérea e óssea rebaixadas (limiares de VO $>$ 15 dB e de VA $>$ 25 dB) sem existência de *gap* (ou *gap* de até 10 dB);

c) mista: curvas aérea e óssea rebaixadas, com a existência de *gap* (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

O grau da PA é obtido através da média aritmética entre os limiares da VA nas frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz (média tritonal):

a) leve 26 a 40 dB;

b) moderada 41 a 70 dB;

c) severa 71 a 90 dB;

d) profunda $>$ 90 dB (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

A PANS pode ainda ser classificada de acordo com a configuração da curva:

a) ascendente: melhora \geq 5 dB por oitava em direção às frequências altas;

b) horizontal ou plana: limiares alternando melhora ou piora de 5 dB por oitava em todas as frequências;

c) descendente: piora entre 5 a 10 dB (leve), entre 15 a 20 dB (acentuada) ou em rampa ($>$ 25 dB) por oitava em direção às frequências altas;

d) em U: limiares das frequências extremas melhores do que as frequências médias com diferença \geq 20 dB;

e) em U invertido: limiares das frequências extremas piores do que as frequências médias com diferença \geq 20 dB;

f) em entalhe: curva horizontal com descendência acentuada em uma frequência isolada, com recuperação na frequência imediatamente subsequente (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007; GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

2.2.2 Audiometria Vocal

A audiometria vocal, ou logaudiometria, tem como objetivo avaliar a habilidade de perceber e reconhecer os sons da fala (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

A avaliação audiológica básica geralmente inclui:

1. Limiar de Reconhecimento de Fala ou *Speech Reception Threshold*: corresponde a menor intensidade com a qual o indivíduo responde corretamente a 50% dos estímulos apresentados (repetir as palavras escutadas). Deve corresponder à média dos limiares tonais por via aérea nas frequências de 500, 1.000 e 2.000Hz (podendo haver uma diferença de 5 a 10 dB acima desta média);

2. Limiar de Detecção de Fala ou *Speech Detection Threshold*: corresponde a menor intensidade com a qual o indivíduo consegue detectar a presença da fala (quando não consegue repetir as palavras do Limiar de Reconhecimento da Fala) em pelo menos 50% das apresentações;

3. Índice Percentual de Reconhecimento da Fala ou Índice Percentual de Discriminação: mede a habilidade (em percentual) de o indivíduo reconhecer a fala em um nível fixo (30 a 40 dB acima do Limiar de Reconhecimento da Fala) (GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

Em indivíduos normais, a discriminação pode variar entre 88 a 100%. Entre 60 e 88% pode-se suspeitar de lesão coclear, e quando < 60% retrococlear (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007; GRIZ, MENEZES e MENEZES, 2011).

2.2.3 Medidas de Imitância Acústica

Trata-se do exame que avalia o comportamento da propagação do som ao atingir a orelha média, e compreende, portanto, todas as circunstâncias físicas envolvidas nesse processo (complacência da membrana timpânica, funcionamento da tuba auditiva, continuidade da cadeia ossicular) (GRASEL *et al.*, 2011).

Compreende a timpanometria e a avaliação do reflexo do estapédio (ou reflexo acústico):

1. Timpanometria: representa a medida da imitância que verifica a variação da complacência decorrente da mudança da pressão no meato acústico externo. É representada graficamente por uma curva que ilustra a mobilidade da membrana. O tipo A é considerado o normal, com um pico de complacência igual que se encontra a nível de zero. Com suas variantes As (complacência diminuída) e Ad (não se obtém um pico de complacência). No tipo B não há ponto de máxima complacência e não há simetria ao se testar as pressões positivas e negativas. E no tipo C o pico de complacência se dá em pressões negativas;

2. Reflexo acústico: corresponde ao reflexo do músculo estapediano que se insere na porção posterior da cabeça do estribo. Sua contração limita a movimentação dos ossículos e atenua a vibração de todo o sistema, tendo a função de proteger a cóclea quando o ouvido é exposto a um som de intensidade muito elevada, mas também participa na discriminação da fala e no processamento auditivo central (GRASEL *et al.*, 2011).

Quando o reflexo está presente na intensidade de estimulação esperada (70 a 90 dB acima do limiar tonal) sugere integridade das estruturas da orelha média. A presença do reflexo com diferença igual ou menor a 65 dB sinaliza presença de Recrutamento objetivo de Metz, sugestivo de lesão coclear. A ausência do reflexo à elevação do limiar unilateral pode sugerir lesão retrococlear (via auditiva do tronco cerebral). Assim como o *decay* do reflexo (quando ocorre queda rápida e significativa, ou seja, maior que 50% da contração do músculo, nos primeiros 6 segundos da estimulação contínua) (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007; GRASEL *et al.*, 2011).

2.2.4 Emissões Otoacústicas

São uma forma de energia acústica (som) proveniente do funcionamento normal das Células Ciliadas Externas da Cóclea (Orelha Interna). Foram observadas e descritas pela primeira vez por David Kemp em 1978 (ZUMA E MAIA, 2011).

A motilidade das Células Ciliadas Externas produz uma energia que serve como um amplificador da vibração da membrana basilar da cóclea, que contribui para o processo auditivo. As Emissões Otoacústicas (EOA) são subproduto desse amplificador coclear, que se propagam da cóclea para a orelha média e membrana

timpânica, até o meato acústico externo, onde podem ser captadas por uma sonda (ZUMA E MAIA, 2011).

As EOA podem ser espontâneas (sem estimulação) ou evocadas (com estimulação). Na prática clínica utiliza-se as EOA evocadas. Estas podem ser de dois tipos:

a) EOA Transitórias ou Transientes (EOAT): com estímulo transitório (clique não linear). Encontradas em 98% das pessoas com limiares auditivos de até 25 dB. Com espectro de frequências de 1 a 5 kHz, com excitação de Células Ciliadas Externas da espira basal até a espira apical da cóclea;

b) EOA Produto de Distorção (EOAPD): resultam de uma distorção intermodulada, produzida pelas Células Ciliadas Externas em resposta à estimulação de dois tons puros aplicados simultaneamente (F1 e F2, em que F1 é o estímulo de menor frequência e F2 o estímulo de maior frequência) (ZUMA E MAIA, 2011).

As EOAPD têm relação direta com F1 e F2, e o produto de distorção mais significativo é resultante da equação matemática $2(F1-F2)$. As intensidades utilizadas na rotina clínica são $L1 = 65$ dB e $L2 = 55$ dB. Estão presentes em praticamente toda a população com limiar auditivo normal, e em pacientes com perda auditiva quando limiares melhores que 45 dB. As frequências analisadas são: 1, 2, 3, 4 e 6 kHz (ZUMA E MAIA, 2011).

A presença das EOA também depende da integridade das orelhas externa e média (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007; ZUMA E MAIA, 2011).

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal e com coleta de dados prospectiva.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, foi posicionada a presença da Síndrome de Turner como variável independente e Perda Auditiva como desfecho, criando a hipótese nula e alternativa.

H0 = Não há alteração auditiva na Síndrome de Turner

H1 = Há alteração auditiva na Síndrome de Turner

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Ambulatórios da Unidade de Endocrinologia Pediátrica e do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, anos 2015 a 2017.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

Pacientes com Síndrome de Turner do ambulatório da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A Unidade de Endocrinologia Pediátrica é referência para tratamento de diversas doenças e, devido ao fluxo grande de pacientes, estes são divididos em ambulatórios específicos para melhor atendimento.

Como não há um ambulatório apenas para as pacientes com ST (elas são atendidas no ambulatório de síndromes juntamente com outras doenças, ambulatório número 131), foi feita uma pesquisa no sistema de informática do Hospital a partir do CID da doença (CID Q96) de todos os casos atendidos no Hospital nos últimos 2 anos. Selecionando com relação a idade (≤ 19 anos) foram encontradas 34 pacientes. Estes resultados foram comparados aos casos encontrados nos livros de visitas da Unidade de Endocrinologia Pediátrica marcados como ST, das pacientes que frequentam o ambulatório regularmente no período de estudo, encontrando 23 pacientes. Descontando, obviamente, as que estavam em ambas as listas (21 pacientes). Destes dois grupos, um total de 36 pacientes, foram contactadas as pacientes para participar do estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e entre as que não quiseram participar do estudo ou fazer o exame, e as que não compareceram ao exame por qualquer motivo, restaram 13 pacientes (Figura 1).

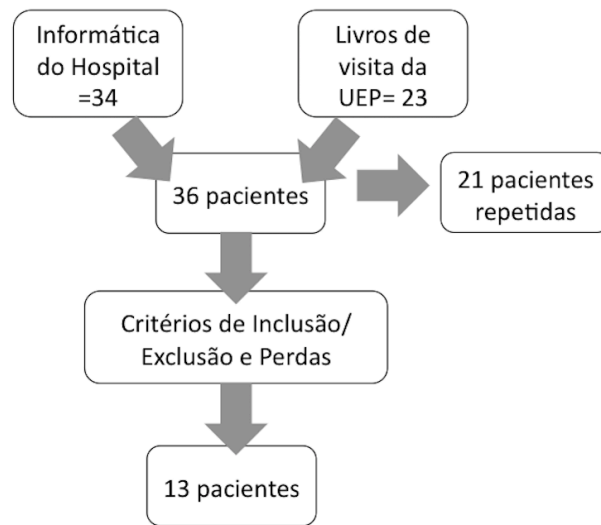
Além deste meio de busca, ainda as pacientes que fossem atendidas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica eram encaminhadas no mesmo dia de sua consulta na Unidade de Endocrinologia Pediátrica para o ambulatório da Otorrinolaringologia, quando possível. Tentando assim cobrir o máximo possível de casos. Estas eram então atendidas pelos médicos residentes da Otorrinolaringologia e encaminhadas para a avaliação. Mesmo que elas não comparecessem no mesmo dia, a pesquisadora e a fonoaudióloga responsável pelos exames estavam disponíveis todos os dias da semana para avaliação, se necessário.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Casos: Idade entre 6 e ≤ 19 anos, com diagnóstico de Síndrome de Turner, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Controles: idade entre 6 e ≤ 19 anos, ausência de queixa auditiva, audiometria tonal e vocal normal, ausência de ST, sexo feminino, provenientes da população geral, assinatura do TCLE.

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA POPULAÇÃO FONTE E POPULAÇÃO DE ESTUDO



FONTE: o autor (2017)

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Casos: impossibilidade de realização dos exames auditivos.

Controles: as mesmas dos casos, e ainda presença de alterações condutivas.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Casos: 26 orelhas de 13 participantes com Síndrome de Turner, com idades entre 6 e \leq 19 anos,

Controles: 12 orelhas de seis participantes da população geral, com idades entre 6 e \leq 19 anos, do sexo feminino.

3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Todas as participantes de acordo com o fluxograma foram incluídas, tratando-se portanto de uma amostra não probabilística de conveniência, de acordo com as participantes que puderam comparecer ao ambulatório da Otorrinolaringologia no período do estudo.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

a) Identificação: nome, idade, registro do Hospital de Clínicas.

b) Avaliação auditiva através de Audiometria e Imitância Acústica, e eletrofisiológica através de Emissões Otoacústicas (EOA) Transientes (T) e por Produto de distorção (PD).

Neste estudo foi utilizado o Audiômetro Clínico BETA MEDICAL®, modelo Beta 6000. Os exames foram aplicados em cabine acústica, de marca própria, com dimensão aproximada de 2,05 X 1,70 X 1,40 metros. E o limiar de normalidade foi considerado ≤ 25 dB. Na ST os autores descrevem uma PA com queda em frequências médias. Porém não há um consenso em quando considerar esta queda. Portanto, neste estudo foi definida como uma diferença ≥ 15 dB entre frequências médias e as frequências mais altas e mais baixas. Foi considerado normal o Limiar de Reconhecimento de Fala $> 88\%$.

Foi utilizado o impedanciômetro da marca Interacoustic®, modelo AT235. E foram consideradas normais as curvas timpanométricas do tipo A.

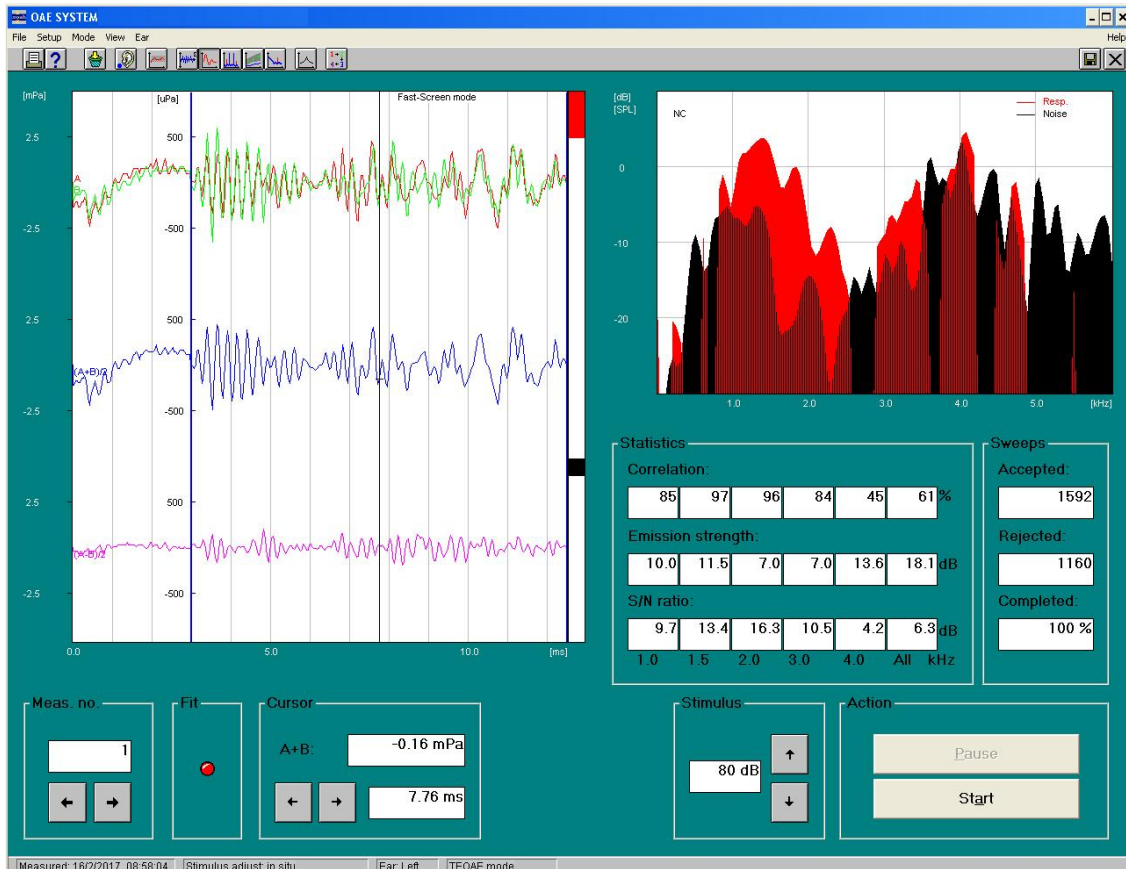
Para as Emissões Otoacústicas foi utilizado o equipamento analisador de EOA Madsen®, modelo Capella, e o programa de computador padrão do equipamento para o registro das emissões (*OAE System*) (Figuras 2, 3, 4 e 5). Para as EOAT o critério de normalidade considerado é de reprodutibilidade igual ou superior a 60% e relação sinal/ruído de 6 dB presentes em três ou mais faixas de frequências. Para as EOAPD o critério utilizado para detectar a presença para todas as frequências é a relação sinal/ruído igual ou superior a 6 dB.

c) Questionário de queixas otorrinolaringológicas e audiológicas (APÊNDICE).

d) Exame físico otoscópico realizado através inspeção do meato auditivo externo e membrana timpânica através de um otoscópio cirúrgico de mão da marca Welch Allyn®, realizado pela pesquisadora, e remoção de obstrução por rolha de cerume ou outros se necessário.

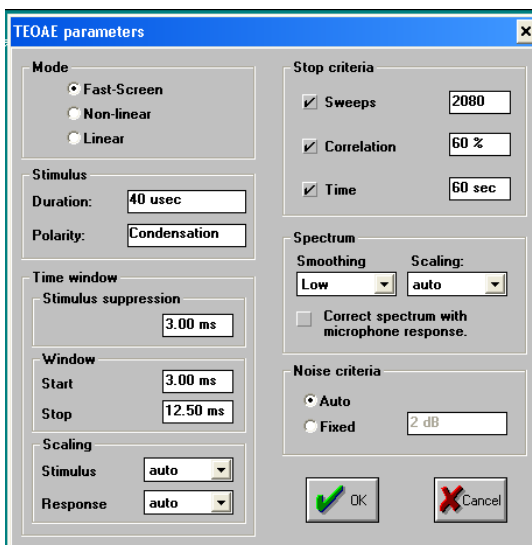
e) Revisão do prontuário para avaliar características da população quanto a: tempo de acompanhamento (idade da primeira consulta), cariótipo, presença de comorbidades endocrinológicas (hipotireoidismo), uso de tratamento com hormônio do crescimento e oxandrolona, uso de terapia com estrogênio, malformações craniofaciais e outras alterações otorrinolaringológicas.

FIGURA 2 - TELA DO PROGRAMA PARA ANÁLISE DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES.



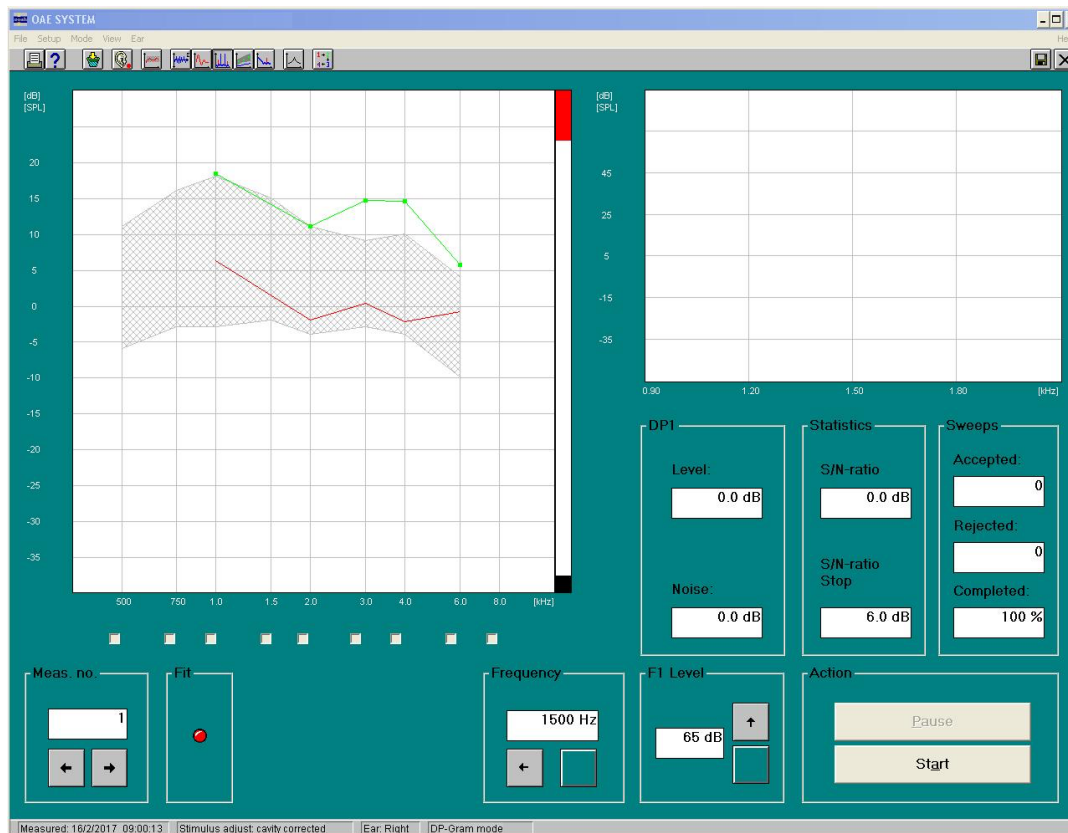
FONTE: o autor (2017)

FIGURA 3 - PARÂMETROS DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES



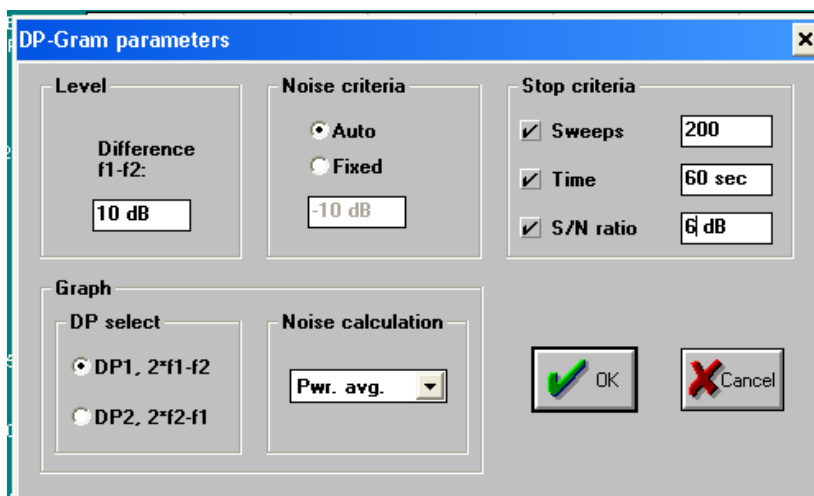
FONTE: o autor (2017)

FIGURA 4 - TELA DO PROGRAMA PARA ANÁLISE DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTRORÇÃO.



FONTE: o autor (2017)

FIGURA 5 - PARÂMETROS DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTRORÇÃO.



FONTE: o autor (2017)

3.10 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.10.1 Acolhimento

Inicialmente, as participantes foram convidadas a participar do estudo. As que aceitaram tiveram consulta agendada no ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Os responsáveis concordaram em participar do estudo ao comparecerem à consulta e assinarem o TCLE, e em seguida, o protocolo (APÊNDICE) foi preenchido. Foi realizado o exame otoscópico com inspeção do meato auditivo externo e membrana timpânica (meatoscopia). Com desobstrução do meato auditivo externo quando necessário. Em seguida, foram realizados os exames auditivos.

3.10.2 Audiometria Tonal

Foi verificado antes dos exames a calibração do aparelho e a integridade dos fones, *clicks*, saída de frequência e intensidade, microfone, fiação e tomadas.

Após ser observada a normalidade na otoscopia, a participante foi encaminhada até a cabine com isolamento acústico a fim de realizar a audiometria tonal. A participante foi orientada a levantar a mão toda vez que escutasse um apito. Foi colocado o fone TDH39 e o estímulo usado foi tom puro. A pesquisa do limiar, por via aérea (VA) começou na frequência de 1kHz, 2kHz, 3kHz, 4kHz, 6kHz, 8kHz, 500Hz e 250Hz, técnica descendente a partir de 50 dB. Para participantes com limiares superiores a 25 dB, nas frequências de 500 Hz a 4kHz foi pesquisada a via óssea (VO). Para realização da pesquisa por VO, foi colocada a tiara com o vibrador ósseo, posicionado na mastóide ipsilateral ao lado testado, e fone TDH39 com mascaramento na orelha contralateral à testada. Estímulo usado foi tom puro, técnica descendente a partir do limiar de VA da orelha testada. Em seguida foram realizados os testes de discriminação.

3.10.3 Audiometria Vocal

Ainda na cabine, e com o fone, as participantes foram orientadas a repetir a lista de Pen e Mangabeira-Albernaz (1976), com 25 palavras monossílabas (M1/M2) e dissílabas (D1/D2), para cada orelha, chamando a atenção antes de cada vocábulo: “repita a palavra...” Depois foi contada a porcentagem de acertos para o Índice Percentual de Discriminação. A intensidade em decibéis em que a participante entendeu corretamente 50% das palavras ditas foi considerada como Limiar de Reconhecimento de Fala.

3.10.4 Medidas de Imitância Acústica

Foi realizada a pesquisa da curva timpanométrica, a medida de complacência estática e a pesquisa do reflexo acústico.

3.10.5 Emissões Otoacústicas

A participante foi orientada a ficar relaxadamente sentada numa poltrona em sala com meia luz. Uma oliva com tamanho correspondente e adaptada à sonda foi colocada no meato auditivo externo. O exame foi realizado através do programa de análise padrão do equipamento (Figuras 2,3,4 e 5). Eventualmente este exame foi realizado em data diferente da audiometria devido a dificuldade de agendamento.

3.10.6 Dados do Prontuário Médico

A história clínica foi obtida por meio da análise do prontuário da participante, assim como história de tratamentos prévios e atuais. devido a presença de comorbidades endocrinológicas na síndrome ser comum (quadro), e a sua potencial ação sobre o metabolismo da orelha interna ser conhecida (FERREIRA *et al.*, 2000) foram revisados dados sobre hipotireoidismo, tratamento com hormônio do crescimento e oxandrolona, e reposição hormonal com estrogênio.

3.10.7 Procedimentos do Grupo Controle

Todos os procedimentos descritos para o grupo de estudo foram aplicados igualmente no grupo controle, exceto os dados retirados do prontuário médico.

3.11. REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram colhidos pela própria pesquisadora e os resultados dos protocolos e exames foram tabulados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para programa de análises de dados exclusivamente pela pesquisadora.

3.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram divididos quanto a tipo de PA conforme a audiometria tonal para as participantes com ST. Os resultados das EOA foram comparados entre casos e controles com relação à prevalência de alterações para EOAT, EOAPD e EOAT + EOAPD. E também comparados à audiometria tonal e imitância acústica. Os resultados foram analisados através do Teste exato de Fisher e Teste Qui-quadrado de Pearson e Pearson/Yates. Foi considerado estatisticamente significativo se $p < 0,05$.

3.13. ÉTICA EM PESQUISA (ANEXO)

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos do HC/UFPR sob CAAE: 34310314.8.0000.0096.

3.14. MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Todos os compromissos assumidos com o CEP foram honrados.

3.15. FOMENTO PARA PESQUISA

Instituição participante: Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da UFPR, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

A pesquisa recebeu fomento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES com concessão de bolsa à autora.

4 RESULTADOS

Foram avaliadas 13 pacientes (26 orelhas), com idades entre 6 e 19 anos inclusive (média de 13 anos), e seus resultados foram comparados a seis controles (12 orelhas).

Os resultados das pacientes com ST estão representados na Tabela 1.

TABELA 1 - RESULTADOS DAS PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER. (n=26) (CURITIBA, 2017)

N.	IDADE (ANOS)	CARIÓTIPO	EOA T	EOA PD					AUDIOMETRIA
				1	2	3	4	6	
1	6	45X,0	A	A	A	A	A	A	normal, curva A
2	6	45X,0	A	A	A	A	A	A	normal, curva A
3	11	45X,0	A	A	P	P	P	A	normal, curva A
4	11	45X,0	A	P	P	P	P	P	normal, curva A
5	16	45X,0	A	A	P	P	A	A	PANS 6,8 kHz leve, curva A
6	16	45X,0	A	A	P	P	P	A	normal, curva A
7	15	45X,0	P	P	P	P	P	A	normal, curva A
8	15	45X,0	A	A	P	P	A	A	PA condutiva leve, curva As
9	14	45X,0	A	A	A	A	A	A	PA condutiva leve, não vedou
10	14	45X,0	A	A	P	A	A	A	PA condutiva leve, curva As
11	13	45X,0	P	P	P	P	P	A	normal, curva A
12	13	45X,0	P	P	P	P	P	A	normal, curva A
13	9	45X,0	A	A	A	P	P	A	PANS moderada, curva A
14	9	45X,0	A	A	A	P	P	A	PANS moderada, curva A
15	12	46X,(x)q10	A	A	A	A	A	A	PA condutiva moderada, As
16	12	46X,(x)q10	A	P	P	P	A	A	PA condutiva 500 Hz leve, As
17	15	45X/46XX	P	P	P	A	P	A	normal, curva A
18	15	45X/46XX	P	P	P	P	P	P	normal, curva A
19	9	45X,0	P	P	P	P	P	P	PA condutiva leve, curva C
20	9	45X,0	P	P	P	P	P	P	PA condutiva leve, curva B
21	16	45X,0	P	P	P	P	P	P	normal, curva A
22	16	45X,0	A	P	P	P	P	A	normal, curva A
23	19	45X/46XX	P	P	P	P	P	P	normal, curva A
24	19	45X/46XX	P	P	P	P	P	P	normal, curva A
25	18	45X,0	A	A	A	A	A	A	PA mista moderada, curva C
26	18	45X,0	A	A	A	A	A	A	PA mista moderada, curva C

FONTE: o autor (2017)

Nota: EOAT= Emissões Otoacústicas Transientes, EOAPD= Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção, A= ausente, P=presente

Quanto à audiometria, as pacientes com ST apresentaram resultado normal em 14 orelhas (53,8%) e alteradas em 12 orelhas (46,2%), sendo PA condutivas em sete, PANS em três, e mistas em duas.

As pacientes ST apresentaram, quanto ao grau da PA: leve em sete orelhas (seis condutivas e uma PANS), e moderada em cinco orelhas (duas mistas, uma condutiva, duas NS). Não foi observada nenhuma paciente com PA severa ou profunda.

A audiometria vocal esteve alterada apenas em uma orelha que apresentou PA mista moderada e em duas com PANS (paciente já protetizada). As medidas de imitância acústica foram alteradas em quatro orelhas (curva do tipo C e B) com alteração dos reflexos, as demais estiveram dentro do normal (curva tipo A ou As).

Os resultados das EOA estão representados nas tabelas 2,3,4,5. Observou-se maior ausência de EOAT entre os casos, com nível de significância limítrofe (Tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE PRESENÇA E AUSÊNCIA DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES POR ORELHAS (n=38) (CURITIBA, 2017)

EOAT	Casos (n=26)	Controles (n=12)
Presença	10 (38,5%)	9 (75%)
Ausência	16 (61,5%)	3 (25%)
Total	26 (100%)	12 (100%)

FONTE: o autor (2017)

NOTA: EOAT= Emissões Otoacústicas Transientes

Teste exato de Fisher: $p=0,07$

Na avaliação global das alterações em EOAPD não houve diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles ($p=0,71$) (Tabela 3).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO ALTERADOS EM PELO MENOS UMA DAS FREQUÊNCIAS AVALIADAS (n=38) (CURITIBA, 2017)

EOAPD	Casos (n=26)	Controles (n=12)
Normal	7 (26,9%)	4 (33,3%)
Alterado	19 (73,1%)	8 (66,7%)
Total	26 (100%)	12 (100%)

FONTE: o autor (2017)

NOTA: EOAPD= Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção

Teste exato de Fisher: $p=0,71$

Na distribuição com discriminação entre as frequências avaliadas na EOAPD houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). As pacientes com ST apresentaram exame alterados em várias frequências ao mesmo tempo, enquanto que as pacientes do grupo controle, quando foi alterado, o exame apenas mostrou

ausência em 6 kHz, o que pode corresponder por vezes a uma limitação do teste para frequências agudas (Tabela 4).

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO ALTERADOS PARA CADA FREQUÊNCIA AVALIADA (n=190) (CURITIBA, 2017)

EOAPD (kHz)	Casos (n=130)	Controles (n=60)
1	13 (50%)	0 (0%)
2	8 (30,8%)	0 (0%)
3	8 (30,8%)	0 (0%)
4	10 (38,5%)	0 (0%)
6	19 (73,1%)	8 (66,7%)
Total de frequências alteradas	58	8

FONTE: o autor (2017)

NOTA: EOAPD= Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção

Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates: $p < 0,001$

Na avaliação conjunta entre os dois exames, observa-se que as pacientes com ST apresentaram mais falhas em ambos os testes concomitantemente ($p < 0,001$) (Tabela 5).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO CONCOMITÂNCIA DAS ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES E POR PRODUTO DE DISTORÇÃO. (n=38) (CURITIBA 2017)

Resultados EOA	Casos (n=26)	Controles (n=12)
Falha nos 2 testes	15 (57,7%)	1 (8,3%)
Falha em apenas 1 teste	5 (19,2%)	9 (75%)
Ambos os testes normais	6 (23,1%)	2 (16,7%)
Total	26 (100%)	12 (100%)

FONTE: o autor (2017)

Teste Qui-quadrado de Pearson: $p < 0,001$

Os resultados podem ser resumidos de acordo com a Tabela 6.

TABELA 6 - RESULTADOS PARA TODOS OS EXAMES NAS PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER. (n=26) (CURITIBA, 2017)

Exames	Áudio tonal	Imitância Acústica	EOAT	EOAPD	EOAT+EOAPD
Exames alterados por orelhas	12 (46,2%)	4 (15,3%)	16 (61,5%)	19 (73,1%)	15 (57,7%)

FONTE: o autor (2017)

Outrossim, duas pacientes foram avaliadas através de tomografia de ossos temporais, devido a alterações de orelha média (perfuração de membrana timpânica, retração timpânica e/ou lamelas epiteliais), em duas orelhas (uma em cada paciente), durante o acompanhamento. Apresentaram tomografia normal, sem presença de erosão óssea, velamento de mastóide ou suspeita de colesteatoma, sem alterações ou malformações de orelha interna. Foram encaminhadas para realização de timpanoplastia.

Duas pacientes já tinham sido submetidas a cirurgia de adenoidectomia com colocação de tubos de ventilação pela Otorrinolaringologia, e uma paciente já havia sido submetida a timpanomastoidectomia por Otite Média Crônica Supurativa.

Do total, foi observado sete pacientes com história de Otite Média Aguda recorrente. Destas, cinco foram monossomia, uma isocromossomo, e uma mosaico.

5 DISCUSSÃO

Até onde se sabe, este é o primeiro trabalho avaliando as características otológicas e audiológicas das pacientes com ST nesta região, e o segundo brasileiro. No entanto, é o único trabalho a avaliar a eletrofisiologia da audição em ST através de EOA no país.

5.1 PERDA AUDITIVA NA SÍNDROME DE TURNER

Quando Henry Turner descreveu a síndrome que leva seu nome, problemas otológicos e auditivos não foram relatados (TURNER, 1938; HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

Os primeiros relatos de doenças da Orelha Média e sua associação com PA começaram na década de 60 (SZPUNAR e RYBAK, 1968² apud Dhooge *et al.*, 2005; ANDERSON *et al.*, 1969³ apud Dhooge *et al.*, 2005).

Desde então, os estudos avaliando a PA na ST tem procurado descrever os achados nas pacientes estudadas, e sua associação com cariótipo ou outros fatores relacionados. Os estudos anteriores estão resumidos no Quadro 1.

As pacientes com ST tem uma audição normal ao nascimento e evoluem com PA, sendo queixa frequente entre as mulheres adultas com ST um início abrupto de problemas auditivos socialmente (STENBERG *et al.*, 1998).

O monitoramento da audição é importante porque muitas pacientes não tem sintomas clínicos de PA, até ela ser muito relevante. Segundo estudo de Gawron *et al.* (2008) das 36,6% pacientes avaliadas com PA na audiometria, apenas 14% relatou problemas auditivos na história. No presente estudo 38,5% das pacientes (5/13) apresentaram queixa auditiva, apesar de a prevalência de alterações em audiometria ter sido de 46,2% (12 orelhas).

² SZPUNAR J, RYBAK M. Middle ear disease in Turner's syndrome. **Arch Otolaryngol** v.87, n.1, p.34-40, 1968.

³ ANDERSON H, FILIPSSON R, FLUUR E, KOCH B, LINDSTEN J, WEDENBERG E. Hearing impairment in Turner's syndrome. **Acta Otolaryngol** v.247, suppl, p1-26, 1969.

Segundo Hultcrantz (2003), a PA foi ranqueada como o quarto entre os problemas mais sérios associados a ST pelas próprias pacientes. Mesmo assim, a PA continua sendo um problema pouco abordado, considerando-se os outros problemas de saúde nas pacientes com a síndrome (MANDELLI e ABRAMIDES, 2012).

As PA associadas a ST tem sido descritas como PA condutivas ou mistas e PANS, indicando tanto um envolvimento da Orelha Média como da Orelha Interna na patogênese da PA.

No presente estudo as PA se dividiram em: 26,9% (sete orelhas) PA condutivas, 7,7% (duas orelhas) PA mista e 11,5% (três orelhas) PANS. Estes dados serão abordados com mais detalhes a seguir.

5.1.1 Perda Auditiva Condutiva e Doenças da Orelha Média

A presença de PA condutiva em pacientes com ST já vem sendo descrita por vários autores (SZPUNAR E RYBAK, 1968² apud Dhooge *et al.*, 2005; ANDERSON *et al.*, 1969³ apud Dhooge *et al.*, 2005; SCULERATI *et al.*, 1990; SCULERATI *et al.*, 1996; WATKIN, 1989; GUNGOR *et al.*, 2000; BECKMAN, CONWAY e CADGE, 2004; DHOOGHE *et al.*, 2005; BERGAMASCHI *et al.*, 2008; PARKIN e WALKER, 2009), sendo atribuída a um defeito de ventilação da tuba auditiva e/ou defeito no transporte mucociliar (OSTBERG *et al.*, 2004).

Os distúrbios do desenvolvimento de estruturas do primeiro e segundo arcos branquiais (como em outras síndromes com dismorfismo craniofacial) tais como implantação baixa de orelhas, palato ogival e micrognatia, levam a anormalidade do posicionamento da tuba auditiva e do seu óstio, além de hipotonia do músculo tensor do véu palatino, gerando disfunção crônica da tuba auditiva com ventilação inadequada da Orelha Média, processos flogísticos (Otite Média Aguda) de repetição e evolução para doença crônica da Orelha Média e PA condutiva como consequência (BARRENAS, NYLEN e HANSON, 1999; STENBERG *et al.*, 1998;

² SZPUNAR J, RYBAK M. Middle ear disease in Turner's syndrome. **Arch Otolaryngol** v.87, n.1, p.34-40, 1968.

³ ANDERSON H, FILIPSSON R, FLUUR E, KOCH B, LINDSTEN J, WEDENBERG E. Hearing impairment in Turner's syndrome. **Acta Otolaryngol** v.247, suppl, p1-26, 1969.

GUNGOR *et al.*, 2000; HULTCRANTZ e SYLVÉN, 1997; SAENGER, NUSSBAUM e LIPPE, 2006).

Estudos tomográficos de ossos temporais de pacientes com ST, no entanto, não mostraram variações anatômicas na cápsula ótica, a não ser um canal auditivo externo mais inclinado para baixo (SCULERATI *et al.*, 1990; DHOOGHE *et al.*, 2005; MAKISHIMA *et al.*, 2009).

Por outro lado, estudos cefalométricos mostram que o crescimento estrutural do osso temporal e da cartilagem condilar e sincondrose esfeno-occipital são anormais. Resultando em um nível de desenvolvimento do esqueleto facial correspondente ao de uma criança de 11 anos, em que a porção posterior da base do crânio é menos avançada. Esta alteração muda a relação entre a Orelha Média e a tuba auditiva, facilitando a coleção de secreções e consequentes infecções (SAENGER, NUSSBAUM e LIPPE, 2006).

Parkin e Walker (2009) sugerem uma outra possível etiologia para a doença da Orelha Média, relacionada a defeitos dos canais linfáticos (hipoplasia linfática) que causariam efusões linfáticas persistentes na Orelha Média, predispondo a adesões, aeração deficiente e secreções.

Alguns autores chegam a sugerir alteração da imunidade como responsável pelas Otites Médias Agudas recorrentes (STENBERG *et al.*, 1998), até pela associação a doenças auto-imunes na síndrome. Entretanto, segundo Saenger, Nussbaum e Lippe (2006), a Otite Média Aguda recorrente não estaria ligada a imunodeficiência, pois não há incidência mais elevada de outras doenças das membranas mucosas.

Segundo Ostberg *et al.*, (2004) a PA condutiva se associa com a história Otorrinolaringológica e ao cariótipo, mas não a PANS. Outros autores, no entanto, (BERGAMASCHI *et al.*, 2008) não encontraram relação entre PA condutiva e cariótipo. No presente estudo todas as alterações auditivas ocorreram em pacientes com monossomia e isocromossomo.

Existe a teoria de que a falta de um cromossomo X, como no sexo masculino, influenciaria a prevalência de Otite Média Aguda recorrente por alguma interferência hormonal (STENBERG *et al.*, 1998). E um estudo recente mostrou que parece haver influência da origem parental do cromossomo X na ocorrência de doença otológica (HAMELIN *et al.*, 2006).

O fato é que a PA condutiva se desenvolve cedo na vida e permanece constante pela vida adulta (OSTBERG *et al.*, 2004, KING *et al.*, 2007).

A prevalência de PA condutivas nos estudos varia entre 0 e 47%, e as perdas mistas (evolução da condutiva) entre 3 e 28% (Quadro 2). No presente estudo a prevalência de PA condutiva foi de 26,9% e mista 7,7%, portanto dentro do esperado na literatura.

A prevalência de doença da Orelha Média entre os estudos variou de 12 a 91% (Quadro 2). No presente estudo foi de 53,8% (7/13).

A incidência de doença evolutiva da Orelha Média, e colesteatoma, é considerada mais elevada nas pacientes com ST do que na população geral (BERGAMASCHI *et al.*, 2008). O colesteatoma é uma anormalidade da membrana timpânica que pode se desenvolver a partir de uma bolsa de retração (primário) ou perfuração timpânica (secundário), com formação de debris escamosos com subsequente infecção bacteriana. A inflamação crônica desta condição leva à destruição das estruturas adjacentes, como da cadeia ossicular, com consequente PA condutiva, mas também progressão e invasão intracraniana com formação de abscessos e meningite. O tratamento cirúrgico é mandatório.

Lim *et al.* (2014) fizeram uma revisão retrospectiva das pacientes com ST atendidas em seu serviço de 1989 a 2012 e, das 179 pacientes atendidas no período, sete (3,9%) tiveram diagnóstico de colesteatoma.

Verver *et al.* (2011) também avaliaram retrospectivamente 60 pacientes com ST quanto à história de doenças otológicas e audiológicas, e encontraram presença de colesteatoma em quatro orelhas (5%), achado bastante relevante considerando a prevalência na população normal de 0,07% citada pelos autores.

Dhooge *et al.* (2005) encontraram colesteatoma em 2,3% das orelhas e Sculerati *et al.* (1990), em 9%.

Parkin e Walker (2009) estudaram 23 pacientes e verificaram que: 57% necessitaram de colocação de Tubo de Ventilação (26% repetidamente), uma teve história de timpanoplastia, uma teve retração com miringopexia e uma foi submetida a mastoidectomia radical.

No presente estudo nenhuma paciente apresentou colesteatoma durante o acompanhamento, apesar de duas pacientes apresentarem Otite Média Crônica Simples com indicação de timpanoplastia em duas orelhas (uma em cada paciente), duas pacientes apresentaram história de Otite Média Crônica Serosa com

timpanotomia para colocação de Tubo de Ventilação, e uma paciente apresentou história de Otite Média Crônica Supurativa tendo sido submetida a timpanomastoidectomia.

Hall, Richter e Choo (2009) fizeram uma revisão retrospectiva de 10 anos de pacientes com ST em um hospital terciário. Das 178 pacientes atendidas na instituição, 32 (18,0%) apresentaram doença da Orelha Média e 18 (10,1%) foram encaminhadas a Otorrinolaringologia para avaliação. Seis (33% das 18) apresentaram colesteatoma. O achado mais crítico neste estudo foi a diferença de idade da primeira colocação de Tubos de Ventilação: as pacientes que tinham sido submetidas à colocação de Tubo de Ventilação mais precocemente (a uma média de idade de 2,6 anos) não necessitaram de outros procedimentos otológicos, enquanto as pacientes que haviam sido submetidas mais tardiamente (5,2 anos), evoluíram para necessidade de timpanoplastia e timpanomastoidectomia posteriormente. Este resultado sugere que pacientes com ST devem ser submetidas precocemente a timpanotomia e colocação de Tubo de Ventilação para diminuir o risco de progressão da doença e necessidade posterior de timpanoplastia e timpanomastoidectomia (devido a evolução para Otite Média Crônica).

Segundo King *et al.* (2007) a persistência de disfunção da Orelha Média acima da idade de 30 anos é resultado do manejo deficiente ou falta de tratamento da otite média em idade precoce, com resultante dano às estruturas da Orelha Média.

Mesmo que a doença da Orelha Média se resolva com o crescimento, as frequentes Otites Médias e a privação auditiva causada pelas perdas condutivas decorrentes, mesmo que leves, podem afetar o Processamento Auditivo (BAUER, 1999).

Isso apenas reforça a necessidade de avaliação e intervenção precoce pela Otorrinolaringologia destas pacientes.

5.1.2 Perda Auditiva Neurosensorial

Um dos primeiros a observar PANS em ST foi Anderson *et al.* (1969)³ apud Dhooge *et al.* (2005). Foi observada uma PA em frequências médias característica em pacientes com ST. Isto também foi observado posteriormente por outros autores como Hultcrantz e Sylvén (1997) e Stenberg *et al.* (1998). Porém os critérios para definição e classificação deste tipo de PA não são uniformes.

Alguns autores (HULTCRANTZ *et al.*, 2000; HEDERSTIERNA, HULTCRANTZ e ROSENHALL, 2009b) associam a PA em frequências médias a uma predisposição a PANS em frequências agudas e presbiacusia precoce posteriormente, sendo considerada um fator preditivo para PANS futura.

Porém, prevalências diferentes de PA em frequências médias têm sido relatadas, assim como dos outros tipos de PA. As diferenças entre os estudos possivelmente se deram a fatores como diferentes idades dos sujeitos e como as PA são consideradas, tais como idades avaliadas tão precoces em que a PA ainda não teria se desenvolvido, ou não consideração da PA como patológica se menor que 20 dB como critério, ou sobreposição de PA em frequências mais altas (WATKIN, 1989; HEDESTIERNA *et al.*, 2009a; KING *et al.*, 2007).

A prevalência de PA em frequências médias (principalmente em 2 kHz) varia de 10 a 83% na literatura (BARRENAS, NYLEN e HANSON, 1999; HULTCRANTZ, 2003). No presente estudo não se observou nenhuma paciente com este tipo de perda isolada, considerando não só os limiares normais de audiometria mas também nas EOAPD. Houve perdas em 2 kHz, mas associadas a PANS ou PA condutivas ou associadas a alterações na faixa de frequências de 1 a 4 kHz.

Já com relação a PANS em frequências agudas, ou PANS propriamente dita, que sugere uma presbiacusia precoce (ANDERSON *et al.*, 1969³; HULTCRANTZ, SYLVÉN e BORG, 1994; HULTCRANTZ e SYLVÉN, 1997; BARRENAS, LANDIN-WILHEMSEN e HANSON, 2000) a prevalência varia de 9 a 83%. Ou até 98,7% considerando-se as frequências ultra-altas, que normalmente não são avaliadas na audiometria convencional (GUNGOR *et al.*, 2000). No presente estudo se observou

³ ANDERSON H, FILIPSSON R, FLUUR E, KOCH B, LINDSTEN J, WEDENBERG E. Hearing impairment in Turner's syndrome. **Acta Otolaryngol** v.247, suppl, p1-26, 1969.

três orelhas (11,5%) com PANS, sendo que uma paciente já está em uso de AASI bilateral, isso mesmo considerando a avaliação apenas da faixa etária pediátrica.

Watkin (1989) observou que a média de idade das pacientes com PANS era maior do que a média de idade das pacientes com PA condutiva ou mista. Outros autores (PARKIN e WALKER, 2009) também observaram esta tendência de que as pacientes mais jovens apresentariam PA condutiva e as mais velhas PANS.

Vários autores (DHOOGHE *et al.*, 2005; KING *et al.*, 2007; BECKMAN, CONWAY e CADGE, 2004; MORIMOTO *et al.*, 2006; OSTBERG *et al.*, 2004; HULTCRANTZ, SYLVÉN e BORG, 1994) têm observado alta prevalência de PANS em pacientes adultas com ST, e que a prevalência de PANS aumenta com a idade.

Esta PA iniciar-se-ia aos seis ou sete anos de idade (STENBERG *et al.*, 1998; WATKIN, 1989), tornando-se evidente na adolescência, sendo progressiva com a idade (ROUSH, DAVENPORT e CARLSON-SMITH, 2000; HULTCRANTZ, SYLVÉN e BORG, 1994). Todavia, segundo Gungor *et al.* (2000) já estaria presente em frequências ultra altas (8 a 12 khz) em todas as pacientes, independente de idade e cariótipo.

Segundo Parkin e Walker (2009), no entanto, a prevalência de PANS teria sido superestimada em diversos estudos anteriores, devido a vários fatores de confusão como grande quantidade de estudos retrospectivos, baseados em questionários, com viés de recrutamento, diferentes definições de PA, perda de pacientes e inclusão de PA mistas sem separação entre componentes condutivos ou NS, e sem indicação da contribuição de Otite Média Crônica para os níveis de condução óssea. Estes autores encontraram apenas 9% (duas de 23 pacientes) com PANS atribuível a ST, numa coorte retrospectiva de pacientes com média de idade de 10 anos e 4 meses.

Barrenas, Landin-Whilhemsén e Hanson (2000) propuseram uma teoria para explicar a PANS nestes pacientes, baseada no desenvolvimento anormal da cóclea como resultado de um ciclo celular prolongado associado a aneuploidia cromossomal da síndrome. Os distúrbios de crescimento do osso temporal devido às alterações nas quantidades de genes reguladores de crescimento como o gene *SHOX* (contido no braço curto do cromossomo X), levariam a distúrbios do crescimento durante o desenvolvimento da orelha, osso temporal, cóclea e tuba auditiva, determinando uma quantidade menor de Células Ciliadas Externas já ao nascimento, levando a uma degeneração mais rápida da cóclea relacionada a idade.

De acordo com esta hipótese, uma maior ocorrência de problemas concernentes à orelha e à audição é esperada em crianças com monossomia ou isocromossomo (maior perda do braço curto do cromossomo X) comparado aos casos com mosaicismo ou anomalia estrutural.

Barrenas, Nylén e Hanson (1999) e Barrenas, Landin-Whilhemsen e Hanson (2000) observaram relação “dose-resposta” da proporção de células afetadas com anormalidades cromossômicas (células com monossomia 45,X0) e função auditiva (PANS e anormalidades auriculares). King *et al.* (2007) também encontrou relação entre fenótipo auditivo e cariótipo. Verver *et al.* (2011) encontrou limiares auditivos 10 a 11 dB piores em crianças com monossomia ou isocromossomo comparados aos casos com mosaicismo ou anomalia estrutural. Sendo esta uma indicação de que o cariótipo poderia ser usado como preditor de PA no futuro. Oliveira *et al.* (2013) observou uma associação de cariótipo 45,X0 e isocromossomo com um risco 1,71 maior para PA. Outros estudos recentes não confirmaram esta relação (CHAN *et al.*, 2012). Neste estudo a paciente com isocromossomo apresentou doença da Orelha Média com necessidade de cirurgia otológica, assim como outras pacientes com monossomia que apresentaram alteração na audiometria e história de doença da Orelha Média. Uma das pacientes com mosaico apresentou história de doença da Orelha Média apesar de seus exames serem normais no período do estudo. Apesar de várias pacientes com monossomia apresentarem audiometria normal, foram observadas alterações nas Emissões Otoacústicas. Torna-se difícil, no entanto, provar significância estatística devido a amostra ser pequena e não terem sido observadas pacientes com anomalias estruturais.

Acredita-se que a teoria descrita por Barrenas, Landin-Whilhemsen e Hanson (2000) foi uma tentativa de delimitar a causa da PA nesta síndrome, considerando PA condutiva e PANS, em apenas um mecanismo, facilitando assim a sua compreensão. Porém, a resposta não parece ser tão simples.

Diversos autores demonstraram que a ST não apresenta malformações de Orelha Interna ou anormalidades cocleares (SCULERATI *et al.*, 1990; DHOOGHE *et al.*, 2005; FISH *et al.*, 2009).

Estudos tomográficos dos ossos temporais em ST não mostraram alterações de Orelha Interna ou vestibulares (SCULERATI *et al.*, 1990; DHOOGHE *et al.*, 2005), a não ser um estudo que observou em duas pacientes a presença de Canais semi-circulares hipoplásicos em pacientes com PANS (MAKISHIMA *et al.*, 2009).

Fish *et al.* (2009), ao estudar o desenvolvimento coclear em fetos com ST de até 23 semanas de gestação, não observaram um padrão consistente de anormalidades cocleares para explicar a presbiacusia precoce nesta população.

Hultcrantz *et al.* (2000) ao estudarem ratos com aneuploidia equivalente a ST (“*Turner mouse*” - TM), sugerem origem coclear da PANS e também um componente neural do 8º par. Os ratos TM apresentaram perda de Células Ciliadas Internas e Células Ciliadas Externas progressiva, principalmente nas regiões mais basais da cóclea. Também puderam observar alterações degenerativas nas terminações nervosas das Células Ciliadas Internas e na parede lateral, incluindo a estria vascular e o ligamento espiral.

Neste estudo não se avaliou todas as pacientes com tomografia, apenas as que tinham indicação devido a história de Otite Média Crônica, e estas não apresentaram malformações nos ossos temporais.

Alguns autores consideravam a PANS como consequência da doença da Orelha Média (Otite média aguda recorrente e consequente PA condutiva). Entretanto, Sculerati *et al.* (1996) já sugeria que a Otite Média Aguda recorrente e PANS seriam variáveis independentes na ST.

Dhooge *et al.* (2005) também demonstraram que a PANS é independente de doença da Orelha Média, ou seja, pacientes com ST crianças e adolescentes apresentariam mais PA condutiva e adultas mais PANS, mesmo sem história de Otite Média Aguda recorrente.

Ostberg *et al.* (2004) observaram que a prevalência de PA condutiva permanece constante na vida adulta, enquanto aumenta a prevalência de PANS.

O fato de a PANS não ser relacionada à história de doença da Orelha Média e sim aos distúrbios de crescimento da síndrome deixa pouco espaço para intervenção precoce, apenas necessidade de tratamento com protetização auditiva quando uma PA relevante se instala. Porém, outros fatores relacionados serão discutidos a seguir.

5.2 GRAU DA PERDA AUDITIVA

Nos estudos encontrados na literatura a PA na ST apresenta-se na faixa leve a moderada na maioria dos casos (SZPUNAR e RYBAK, 1968² apud Dhooge *et al.*, 2005; ANDERSON *et al.*, 1969³ apud Dhooge *et al.*, 2005; LEHEUP *et al.*, 1988; DHOOGHE *et al.*, 2005; MORIMOTO *et al.*, 2006; GAWRON *et al.*, 2008), sendo que pacientes com idades mais avançadas (> 35 anos) apresentam aumento do limiar auditivo, sugerindo progressão com o tempo (HULTCRANTZ e SYLVÉN, 1997).

No presente estudo as PA também foram observadas na faixa de leve a moderado. Apenas três orelhas apresentaram redução do Limiar de Reconhecimento da Fala: uma paciente que já fazia uso de AASI bilateral e uma que apresentava história de doença da Orelha Média. Os estudos anteriores não avaliaram com detalhes este limiar.

PA leves podem não afetar a comunicação clinicamente, mas em crianças podem levar à disfunção do Processamento Auditivo como uma seqüela da privação sensorial ainda durante a fase de desenvolvimento (BAUER, 1999).

5.3 CARIÓTIPO

Neste estudo a maioria das pacientes apresentou monossomia (76,9% ou 10/13), uma apresentou isocromossomo e duas foram mosaicos. Isto pode ser devido ao fato de se tratar de hospital terciário, de referência, para casos mais sintomáticos ou graves.

Alguns autores afirmam haver correlação entre o cariótipo da ST e a gravidade do fenótipo e as correlações do cariótipo com alterações otológicas e auditivas ganharam força com os estudos de Barrenas, Nylén e Hanson (1999) e Barrenas, Landin-Whilhemsen e Hanson (2000) já citados anteriormente. A relação

² SZPUNAR J, RYBAK M. Middle ear disease in Turner's syndrome. **Arch Otolaryngol** v.87, n.1, p.34-40, 1968.

³ ANDERSON H, FILIPSSON R, FLUUR E, KOCH B, LINDSTEN J, WEDENBERG E. Hearing impairment in Turner's syndrome. **Acta Otolaryngol** v.247, suppl, p1-26, 1969.

dos distúrbios otológicos da síndrome com o cariótipo não deve, no entanto, limitar tanto a investigação quanto pesquisas futuras nesta síndrome.

Como a apresentação fenotípica desta síndrome é muito variável, alguns autores como Roush, Davenport e Carlson-Smith (2000) já indicariam encaminhamento para Endocrinologia Pediátrica de casos de crianças com PANS em frequências médias ou crianças com Otite Média Crônica e baixa estatura e/ou história de linfedema ou atraso puberal.

Já Bondy (2007) sugeriu indicação de cariótipo mesmo nos casos de meninas que apresentem isoladamente Otite Média Crônica ou alterações como palato ogival e mandíbula pequena (micrognatia).

No presente estudo três pacientes apresentaram como único dismorfismo da síndrome a baixa estatura, que foi o motivo da consulta com a Endocrinologia Pediátrica. Muitas vezes a baixa estatura e o atraso do crescimento só são observados tardiamente. Além disso, muitos autores citam os dismorfismos da síndrome como possíveis de serem encontrados em crianças normais (como nevos múltiplos e implantação baixa de cabelos), portanto atenção para o diagnóstico precoce destas pacientes é de suma importância.

5.4 OUTRAS CAUSAS

As tentativas de se delimitar as causas das PA em ST vão além das da própria síndrome, podendo-se ainda considerar como possíveis causas de PANS as doenças endócrinas do metabolismo e também os medicamentos utilizados no tratamento desta síndrome (como hormônio do crescimento). Estudos mais recentes tem procurado observar este tipo de relação.

Considerando-se as labirintopatias metabólicas, as pacientes com ST têm muitos fatores de risco predisponentes a doenças da Orelha Interna e, conseqüentemente, PANS.

5.4.1 Hipotireoidismo

As alterações do metabolismo da tireoide são corriqueiramente avaliadas nos distúrbios do labirinto afetando tanto a audição quanto o equilíbrio, sendo mais comum o hipotireoidismo (hipofunção).

Frente à condição de hipofunção tireoidiana, quer congênita quer adquirida, o metabolismo energético corporal e a utilização de oxigênio pelos tecidos estão reduzidos de forma generalizada; o anabolismo protéico é deficiente; o consumo de lipídios e de carboidratos, assim como a sensibilidade e a secreção insulínica encontram-se alterados. As manifestações clínicas resultantes são traduções expressas destas desordens metabólicas, originando distúrbios que acometem vários órgãos e aparelhos do organismo, incluindo o sistema auditivo (FIGUEIREDO *et al.*, 2003; SANTOS *et al.*, 2010).

Apesar desta relação entre o metabolismo da tireoide e as alterações vestibulares, os estudos que tentam associar o hipotireoidismo com alterações audiológicas ou eletrofisiológicas, no entanto, apresentam resultados conflitantes.

MUNOZ (2012) e MUNOZ *et al.* (2012) não encontraram alterações em limiares auditivos avaliados com audiometria e PEATE (potencial evocado auditivo de tronco encefálico) em crianças com hipotireoidismo congênito provenientes do mesmo hospital terciário em que foi realizado este estudo. Talvez isso se deva a idade precoce de início do tratamento devido a triagem neonatal.

Estudos em adultos com hipotireoidismo adquirido em tratamento avaliados com PEATE também não mostraram alteração nos limiares auditivos (KORINE *et al.*, 1975⁴ apud FIGUEIREDO, 2003). Trabalhos posteriores mostraram alterações na condutibilidade nervosa ao longo das vias auditivas do tronco encefálico (HIMELFARB *et al.*, 1981⁵ apud SANTOS *et al.*, 2010; ANAND *et al.*, 1989⁶ apud

⁴ KORINE E, RUBINSTEIN M, JANCU D. Influence of hypometabolic state due to hypothyroidism on the latency period in ERA responses. **Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)** v.96, n.3-4, p.127-132, 1975.

⁵ HIMELFARB M. Z, LAKRETZ T, GOLD S, SHANNON E. Auditory brain stem responses in thyroid dysfunction. **J Laryngol Otol** v.95, n.7, p.679-686, 1981.

⁶ ANAND VT, MANN SB, DASH RJ, MEHRA YN. Auditory investigations in hypothyroidism. **Acta Otolaryngol**, v.108, n. 1-2, p.83-87, 1989.

SANTOS et al., 2010; HOHMANN, KAHALY E WARZELHAN, 1990⁷ apud FIGUEIREDO et al., 2003; KHEDR, 2000).

Entre os pesquisadores dedicados ao assunto, observa-se quase unanimidade no reconhecimento de que a reposição hormonal promove regressão parcial ou total das alterações auditivas, quer sejam elas periféricas ou centrais (HILGER 1956⁸ apud FIGUEIREDO et al., 2003; HOLLENDER, 1956⁹ apud FIGUEIREDO et al., 2003; HIMELFARB *et al.*, 1981⁵ apud FIGUEIREDO et al., 2003; HOHMANN *et al.*, 1990⁷ apud FIGUEIREDO et al., 2003).

Figueiredo *et al.* (2003) mostraram alterações de condução no PEATE em pacientes do sexo feminino com hipotireoidismo subclínico. Os resultados apontam para o fato de que, mesmo quando a insuficiência tireoidiana ainda não tenha atingido seus estágios mais desenvolvidos, já pode ocorrer distúrbio de condutibilidade nervosa auditiva central, caracterizado por atraso na propagação do estímulo. Estes fenômenos parecem ocorrer ao longo de toda a via auditiva no tronco encefálico. Isto reforça a hipótese de que o hipotireoidismo adquirido pode provocar distúrbios retrococleares (STEPHENS,1970¹⁰ apud FIGUEIREDO et al., 2003; DE VOS JA, 1963¹¹ apud FIGUEIREDO et al., 2003).

Esta avaliação foge ao escopo desta pesquisa, até porque não foi realizado PEATE nesta amostra, mas diversas pacientes com ST apresentam hipotireoidismo, que seria um fator potencial para alterações auditivas ao longo da vida, necessitando, por isso, de acompanhamento. No presente estudo, 5/13 (38,5%) pacientes estavam em tratamento para hipotireoidismo, em concordância com a literatura que cita prevalência de 30% ou mais (GRAVHOLT, 2004).

A associação entre hipotireoidismo em ST e PA deverá ser melhor avaliada no futuro.

⁷ HOHMANN D, KAHALY G, WARZELHAN J. Einfluss von hyperlipidämien und hypothyreosen auf die akustisch evozierten hirnstammreiz-antworten. HNO v.38, p.446-450, 1990.

⁸ HILGER JA. Otolaryngologic aspects of hypometabolism. **Ann Otol Rhinol Laryngol** v.65, n.2, p.395-413, 1956.

⁹ HOLLENDER AR. Hypometabolism in relation to ear nose and throat disorders. **Arch Otolaryngol** v.63, p.135-141, 1956.

¹⁰ STEPHENS SD. Temporary threshold drift in myxoedema. **J Laryngol Otol** v.84, n.3, p.317-321, 1970.

¹¹ DE VOS JA. Deafness in hypothyroidism. **J laryngol otol** v.77, p.390-414, 1963.

5.4.2 Hormônio de Crescimento

Sabe-se que a deficiência isolada de Hormônio de Crescimento (*Growth Hormone* - GH) causa alterações da audição. O principal efector circulante do GH, *Insulin-like growth factor type I* (IGF-I), é essencial para a diferenciação, maturação e sobrevivência dos neurônios nas células da Orelha Interna (BARRETO, 2013).

No entanto, apesar de o tratamento com GH ser usado para aumentar a estatura em pacientes com ST, a maioria das pacientes não tem deficiência deste hormônio (ROUSH, DAVENPORT e CARLSON-SMITH, 2000; BONDY, 2007).

Barrenas, Landin-Whilhemsén e Hanson (2000) mostrou uma correlação inversa fraca entre Otite Média e concentração sérica de IGF-1.

Recentemente os trabalhos tem procurado observar a incidência de doenças da Orelha Média e PA nas pacientes com ST que receberam o tratamento com GH.

Quigley *et al.* (2002) observou que Otites Médias ocorreram ou pioraram em um número significativamente maior de pacientes com ST recebendo GH do que nas recebendo placebo (29% versus 13%; $p=0.037$). Porém a significância clínica deste achado é incerta, já que condições gerais como distúrbios da orelha e otalgia não foram diferentes.

King *et al.* (2007) observaram que as pacientes com ST que receberam tratamento com GH tem maior risco de PA condutiva.

E o *Canadian Growth Hormone Advisory Committee* (STEPHURE, 2005), em estudo com pacientes de sete a 13 anos com ST, reportaram aumento de Otite Média e doenças da Orelha Média em pacientes com ST recebendo tratamento com GH. Atribuíram o achado a um provável aumento de tonsilas faríngeas e/ou palatinas.

Por outro lado, outros estudos (OSTBERG *et al.*, 2004; DAVENPORT *et al.*, 2010b) não mostraram risco do uso de GH na ocorrência de problemas auditivos em ST.

Ostberg *et al.* (2004) avaliaram através de audiometrias, em um estudo transversal, a audição de uma população adulta de pacientes com ST e não conseguiram identificar efeito do uso de estrogênio ou GH na variabilidade dos parâmetros auditivos, independentemente da idade.

Davenport *et al.* (2010b) em ensaio clínico, randomizado, controlado, multicêntrico, avaliaram 88 crianças com idades entre nove meses e quatro anos e

concluíram que os problemas otológicos em crianças com ST são comuns e não são influenciados pelo tratamento com GH.

Por outro lado, o tratamento com GH não parece melhorar a audição. Sabe-se que algumas pacientes com ST apresentam concentrações de IGF-1 ou IGF-1 livre reduzidas. A ausência de efeitos benéficos da terapia poderia ser porque a PA iniciar-se-ia em uma idade muito mais precoce do que o início da terapia (11 anos em média) (OSTBERG *et al.*, 2004).

Já Oliveira (2010) observou que apesar de não significativa, a diferença entre os grupos com e sem tratamento aponta para maior risco de PA no grupo que não recebeu o GH, então é possível admitir que o uso do GH seja um fator de proteção, pois diminuiu o risco de desenvolvimento de PA em pacientes com ST.

Devido aos benefícios do uso de GH, uma alternativa seria uma avaliação quanto a adenotonsilectomia antes ou durante o tratamento com GH para prevenção de doenças da Orelha Média, reforçando a necessidade de avaliação e acompanhamento otorrinolaringológico.

No presente estudo 12/13 (92,3%) pacientes realizaram tratamento com GH. E apenas duas realizaram adenotonsilectomia.

5.4.3 Oxandrolona

Já foi demonstrado que as pacientes tratadas apenas com GH atingem estatura adulta menor que as tratadas com GH e Oxandrolona, um esteróide anabólico sintético derivado da dihidrotestosterona. Este adjuvante aumenta a velocidade de crescimento e a altura adulta, quando associado ao GH.

Teoricamente, a Oxandrolona poderia melhorar o crescimento e desenvolvimento da mastóide e da Orelha Média, levando a melhora e prevenção das Otites Médias Agudas recorrentes e PA condutiva. E também afetar positivamente a função da Orelha Interna por diminuição da globulina ligadora de hormônio sexual, resultando em aumento do estrogênio livre. Por outro lado, os efeitos negativos dos androgênios na audição também são sugeridos.

Verver *et al.* (2014), no entanto, analisaram os efeitos de tratamentos prévios com Oxandrolona na composição corporal e crescimento em mulheres com ST, e

observaram que o tratamento com Oxandrolona não tem efeitos a longo prazo na audição.

No presente estudo 7/13 (53,8%) pacientes realizaram tratamento com GH associado a Oxandrolona.

5.4.4 Reposição hormonal com estrogênio

A terapia de reposição hormonal com estrogênio em pacientes com ST visa corrigir a deficiência de estrogênio e otimizar o potencial de altura, adquirir massa óssea adequada e prover feminização com mínimos riscos e efeitos colaterais (CUTLER e ROSS, 1992).

Devido aos efeitos neuroprotetores e neurotróficos dos estrógenos no cérebro, pode-se inferir que a deficiência de estrogênio influencia também na função auditiva, devido a presença em grandes quantidades dos Receptores de Estrogênio (*Estrogen Receptors* – ERs) ER- α e ER- β na Orelha Interna (HEDERSTIERNA, HULTCRANTZ e ROSENHALL, 2009a; VERVER *et al.*, 2014).

Os déficits neurocognitivos da síndrome seriam relacionados a uma interação entre a anormalidade genética (deficiência de genes *SHOX* e outros) e os efeitos da deficiência hormonal, sendo que o estrógeno tem papel primordial (TROLLE *et al.*, 2012).

A deficiência de estrógeno na ST começa já na infância, porém na maioria dos casos sua reposição é iniciada mais tardiamente, para induzir a puberdade. Quigley *et al.* (2003) e Quigley *et al.* (2014) defendem a reposição em baixas doses desde a infância, devido aos fatores protetores do estrógeno, principalmente neurocognitivos.

É sugerido que o estrogênio pode atuar como protetor da audição, e há evidência de que há uma ligação entre sinalização por estrogênio, receptores de estrogênio e receptores relacionados ao estrogênio com a proteção da audição. Deleções e mutações dos genes de receptores de estrogênio estão ligados a PA em ratos e humanos. Um declínio da sensibilidade auditiva tem sido mostrado na menopausa em humanos e ratos. A PA relacionada a idade é mais comum, mais grave e de início mais precoce em homens do que em mulheres. Nolan *et al.* (2013) mostraram, em seu estudo de associação genética, que a expressão do gene de

receptores relacionado ao estrogênio na Orelha Interna é importante para manutenção da audição em mulheres após a menopausa.

Tanto as Otites Médias Agudas recorrentes quanto a Otite Média Secretora (as maiores causas de problemas otológicos em crianças) e a presbiacusia (a maior causa em idosos) são mais frequentes em homens do que em mulheres (até a menopausa) (FALAGAS, MOURTZOUKOU e VARDAKAS, 2007; SHARASHENIDZE, SCHACHT, e KEVANISHVILI, 2007). Barrenas, Landin-Whilhemsén e Hanson (2000) relacionam esta causa à ausência de um cromossomo X nos homens assim como nas pacientes com ST.

Segundo Beckman, Conway e Cadge (2004), Han, Cadge e Conway (2006) e Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b) em mulheres com ST a deficiência de estrogênio estaria relacionada a um declínio da audição, resultando em PANS precoce com características de PA relacionada a idade (presbiacusia).

Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b) observaram que uma disfunção auditorioespacial leve é outra faceta dos problemas neurocognitivos em ST, em pacientes que não foram tratadas com estrógenos na puberdade (sugerindo alteração de processamento auditivo).

Ostberg *et al.* (2004) porém, não encontraram relação entre reposição de estrógeno e PA. E tampouco, Bergamaschi *et al.* (2008) encontraram relação entre reposição de estrogênio, GH e PA.

Neste estudo, 4/13 (30,8%) pacientes fazem reposição isolada de estrógenos, e 3/13 (23,1%) estão usando estrógenos associados a progestágeno.

5.5 IDADE

A dificuldade de comparação entre os estudos se deve tanto a diferentes métodos e testes aplicados, quanto às faixas etárias avaliadas. Há uma progressiva perda de audição com a idade, tanto em pacientes com ST quanto na população normal (presbiacusia), todavia muitos estudos anteriores consideraram a prevalência de PA independente da idade da população. As faixas etárias avaliadas nos estudos anteriores (Quadro 2) vão desde duas semanas até 73 anos, sendo então difícil a comparação mesmo entre os estudos anteriores, pois os resultados não foram divididos em faixas etárias.

Estudos que apenas avaliaram crianças e adolescentes são escassos. O estudo de Watkin (1989), que avaliou pacientes com ST com média de idade de 10 anos e quatro meses, indicou mais PANS (30%), enquanto que os estudos de Sculerati *et al.* (1990) e Stenberg *et al.* (1998), que avaliaram pacientes de até 15 anos, mostraram mais PA condutivas (36% e 43% respectivamente). O estudo mais recente de Parkin e Walker (2009), com pacientes com média de idade de 10 anos e quatro meses focaram mais em reportar PANS, que foram as mais baixas reportadas na literatura (9%). Contudo, os autores mencionam pacientes com distúrbios otológicos e que passaram por cirurgias, o que deve contribuir para as PA condutivas na população estudada, porém não são mencionadas nos resultados. Os resultados do presente estudo se aproximam deste último.

Estes estudos, no entanto, avaliaram a audição apenas através de audiometrias.

5.6 EMISSÕES OTOACÚSTICAS

Apesar de todos os estudos sobre PA na ST (Quadro 2), a maioria se baseou em audiometria, sendo que poucos estudos avaliaram a audição através das Emissões Otoacústicas (EOA).

A avaliação das EOA busca, primordialmente, avaliar se a cóclea está com função normal. O exame é indolor, não invasivo, rápido, de baixo custo e tem elevada sensibilidade. O resultado normal indica integridade da fisiologia coclear para o nível de audição social normal, que é de até 25 dB (VIEIRA, MACEDO e GONÇALVES, 2007).

Segundo Azevedo (2003), a EOA pode ser utilizada para monitoramento da função auditiva, principalmente em pacientes com risco de perda de audição, permitindo assim que as lesões sejam identificadas antes que haja alterações nos limiares auditivos. Por sua rapidez, caráter não-invasivo e sua fidedignidade, é um teste com o perfil ideal para programas de triagem (VASCONCELOS, SERRA e ARAGÃO, 2008). Atualmente é utilizado na triagem auditiva neonatal universal em hospitais e maternidades, obrigatória por lei no Brasil desde 2010.

Com relação a ST, estudos recentes o tem utilizado conjuntamente com a audiometria.

Serra *et al.* (2003) avaliaram 21 pacientes com média de 15 anos e oito meses através de EOAT e observaram ausência de resposta em 71,4% (15 pacientes, 28 orelhas). Estas alterações foram correspondentes àquelas encontradas nas audiometrias.

Morimoto *et al.* (2006) avaliaram 33 pacientes, com idades entre oito e 40 anos, através de EOAT e EOAPD. As EOAT estavam ausentes em 16 casos (28 orelhas – 42,4%) e as EOAPD em 20 casos (31 orelhas – 47,0%). Os autores não especificaram em quais frequências as EOAPD foram ausentes, relataram apenas que as EOA ausentes foram nos casos com PANS em frequências agudas e nas PA condutivas.

Gawron *et al.* (2008) avaliaram 51 pacientes com média de idade de 14,3 anos e observaram resultados audiométricos alterados em 36,3% das orelhas, enquanto que os resultados alterados nas EOAPD foram presentes em 41,4% das orelhas, refletindo localização coclear da PA não aparente clinicamente. Descreveram os resultados das EOA, no entanto, como quase completamente correspondentes aos achados de audiometria.

Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009a) avaliaram 30 pacientes com média de idade de 52,2 anos com EOA Transientes, Audiometria e PEATE, e seus achados sugerem uma origem coclear da PANS que comumente afeta a ST. Os autores procuraram avaliar apenas pacientes com ST que supostamente não teriam se beneficiado de reposição de estrógenos na puberdade, portanto, considerando-se que a reposição de estrógenos afeta a audição, talvez estes resultados fossem diferentes em uma população que fez reposição de estrógenos. Também escolheram apenas pacientes com PA leve a moderada, não representando assim toda a população de pacientes com ST.

No presente estudo, alterações nas EOA estiveram mais frequentes do que na audiometria: 46,2% de alterações audiométricas versus 61,5% em EOAT e 73,1% em EOAPD. Dessa forma, os achados de ausência de resposta nas EOA com audiometria normal são mais importantes, assim como a ausência de resposta mais prevalente em frequências médias (1, 2, 3, 4kHz). A ausência de resposta em 6kHz ficou muito próxima aos achados nos pacientes controles, o que poderia refletir a uma dificuldade de obter respostas em 6kHz do tipo de aparelho ou método, ou ainda alterações dos condutos auditivos ou ruído ambiental para esta frequência. Entretanto, estes achados correspondem às alterações encontradas nas porções

basais da cóclea, responsáveis pelas frequências médias. E como se pode observar, já presentes desde a adolescência.

Além disso, quando se observa os resultados concomitantes dos dois testes, EOAT e EOAPD, ou seja, quando os testes tiveram alteração conjuntamente, há uma diferença significativa: 57,7% dos exames alterados em ST e apenas 8,3% na população controle. Esta prevalência é maior do que a encontrada na audiometria isolada (Tabela 5). Neste caso fica difícil a comparação com a literatura pois os trabalhos anteriores não avaliaram ambos os testes, EOAT e EOAPD, ou a mesma faixa etária.

O que foi visto neste estudo é que há indícios de disfunção coclear mesmo sem PA clínica já na faixa pediátrica e que poderiam ser diagnosticados antes do início da vida adulta.

Além disso, salienta-se que, em se tratando de PA precoces, deve-se investir nas EOA, avaliando conjuntamente EOAT e EOAPD, pois mostram alterações ainda não presentes em audiometria com maior exatidão e são melhores para a triagem nestes casos, principalmente na avaliação infantil, antes que dificuldades na comunicação fiquem evidentes clinicamente. No entanto, isto não deve se restringir à faixa etária pediátrica, e sim manter acompanhamento por toda a vida destas pacientes.

Estudos mais focados em avaliação das PA presentes na EOA antes da audiometria e em pacientes mais jovens seriam recomendados, investigando possíveis causas das perdas auditivas e procurando, assim, a sua prevenção.

Também estudos avaliando a audição por meio de PEATE, pela fidedignidade do exame e também para avaliação do componente neural nas alterações auditivas observadas em ST, e eventualmente também avaliação do Processamento Auditivo Central e P300, devido aos déficits neurocognitivos e disfunção audiotórioespacial presentes nesta síndrome.

CONCLUSÃO

A presença de alterações auditivas em pacientes com ST avaliadas através de Emissões Otoacústicas foi elevada nesta população. Foram significativamente mais elevadas do que a população controle, e estiveram mais elevadas do que as presentes em audiometria.

Queixas de hipoacusia subjetiva não foram tão frequentes, demonstrando a necessidade de triagem objetiva destas pacientes.

A influência da presença de alterações como hipotireoidismo, uso de hormônio de crescimento associado a oxandrolona e estrógenos na audição desta população devera ser melhor avaliada no futuro.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO MF. Emissões otoacústicas. In: FIGUEIREDO, M. S. **Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA**. São José dos Campos: Pulso, 2003. p.35-83.
- BARRENAS ML, NYLEN O, HANSON C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. **Hear Res** v.138, n.1-2, p.163-170, 1999.
- BARRENAS ML, LANDIN-WILHEMSEN K, HANSON C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. **Hear Res** v.144, n.1-2, p.21-28, 2000.
- BARRETO MVP. **Perfil auditivo em indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH)**. Tese (doutorado) – Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, 2013.
- BAUER, ILB. **Consequências da perda auditiva leve versus diagnóstico precoce**. Tese (Especialização em Audiologia Clínica) – Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica e Audiologia Clínica (CEFAC), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 1999.
- BECKMAN A, CONWAY GS, CADGE B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. **Int J Audiol** v.43, n.9, p.533-544, 2004.
- BERGAMASCHI R, BERGONZONI C, MAZZANTI L, SCARANO E, MENCARELLI, MESSINA F, et al. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. **J Endocrinol** v.31, n.9, p.779-783, 2008.
- BONDY CA for The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and womens with Turner Syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. **J Clin Endocrinol Metabol** v.92, n.1, p.10-25, 2007.
- STEPHURE DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab** v.90, n.6, p.3360 – 3366, 2005.
- CHAN KC, WANG PC, WU CM, HO WL, LO FS. Otologic and audiologic features of ethnic Chinese patients with Turner syndrome in Taiwan. **J Formos Med Assoc** v.111, n.2, p.94-100, 2012.
- CUTLER GB JR, ROSS JL. Estrogen therapy in Turner's syndrome. **Acta Paediatr Jpn** v.34, n.2, p.195-202; discussion p.202-205, 1992.
- DAVENPORT ML. Approach to the Patient with Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** v.95, n.4, p.1487-1495, 2010a.

DAVENPORT ML, ROUSH J, LIU C, ZAGAR AJ, EUGSTER E, TRAVERS S, FECHNER PY, QUIGLEY CA. Growth Hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in Infants and Toddlers with Turner Syndrome. **Horm Res Paediatr** v.74, n.1, p.23-32, 2010b.

DHOOGHE IJM, DE VEL E, VERHOYE C, LEMMERLING M, VINCK B. Otologic disease in Turner Syndrome. **Otol Neurotol** v.26, n.2, p.145-150, 2005.

FALAGAS ME, MOURTZOUKOU EG, VARDAKAS KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. **Respir Med** v.101, n.9, p.1845-1863, 2007.

FERREIRA JR CA, GUIMARAES RES, BECKER HMG, GONCALVES TML, LIRA E SILVA CD, CROSARA PFTB, MORAIS MPA. Avaliação metabólica do paciente com labirintopatia. **Int Arch Otorhinolaringol** v.4, n.1, p.28-32, 2000.

FIGUEIREDO LCMS, LIMA MAMT, VAISMAN M. Alterações na audiometria de tronco encefálico em mulheres adultas com hipotireoidismo subclínico. **Rev Bras Otorrinolaringol** v.69, n.4, p.542-547, 2003.

FISH JH, SCHWENTNER I, SCHMUTZHARD J, ABRAHAM I, CIORBA A, MARTINI A, SERGI C, SCHROTT-FISCHER A, GLUECKERT R. Morphology studies of the human fetal cochlea in Turner Syndrome. **Ear Hear** v.30, n.1, p.143-146, 2009.

FRIAS JL, DAVENPORT ML, the Committee on Genetics, and the Section on Endocrinology. Health Supervision for Children With Turner Syndrome. **Pediatrics** v.111, n.3, p.692-702, 2003.

GAWRON W, WIKIERA B, ROSTKOWSKA-NADOLSKA B, ORENDORZ-FRACZKOWSKA K, NOCZYNSKA A. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** v.72, n.5, p.575-579, 2008.

GRASEL SS, GUEDES MC, ALMEIDA ER, BECK RMO. Imitancia acústica e Imitanciometria. In: LOPES FILHO OC, CAMPOS CAH. **Tratado de Otorrinolaringologia**, volume I: fundamentos. 2ª Ed. São Paulo: Rocca, 2011. p.412-430.

GRAVHOLT, CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. **Eur J Endocrinol** v.151, n.6, p.657-687, 2004.

GRIZ SMS, MENEZES DC, MENEZES PL. Audiometria tonal e logaudiometria. In: LOPES FILHO OC, CAMPOS CAH. **Tratado de Otorrinolaringologia**, volume I: fundamentos. 2ª Ed. São Paulo: Rocca, 2011. p.389-411.

GÜNGÖR N, BÖKE B, BELGIN E, TUNÇBILEK E. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. **Eur J Pediatr** v.159, n.10, p.740-744, 2000.

HALL JE, RICHTER GT, CHOO DI. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** v.73, n.1, p.57-65, 2009.

HAMELIN CE, ANGLIN G, QUIGLEY CA, DEAL CL. Genomic Imprinting in Turner syndrome: effects on Response to Growth Hormone and on risk of Sensorineural Hearing Loss. **J Clin Endocrinol Metab** v.91, n.8, p.3002-3010, 2006.

HAN TS, CADGE B, CONWAY GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf.)** v.65, n.5, p.643-647, 2006.

HEDERSTIERNA C, HULTCRANTZ M, ROSENHALL U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. **Hear Res** v.252, n.1-2, p.3-8, 2009a.

HEDERSTIERNA C, HULTCRANTZ M, ROSENHALL U. A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. **Acta Otolaryngol** v.129, n.12, p.1434-1441, 2009b.

HULTCRANTZ M, SYLVÉN L, BORG E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. **Hear Res** v.76, n.1-2, p.127-132, 1994.

HULTCRANTZ M, SYLVÉN L. Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. **Hear Res** v.103, n.1-2, p.69-74, 1997.

HULTCRANTZ M, STENBERG AE, FRANSSON A, CANLON B. Characterization of hearing in an X,0 'Turner mouse'. **Hear Res** v.143, n.1-2, p.182-188, 2000.

HULTCRANTZ M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. **Acta Otolaryngol** v.123, n.2, p.253-257, 2003.

KHEDR EM, EL TOONY LF, TARKHAN MN, ABDELLA G. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. **Neuropsychobiology** v.41, n.2, p.88-94, 2000.

KING KA, MAKISHIMA T, ZALEWSKI CK, BAKALOV VK, GRIFFITH AJ, BONDY CA, et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. **Ear Hear** v.28, n.6, p.831-841, 2007.

LEHEUP BP, PERRIN P, PERRIN C, PIERSON M. Otologic signs and early diagnosis of Turner syndrome. Reevaluation of 30 cases. **J Genet Hum** v.36, n.4, p.315-321, 1988.

LIM DB, GAULT EJ, KUBBA H, MORRISSEY MS, WYNNE DM, DONALDSON MD. Cholesteatoma has a high prevalence in Turner syndrome, highlighting the need for earlier diagnosis and the potential benefits of otoscopy training for paediatricians. **Acta Paediatr** V.103, n.7, p.e282-287, 2014.

MAKISHIMA T, KING K, BREWER CC, ZALEWSKI CK, BUTMAN J, BAKALOV VK, et al. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** v.73, n.11, p.1564-1567, 2009.

MANDELLI SA, ABRAMIDES DVM. Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na Síndrome de Turner: estudo bibliográfico. **Rev CEFAC** v.14, n.1, p.146-155, 2012.

MORIMOTO N, TANAKA T, TAIJI H, HORIKAWA R, NAIKI Y, MORIMOTO Y, KAWASHIRO N. Hearing loss in Turner Syndrome. **J Pediatr** v.149, p.697-701, 2006.

MUNOZ, MB. Curitiba: UFPR, 2012. **Avaliação auditiva em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito**. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2012.

MUNOZ MB, DASSIE-LEITE AP, DE LACERDA L, MARQUES-PEREIRA R, HAMERSCHMIDT R, NESI-FRANÇA S. **Horm Res Paediatr** v.78, suppl2, p.70, 2012.

NOLAN LS, MAIER H, HERMANS-BORGMEYER I, GIROTTO G, ECOB R, PIRASTU N, CADGE BA, HUBNER C, GASPARINI P, STRACHAN DP, DAVIS A, DAWSON SJ. Estrogen-related receptor gamma and hearing function: evidence of a role in humans and mice. **Neurobiology of Aging** v.34, p.2077.e1-2077.e9, 2013.

OLIVEIRA, CS. **Achados audiológicos em pacientes com síndrome de Turner e seus principais fatores associados**. Dissertação (mestrado) - Instituto de Ciências da Saúde, programa de Pós-Graduação em Processos interativos de órgãos e sistemas, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia. 2010.

OLIVEIRA CS, RIBEIRO FM, LAGO R, ALVES C. Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. **Am J Audiol** v.22, n.2, p.226-232, 2013.

OSTBERG JE, BECKMAN A, CADGE B, CONWAY GS. Oestrogen deficiency and Growth hormone treatment in Childhood are not associated with Hearing in Adults with Turner Syndrome. **Horm Res** v.62, n.4, p.182-186, 2004.

PARKIN M, WALKER P. Hearing loss in Turner syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** v.73, n.2, p.243-247, 2009.

PEN MG, MANGABEIRA-ALBERNAZ PL. Lista de monossílabos para discriminação vocal. In: MANGABEIRA-ALBERNAZ PL, GANANÇA MM. **Surdez neuro-sensorial**. São Paulo: Moderna; 1976. p.20.

QUIGLEY CA, CROWE BJ, ANGLIN G, CHIPMAN JJ, THE US TURNER STUDY GROUP. Growth hormone and low dose strogen in Turner Syndrome: results of a United States multi-center Trial to near-final height. **J Clin Endocrinol Metab** v.87, n.5, p.2003-2041, 2002.

QUIGLEY CA, WAN X, GARG S, KOWAL K, CUTLER JR GB, ROSS JL. Effects of Low-Dose Estrogen Replacement During Childhood on Pubertal Development and Gonadotropin Concentrations in Patients With Turner Syndrome: results of a Randomized, Double-blind, Placbo-Controlled Clinical Trial. **J Clin Endocrinol Metab** v.99, n.9, p.E1754-1764, 2014.

RANKE MB, SAENGER P. Turner's syndrome. **Lancet** v.358, n.9278, p.309-314, 2001.

ROUSH J, DAVENPORT ML, CARLSON-SMITH C. Early-onset Sensorineural hearing loss in a child with Turner Syndrome. **J Am Acad Audiol** v.11, n.8, p.446-453, 2000.

SAENGER P, ALBERTSSON WIKLAND K, CONWAY GS, DAVENPORT M, GRAVHOLT CH, HINTZ R, HOVATTA O, HULTCRANTZ M, LANDIN-WILHELMSSEN K, LIN A, LIPPE B, PASQUINO AM, RANKE MB, ROSENFELD R, SILBERBACH M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** v.86, n.7, p.3061-3069, 2001.

SAENGER P, NUSSBAUM H, LIPPE B. Ophthalmological and otological problems in Turner Syndrome. **International Congress Series** v.1298, p.49-57, 2006.

SANTOS KTP, DIAS NH, MAZETO GMFS, CARVALHO LR, LAPATE RL, MARTINS RHG. Avaliação audiológica em pacientes portadores de hipotireoidismo. **Braz J Otorrinolaryngol** v.76, n.4, p.478-484, 2010.

SCULERATI N, LEDESMA-MEDINA J, FINEGOLD DN, STOOL SE. Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** v.116, n.6, p.704-707, 1990.

SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTON CM, LIM JW, OSTER H. Hearing loss in Turner Syndrome. **Laryngoscope** v.106, n.8, p.992-997, 1996.

SERRA A, COCUZZA S, CARUSO E, MANCUSO M, LA MANTIA I. Audiological range in Turner's syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** v.67, n.8, p.841-845, 2003.

SHARASHENIDZE N, SCHACHT J, KEVANISHVILI Z. Age-related hearing loss: gender differences. **Georgian Med News** v.144, p.14-18, 2007.

STENBERG AE, NYLEN O, WINDH M, HULTCRANTZ M. Otological problems in children with Turner's Syndrome. **Hear Res** v.124, n.1-2, p.85-90, 1998.

SYBERT VP, MCCAULEY E. Turner's syndrome. **N Engl J Med** v.351, p.1227-1238, 2004.

TROLLE C, HJERRILD B, CLEEMANN L, MORTENSEN KH, GRAVHOLT CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. **Endocrine** v.41, n.2, p.200-219, 2012.

TURNER HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology** v.23, p.566-574, 1938.

VASCONCELOS RM, SERRA LSM, ARAGÃO VMF. Emissões otoacústicas evocadas transientes e por produto de distorção em escolares. **Rev Bras Otorrinolaringol** v.74, n.4, p.503-507, 2008.

VERVER EJ, FRERIKS K, THOMEER HGXM, HUYGEN PLM, PENNINGRS RJE, ALFEN-VAN DER VELDEN AAEM, TIMMERS HJ, OTTEN BJ, CREMERS CWRJ, KUNST HPM. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner Syndrome. **Hear Res** v.27, n.1-2, p.81-88, 2011.

VERVER EJ, FRERIKS K, SAS TC, HUYGEN PL, PENNINGRS RJ, SMEETS DF, HERMUS AR, MENKE LA, WIT JM, OTTEN BJ, VAN ALFEN-VAN DER VELDEN JA, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM, TOPSAKAL V, ADMIRAAL RJ, TIMMERS HJ, KUNST HP. Karyotype-specific ear and hearing problems in young adults with Turner syndrome and the effect of oxandrolone treatment. **Otol Neurotol** v.35, n.9, p.1577-1584, 2014.

VIEIRA ABC, MACEDO LR, GONÇALVES DU. O diagnóstico da perda auditiva na infância. **Pediatria** v.29, n.1, p.43-49, 2007.

WATKIN PM. Otological disease in Turner's syndrome. **J Laryngol Otol** v.103, n.8, p.731-738, 1989.

ZUMA E MAIA FC. Emissões otoacústicas. In: LOPES FILHO OC, CAMPOS CAH. **Tratado de Otorrinolaringologia**, volume I: fundamentos. 2ª Ed. São Paulo: Rocca, 2011. p.431-440.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Dra Bettina Carvalho, pesquisadora da Universidade Federal do Paraná, estou convidando você, paciente do ambulatório de Síndrome de Turner do HC-UFPR, a participar de um estudo intitulado **“Avaliação Auditiva em Crianças e Adolescentes com Síndrome de Turner”**. Pesquisa de extrema importância em pacientes com esta Síndrome, devido a alta incidência de alterações auditivas nesta população.

- a) O objetivo desta pesquisa é avaliar a audição das crianças e adolescentes que frequentam o ambulatório de Síndrome de Turner do HC-UFPR.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar dois exames auditivos e preencher um questionário.
- c) Para tanto você deverá comparecer uma vez ao ambulatório de Otorrinolaringologia do HC-UFPR para realização de exames. Os exames serão agendados de preferência em um dia em que você já tenha consulta no HC, caso aconteça em outra circunstância, as despesas com deslocamento serão ressarcidas aos participantes.
- d) Os exames são realizados de rotina e oferecem riscos mínimos aos pacientes, como desconforto pela realização da Imitanciometria. Caso você apresente qualquer alteração em seu exame, você será encaminhado para investigação e tratamento adequados, sem nenhum custo, no ambulatório de Otorrinolaringologia do HC-UFPR.
- e) Os benefícios esperados com essa pesquisa são: diagnosticar precocemente as Perdas Auditivas se existentes e a prevenção de perdas auditivas futuras. Além disso, contribuir para o avanço científico através da pesquisa.
- f) A pesquisadora Bettina Carvalho, médica Otorrinolaringologista do Hospital IPO, formada pela UFPR, responsável por este estudo poderá ser contatada no Hospital IPO, avenida Republica Argentina, fone:3314-1500, email:bettinacarvalho@yahoo.com.br, para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.
- g) A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.
- h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, quais sejam os orientadores do Projeto. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável _____

Orientador _____ Orientado _____

Comitê de ética em Pesquisa em seres humanos do Hospital de Clinicas da UFPR
Rua Gen. Carneiro, 181– Alto da Glória – Curitiba-PR –CEP:80060-900
Bloco Central – Térreo – Hall da Direção
Tel (41)3360- 1041 - e-mail: cep@hc.ufpr.br

- i) As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que problemas como: Perdas auditivas diagnosticadas nos exames realizados durante o estudo serão tratados e acompanhados, sem nenhum custo, no ambulatório de Otorrinolaringologia do HC-UFPR.
- j) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema dos relacionados no item i.

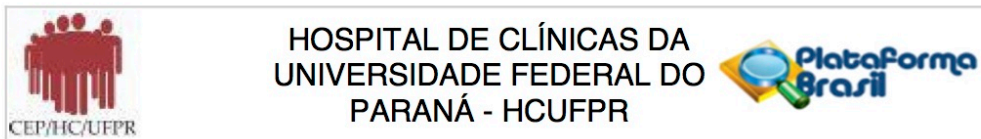
Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do participante de pesquisa ou responsável legal)

Local e data

Assinatura do Pesquisador

Comitê de ética em Pesquisa em seres humanos do Hospital de Clínicas da UFPR
Rua Gen. Carneiro, 181– Alto da Glória – Curitiba-PR –CEP:80060-900
Bloco Central – Térreo – Hall da Direção
Tel (41)3360- 1041 - e-mail: cep@hc.ufpr.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação auditiva em crianças e adolescentes com Síndrome de Turner

Pesquisador: Bettina Carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34310314.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 820.681

Data da Relatoria: 29/09/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto para pesquisa de mestrado ser realizado pela Dra. Bettina Carvalho, orientada pelo Dr. Rogério Hamerschmidt.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a audição das crianças e adolescentes com Síndrome de Turner do ambulatório de Síndrome de Turner do HC/ UFPR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Balanco entre Riscos e Benefícios favorável e adequadamente especificado pela autora.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa embasada teoricamente, com baixo risco para os participantes envolvidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

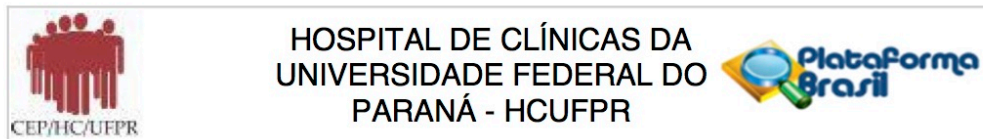
Termos de Apresentação Obrigatória apresentados adequadamente.

Recomendações:

Comentários e considerações deste CEP:

1-Adequações ainda são necessárias quanto ao "Ressarcimento dos Participantes", uma vez que, a partir da leitura do projeto compreende-se que o deslocamento dos participantes ao HC/UFPR NÃO é uma rotina e portanto virão ao ambulatório HC apenas para realizar os exames necessários

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 820.681

para pesquisa. Nesses casos, segundo a Resolução No. 466/2012, deve-se prever ressarcimento dos custos com deslocamento para todos os participantes.

Essa informação deve constar tanto no projeto de pesquisa quanto no TCLE.

2-Quanto ao TCLE ainda sugere-se:

Rever formatação, os dados do CEP deve estar sempre no final de cada uma das folhas do TCLE.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recurso analisado e considerado adequado, o pesquisador deve atender as recomendações acima para início do projeto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

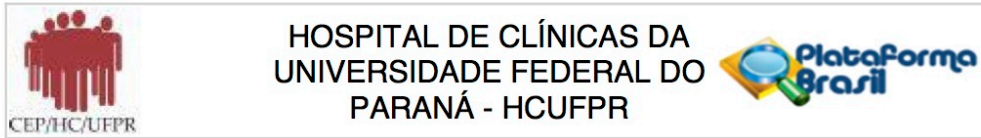
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 820.681

CURITIBA, 06 de Outubro de 2014

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

APÊNDICES

PROTOCOLO DE ENTREVISTA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UFPR

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA – UEP

NOME: _____

DATA

DE NASC. ____/____/____ SEXO () F () M

PAIS: _____

CONTATO: _____

DATA DO ATENDIMENTO: ____/____/____.

1. Possui queixa auditiva e/ou vestibular?

() SIM () NÃO

2. Série na escola:

3. Queixa escolar?

() SIM () NÃO

4. Repetência escolar?

() SIM () NÃO

5. Fez ou faz tratamento fonoaudiológico?

() SIM () NÃO

6. Já fez audiometria?

() SIM () NÃO

7. Possui alguma queixa respiratória ou algum diagnóstico de doença respiratória?

() SIM () NÃO

8. Medicamentos em uso: _____

9. Outros:

PRODUÇÃO ACADÊMICA

Artigos publicados em periódicos:

WIEMES GRM, HAMERSCHMIDT, R, MOREIRA, ATR, DE FRAGA, R, TENÓRIO, SB, CARVALHO, B. Auditory Nerve Recovery Function in Cochlear Implant Surgery with Local Anesthesia and Sedation versus General Anesthesia. **Audiology & Neuro-Otology** v. 21, p. 150-157, 2016.

Short term audiological results of diode laser in comparison with manual perforation in Stapes Surgery.

Aprovado International Archives of Otorhinolaryngology.

Anthropometric study of the Caucasian nose in the city of Curitiba: importance of population evaluation.

Aprovado Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.

Capítulos de livros:

BALLIN AC, CARVALHO B, FRANCA K. Scars and stress. In: FRANCA K, JAFFERANY M. **Stress and Skin disorders**: Basic and Clinical Aspects. Springer, 2017. p.75-85.

Trabalhos apresentados em congressos:

WIEMES GRM, HAMERSCHMIDT R, CARVALHO, B. Função de recuperação do nervo auditivo na cirurgia de implante coclear com anestesia local e sedação: comparação com anestesia geral. 45º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial, Fortaleza, CE, 2015.

BALLIN AC, DOLCI JEL, CARVALHO B, BECKER R, BERGER CAS, SOARES C, PAZINATO R, MOCELLIN M. Estudo antropométrico do nariz caucasiano na cidade de Curitiba: importância da avaliação populacional. 45º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial, Fortaleza, CE, 2015.

CARVALHO B, GASPERIN AC, LIMA R. Tratamento de colabamento do canal auditivo através de um dilatador de conduto: estudo piloto. 45º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial, Fortaleza, CE, 2015.

CARVALHO B, PORTMANN D. Manejo da vertigem no primeiro mês de pós-operatório na otosclerose. 45º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial, Fortaleza, CE, 2015.

CARVALHO B, FERREIRA FC, GASPERIN AC, HAMERSCHMIDT R, SCHARAM L. VEMP em pacientes com diferentes patologias otoneurológicas. 45º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial, Fortaleza, CE, 2015.

SANTOS VM, HAMERSCHMIDT R, CARVALHO B, WIEMES, GRM, RICHTER N, MOCELLIN M. Avaliação de padrões de uso de estéreos pessoais em uma população adolescente na cidade de Curitiba - Pr e possíveis consequências. I Combined Meeting, SP, SP, 2016.

CARVALHO B, SAAB SS, HAMERSCHMIDT R, CARMO C. Resultados audiométricos a curto prazo do laser de diodo em comparação com a perfuração manual na cirurgia do estribo. I Combined Meeting, SP, SP, 2016.

CARVALHO B, SANTOS VM, WIEMES GRM, HAMERSCHMIDT R, REZENDE L, WIEMES NRM. Evaluation of personal stereo players use in an adolescent population and its audiological consequences. Congresso Mundial de Otorrinolaringologia, IFOS Paris, França, 2017.

CARVALHO B, SANTOS VM, WIEMES GRM, HAMERSCHMIDT R. Audiologic evaluation in Turner Syndrome. Congresso Mundial de Otorrinolaringologia, IFOS Paris, França, 2017.

Produção artística:

Turma do Implante Coclear vol. 3, 2015.

Turma do Implante Coclear vol. 4, 2016.

Turma do Implante Coclear vol. 5, 2016.

Turma do Implante Coclear vol. 6, 2017.

ARTIGO

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma das síndromes genéticas mais comuns afetando cerca de 1:2.000 meninas nascidas vivas¹ e foi descrita por Henry Turner em 1938 como uma tríade que envolvia infantilismo, pescoço alado e cúbito valgo².

Segundo Gravholt¹ não há critérios clínicos universais para o diagnóstico da ST, mas a maior parte dos autores concorda que as principais características são retardo de crescimento com diminuição da altura final com ou sem outras alterações, e insuficiência gonadal (exceto em casos raros). O diagnóstico é feito através de um cariótipo com ausência completa ou parcial de um cromossomo sexual, sendo que mosaicismos de duas ou mais linhas celulares pode estar presente.

Quando Henry Turner descreveu a síndrome, problemas otológicos e auditivos não foram relatados.^{2,3} Os primeiros relatos de doenças da Orelha Média e sua associação com PA em ST não começaram até a década de 60^{4,5}.

Observa-se que as pacientes com ST têm audição normal ao nascimento, evoluindo com PA apenas posteriormente⁶ e trata-se de uma PA importante, pois foi ranqueada como o quarto entre os problemas mais sérios associados a ST pelas próprias pacientes⁷.

Embora existam vários trabalhos sobre a PA em ST na literatura desde então, a prevalência de PA reportada nestes estudos não é possível de ser comparada, devido a diferentes definições e frequências no cálculo das médias tonais nas audiometrias terem sido utilizadas⁸. Há também a possibilidade de que a PANS tenha sido superestimada devido a inclusão conjuntamente de pacientes crianças e adultas, e vários vieses de método ou fatores de confusão: estudos retrospectivos, baseados em questionários, viés de recrutamento, diferentes definições de PA, perda de pacientes no acompanhamento e confusão nos resultados devido a inclusão de PA mistas sem separação entre componentes condutivos ou neurosensoriais, e sem a indicação de contribuição das otites médias crônicas para os níveis de condutibilidade óssea^{9,10}.

Mais recentemente os estudos têm utilizado além de audiometrias as Emissões Otoacústicas. Estes estudos que utilizaram EOA ainda são poucos^{8,11,12,13}, porém sua importância se deve à capacidade de avaliação da funcionalidade das células ciliadas externas e delimitar, assim, a localização da PA, mais precisamente

a área coclear afetada. Além disso, como triagem para PA mais precoces que ainda não estejam presentes na audiometria. Por isso, a necessidade de se avaliar crianças e adolescentes que ainda não tenham propensão a iniciar presbiacusia (ou perda auditiva induzida pela idade), pois se sabe que se numa população normal a presbiacusia iniciar-se-ia em torno dos 65 a 70 anos, numa população de pacientes com ST ela iniciar-se-ia já aos 40 anos⁶.

Estes estudos tampouco utilizaram comparação com grupo controle, de mesmo sexo. Na comparação da prevalência geral na população, sem distinção de sexo, gera-se um viés pois sabe-se que no sexo masculino por exemplo é mais frequente a história de PA e Otites Médias Agudas recorrentes)¹⁴.

OBJETIVO

Avaliar a prevalência de alterações auditivas em crianças e adolescentes com Síndrome de Turner do ambulatório da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas/UFPR (Hospital terciário e centro de referência).

MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de estudo observacional, transversal e com coleta de dados prospectiva. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos do HC/UFPR sob CAAE: 34310314.8.0000.0096.

Os critérios de inclusão foram: Idade entre 6 e ≤ 19 anos, com diagnóstico de Síndrome de Turner, acompanhadas no Hospital de Clínicas, assinatura do termo de consentimento. E para os controles a mesma idade e do sexo feminino, provenientes da população geral.

Os exames realizados foram: Audiometria, medidas da imitância acústica, Emissões Otoacústicas transientes (EOAT) e por produto de distorção (EOAPD). As pacientes também responderam a um Questionário sobre queixas otorrinológicas e audiológicas. Todos os exames auditivos e eletrofisiológicos foram realizados pela mesma fonoaudióloga.

Neste estudo, foi utilizado o Audiômetro Clínico BETA MEDICAL®, modelo Beta 6000, e os exames foram aplicados em cabine acústica. A audiometria foi utilizada para definir o tipo de PA e o limiar, considerado normal o limiar < 25 dB.

Na ST os autores descrevem uma PA com queda em frequências médias, porém não há um consenso na literatura em quando considerar esta queda. Portanto, neste estudo foi definida como uma diferença ≥ 15 dB entre frequências médias e as frequências mais altas e mais baixas.

Para as EOA foi utilizado o equipamento analisador de EOA Capella – Madsen®. Foi utilizado o programa padrão do equipamento para o registro das emissões. O critério de normalidade considerado para as EOAT é de reprodutibilidade $\geq 60\%$ e relação sinal/ruído de 6dB presentes em três ou mais faixas de frequências, e para as EOAPD o critério utilizado para detectar a presença para todas as frequências é a relação sinal/ruído ≥ 6 dB. As frequências avaliadas são 1,2,3,4 e 6kHz.

RESULTADOS

Foram avaliadas 13 pacientes (26 orelhas) com ST e seis pacientes (12 orelhas) controles do sexo feminino, com idades entre 6 e ≤ 19 anos.

Os resultados das pacientes com ST estão representados na Tabela 1.

TABELA 1. RESULTADOS DAS PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER. (n=26) (CURITIBA, 2017)

N.	IDADE (ANOS)	CARIÓTIPO	EOA T	EOA PD					AUDIOMETRIA
				1	2	3	4	6	
1	6	45X,0	A	A	A	A	A	A	normal
2	6	45X,0	A	A	A	A	A	A	normal
3	11	45X,0	A	A	P	P	P	A	normal
4	11	45X,0	A	P	P	P	P	P	normal
5	16	45X,0	A	A	P	P	A	A	PANS 6,8 kHz leve
6	16	45X,0	A	A	P	P	P	A	normal
7	15	45X,0	P	P	P	P	P	A	normal
8	15	45X,0	A	A	P	P	A	A	PA condutiva leve, curva As
9	14	45X,0	A	A	A	A	A	A	PA condutiva leve, não vedou
10	14	45X,0	A	A	P	A	A	A	PA condutiva leve, curva As
11	13	45X,0	P	P	P	P	P	A	normal
12	13	45X,0	P	P	P	P	P	A	normal
13	9	45X,0	A	A	A	P	P	A	PANS moderada
14	9	45X,0	A	A	A	P	P	A	PANS moderada
15	12	46X,(x)q10	A	A	A	A	A	A	PA condutiva moderada, As
16	12	46X,(x)q10	A	P	P	P	A	A	PA condutiva 500 Hz leve, As
17	15	45X/46XX	P	P	P	A	P	A	normal
18	15	45X/46XX	P	P	P	P	P	P	normal
19	9	45X,0	P	P	P	P	P	P	PA condutiva leve, curva C
20	9	45X,0	P	P	P	P	P	P	PA condutiva leve, curva B
21	16	45X,0	P	P	P	P	P	P	normal
22	16	45X,0	A	P	P	P	P	A	normal
23	19	45X/46XX	P	P	P	P	P	P	normal
24	19	45X/46XX	P	P	P	P	P	P	normal
25	18	45X,0	A	A	A	A	A	A	PA mista moderada, curva C
26	18	45X,0	A	A	A	A	A	A	PA mista moderada, curva C

FONTE: o autor (2017)

Nota: EOAT= Emissões Otoacústicas Transientes, EOAPD= Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção, A= ausente, P=presente

Quanto a audiometria, as pacientes com ST apresentaram resultado normal em 14 orelhas (53,8%) e alteradas em 12 orelhas (46,2%), sendo PA condutivas em sete, PANS em três, e mistas em duas. E quanto ao grau da PA: leve em sete

orelhas (seis condutivas e uma NS), e moderada em cinco orelhas (duas mistas, uma condutiva, duas NS). Não observamos nenhuma paciente com PA severa ou profunda. E as imitanciometrias foram alteradas em quatro orelhas (curva do tipo C e B), as demais estiveram dentro do normal (curva tipo A ou As).

Os resultados das EOA estão demonstrados nas tabelas 2,3,4 e 5. Observou-se maior frequência de ausência de EOAT entre os casos, com nível de significância limítrofe (Tabela 2).

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE PRESENÇA E AUSÊNCIA DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES POR ORELHAS (n=38) (CURITIBA, 2017)

EOAT	Casos (n=26)	Controles (n=12)
Presença	10 (38,5%)	9 (75%)
Ausência	16 (61,5%)	3 (25%)
Total	26 (100%)	12 (100%)

FONTE: o autor (2017)

NOTA: EOAT= Emissões Otoacústicas Transientes

Teste exato de Fisher: $p=0,07$

Na avaliação global das alterações em EOAPD não houve diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles ($p=0,71$) (Tabela 3).

TABELA 3. DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO ALTERADOS EM PELO MENOS UMA DAS FREQUÊNCIAS AVALIADAS (n=38) (CURITIBA, 2017)

EOAPD	Casos (n=26)	Controles (n=12)
Normal	7 (26,9%)	4 (33,3%)
Alterado	19 (73,1%)	8 (66,7%)
Total	26 (100%)	12 (100%)

FONTE: o autor (2017)

NOTA: EOAPD= Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção

Teste exato de Fisher: $p=0,71$

Na distribuição com discriminação entre as frequências avaliadas na EOAPD houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). As pacientes com ST apresentaram exames alterados em várias frequências ao mesmo tempo, enquanto que as pacientes do grupo controle, quando foi alterado, o exame apenas mostrou ausência em 6 kHz, o que pode corresponder por vezes a uma limitação do teste para frequências agudas (Tabela 4).

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO ALTERADOS PARA CADA FREQUÊNCIA AVALIADA (n=190) (CURITIBA, 2017)

EOAPD (kHz)	Casos (n=130)	Controles (n=60)
1	13 (50%)	0 (0%)
2	8 (30,8%)	0
3	8 (30,8%)	0
4	10 (38,5%)	0
6	19 (73,1%)	8 (66,7%)
Total de frequências alteradas	58	8

FONTE: o autor (2017)

NOTA: EOAPD= Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção

Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates: $p<0,001$

Na avaliação conjunta entre os dois exames, observa-se que as pacientes com ST apresentaram mais falhas em ambos os testes concomitantemente ($p < 0,001$) (Tabela 5).

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO CONCOMITÂNCIA DAS ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES E POR PRODUTO DE DISTORÇÃO. (n=38) (CURITIBA 2017)

Resultados EOA	Casos (n=26)	Controles (n=12)
Falha nos 2 testes	15 (57,7%)	1 (8,3%)
Falha em apenas 1 teste	5 (19,2%)	9 (75%)
Ambos os testes normais	6 (23,1%)	2 (16,7%)
Total	26 (100%)	12 (100%)

FONTE: o autor (2017)

Teste Qui-quadrado de Pearson: $p < 0,001$

Os resultados podem ser resumidos de acordo com a Tabela 6.

TABELA 6. RESULTADOS PARA TODOS OS EXAMES

Exames	Áudio	EOAT	EOATPD	EOAT+EOAPD
Exames alterados por orelhas	12 (46,2%)	16 (61,5%)	19 (73,1%)	15 (57,7%)

FONTE: o autor (2017)

DISCUSSÃO

A avaliação auditiva inclui testes audiológicos subjetivos e objetivos. Os testes subjetivos são menos precisos, pois dependem da resposta do paciente, o que pode interferir no resultado, que pode ser influenciado pelo interesse, cognição e participação da criança, o que exige habilidade, experiência e paciência do examinador. Nestes testes estão incluídas a audiometria tonal e vocal. Já os testes audiológicos objetivos são mais precisos e compreendem a medida de imitância acústica, a avaliação das emissões otoacústicas e os potenciais auditivos evocados. A imitancimetria, no entanto, não avalia limiares auditivos.

A avaliação das Emissões Otoacústicas (EOA) busca, primordialmente, avaliar se a cóclea apresenta função normal. O exame é indolor, não invasivo, rápido, de baixo custo e tem elevada sensibilidade. Um resultado normal indica integridade da fisiologia coclear para o nível de audição social normal, que é de até 25 dB.¹⁵

As EOA podem ser utilizadas para monitoramento da função auditiva, principalmente em pacientes com risco de perda de audição, permitindo assim que as lesões sejam identificadas antes que haja alterações nos limiares auditivos (triagem auditiva).¹⁶

Com relação a ST poucos estudos avaliaram a audição através das EOA.

Nos estudos com audiometria a porcentagem de PA ficou entre 0 a 47% para condutivas, 3 a 28% para mistas e 10 a 82% para PANS em frequências médias e 9 a 83% para PANS em frequências agudas. Estas porcentagens são altamente variáveis devido aos problemas já descritos com relação aos métodos dos estudos existentes.¹⁰ Procura-se com os estudos mais recentes, através de testes objetivos (EOA) uniformizar as informações com relação a PA em ST.

Serra *et al.*¹¹ avaliaram 21 pacientes com média de idade de 15 anos através de EOAT. Observaram ausência de resposta em 71,4% (15 pacientes, 28 orelhas). Estas alterações foram correspondentes àquelas encontradas nas audiometrias.

Morimoto *et al.*¹² avaliaram 33 pacientes, com idades entre oito e 40 anos, através de EOAT e EOAPD. As EOAT estavam ausentes em 16 casos (28 orelhas – 42,4%) e as EOAPD em 20 casos (31 orelhas – 47,0%). Os autores não especificaram em quais frequências as EOAPD foram ausentes, relataram apenas que as EOA ausentes foram nos casos com PANS em frequências agudas e nas PA condutivas. As alterações audiométricas foram presentes em 51,5% dos casos.

Gawron *et al.*¹³ avaliaram 51 pacientes com média de idade de 14,3 anos. Observaram resultados audiométricos alterados em 36,3% das orelhas, enquanto que os resultados alterados nas EOAPD foram presentes em 41,4% das orelhas, refletindo PA com localização coclear não aparente clinicamente. Descreveram os resultados das EOA, no entanto, como quase completamente correspondentes aos achados das audiometria.

Hederstierna *et al.*⁸ avaliaram 30 pacientes com média de idade de 52,2 anos por meio de EOA Transientes, Audiometria e PEATE, e seus achados sugerem uma origem coclear da PANS que comumente afeta a ST. Os autores procuraram avaliar apenas pacientes ST que supostamente não teriam se beneficiado de reposição de estrógenos na puberdade, portanto considerando-se que a reposição de estrógenos afeta a audição, talvez estes resultados fossem diferentes em uma população que fez reposição de estrógenos. Também escolheram apenas pacientes com PA leve a moderada, não representando assim toda a população de pacientes com ST.

Em questão de triagem os achados das EOA são mais relevantes quando a PA ainda não está presente na audiometria, em pacientes ainda sem queixa subjetiva.

Dessa forma, os presentes achados de ausência de resposta em audiometria normal são mais importantes. Assim, como a ausência de resposta mais prevalente

em frequências médias 1, 2, 3, 4kHz. A ausência de resposta em 6kHz foi semelhante aos achados nos pacientes controles, o que poderia corresponder a uma dificuldade de obter respostas em 6kHz do tipo de aparelho ou metodologia, ou ainda alterações dos condutos auditivos ou ruído ambiental. Porém estes resultados correspondem às alterações encontradas nas porções basais da cóclea, responsáveis pelas frequências médias. E já presentes desde a infância e adolescência.

Além disso, quando se observa os resultados concomitantes dos dois testes, EOA T e PD, ou seja, quando os testes tiveram alteração conjuntamente, há uma diferença significativa: 57,7% dos exames alterados em ST e apenas 8,3% na população controle. E esta diferença foi maior do que a encontrada na audiometria isolada ou nas EOA isoladas com relação ao controles (Tabela 5).

Considerando as queixas relatadas pelas pacientes ou pelos responsáveis no questionário, apenas 38,5% das pacientes (5/13) apresentaram queixa auditiva. Ou seja, não se pode confiar apenas nas queixas subjetivas destas pacientes, deve ser feita uma triagem de rotina.

Neste caso fica difícil a comparação com a literatura pois os trabalhos anteriores não avaliaram ambos os testes, EOAT e EOAPD, ou a mesma faixa etária.

No futuro, estudos mais focados em avaliação das PA presentes na EOA antes da audiometria e em pacientes mais jovens seriam mais recomendados, investigando possíveis causas das perdas auditivas e procurando assim a sua prevenção.

CONCLUSÃO

A presença de alterações auditivas em pacientes com ST avaliadas através de EOA foi elevada nesta população. Foram significativamente mais elevadas do que a população controle, e estiveram mais elevadas do que as presentes em audiometria.

Queixas de hipoacusia subjetiva não foram tão frequentes, mostrando a necessidade de triagem objetiva destas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. GRAVHOLT, CH. **Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome.** European Journal of Endocrinology 2004;151:657-87.
2. TURNER HH. **A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus.** Endocrinology 1938;23:566-74.

3. HULTCRANTZ M, STENBERG AE, FRANSSON A, CANLON B. **Characterization of hearing in an X,0 'Turner mouse'**. Hearing Research 2000;143:182-8.
4. SZPUNAR J, RYBAK M. **Middle ear disease in Turner's syndrome**. Arch Otolaryngol 1968;87(1):34-40.
5. ANDERSON H, FILIPSSON R, FLUUR E, KOCH B, LINDSTEN J, WEDENBERG E. **Hearing impairment in Turner's syndrome**. Acta Otolaryngol. 1969:Suppl 247:1-26.
6. STENBERG AE, NYLEN O, WINDH M, HULTCRANTZ M. **Otological problems in children with Turner's Syndrome**. Hearing Research 1998;124:85-90.
7. HULTCRANTZ M. **Ear and hearing problems in Turner's syndrome**. Acta Otolaryngol 2003;123:253-7.
8. HEDERSTIERNA C, HULTCRANTZ M, ROSENHALL U. **Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome**. Hear Res 2009;252:3-8.
9. PARKIN M, WALKER P. **Hearing loss in Turner syndrome**. Int J Pediatr otorhinolaryngol. 2009;73(2):243-7.
10. DHOOGHE IJM, DE VEL E, VERHOYE C, LEMMERLING M, VINCK B. **Otologic disease in Turner Syndrome**. Otol Neurotol 2005;26:145-50.
11. SERRA A, COCUZZA S, CARUSO E, MANCUSO M, LA MANTIA I. **Audiological range in Turner's syndrome**. Int J Pediatr otorhinolaryngol. 2003;67:841-5.
12. MORIMOTO N, TANAKA T, TAIJI H, HORIKAWA R, NAIKI Y, MORIMOTO Y, KAWASHIRO N. **Hearing loss in Turner Syndrome**. J Pediatr 2006;149:697-701.
13. GAWRON W, WIKIERA B, ROSTKOWSKA-NADOLSKA B, ORENDORZ-FRACZKOWSKA K, NOCZYNSKA A. **Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome**. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(5):575-9.
14. FALAGAS ME, MOURTZOUKOU EG, VARDAKAS KZ. **Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections**. Res Med 2007;101:1845-63.
15. VIEIRA ABC, MACEDO LR, GONCALCES DU. **O diagnóstico da perda auditiva na infância**. Pediatría 2007;29(1):43-9.
16. 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.