



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ALESSANDRA TEIXEIRA BEZERRA DE MENDONÇA**

**ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

**FORTALEZA**

**2017**

**ALESSANDRA TEIXEIRA BEZERRA DE MENDONÇA**

**ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Elizabeth de Francesco Daher.

Coorientador: Prof. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

**M494a** Mendonça, Alessandra Teixeira Bezerra de.  
Achados audiológicos em pacientes com síndrome de Turner / Alessandra Teixeira  
Bezerra de Mendonça. – 2017.  
78 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.  
Orientação: Profa. Dra. Elizabeth de Francesco Daher.  
Coorientação: Profa. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele.

1. Perda auditiva. 2. Síndrome de Turner. 3. Hormônio de Crescimento. I. Título.

CDD 610

---

**ALESSANDRA TEIXEIRA BEZERRA DE MENDONÇA**

**ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Elizabeth de Francesco Daher (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Sebastião Diógenes Pinheiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Marcos Rabelo de Freitas  
Universidade Federal do Ceará(UFC)

Aos meus pais, William e Ursulina, maiores incentivadores.  
Ao meu esposo, Aldeilmo Filho, e filhas, Aléxia e Andrezza, todo meu amor.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por tudo.

Aos meus pais e irmãs, grandes incentivadores dessa conquista.

Ao meu esposo e filhas, meu porto seguro.

Às Professoras Dra. Elizabeth de Francesco Daher e Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele, pela preciosa orientação, disponibilidade e contribuições imprescindíveis para a concretização deste trabalho.

Aos professores participantes da banca de qualificação Dr. Sebastião Diógenes Pinheiro, Dr. Manoel Ricardo Alves Martins, Dr. Marcos Rabelo de Freitas, pelas valiosas colaborações e sugestões.

À Dra. Viviane Carvalho da Silva, pela valiosa contribuição e incentivo.

À Antônio Brazil Viana Júnior, pela colaboração na análise estatística dos dados.

Às amigas e audiologistas Maria do Socorro Távora Soares, Talita Rodrigues Parente, Renata Vitorino Belchior Bezerra, Maria Elisa Picanço e Juliana Ferreira Mota que com carinho e amizade me auxiliaram e incentivaram na realização deste trabalho.

À aluna Kríssia Braga Diniz pela valiosa colaboração no estudo.

Aos residentes e funcionários dos ambulatórios de otorrinolaringologia e endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio –UFC, pela colaboração prestada.

Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Às pacientes, pela disposição e confiança, pois sem elas não conseguiria desenvolver essa pesquisa.

Aos familiares pelo incentivo nessa caminhada.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

É do buscar e não do achar  
que nasce o que eu  
não conhecia  
Clarice Lispector

## RESUMO

**Introdução.** Portadoras da síndrome de Turner (ST) podem apresentar perda auditiva (PA) precoce com prejuízo no convívio social e na qualidade de vida. A prevalência das alterações audiológicas em portadoras da ST têm sido descritas em diferentes países, no entanto os dados em nosso meio ainda são pouco conhecidos. A perda auditiva condutiva está relacionada a infecções recorrentes, mas os mecanismos envolvidos com a perda auditiva sensorineural (PASN) ainda não foram completamente esclarecidos. **Objetivo.** Descrever o perfil audiológico de pacientes com ST, determinar a prevalência, tipo e grau de PA, e correlacionar os achados com idade, cariótipo, componentes da síndrome metabólica e terapia com hormônio de crescimento (GH) / estrógeno (E). **Metodologia.** Estudo observacional, transversal que avaliou 43 pacientes com idade média de  $24,2 \pm 10,9$  (variação: 4,7 a 60,9 anos) com diagnóstico de ST confirmado por cariótipo. Dados clínicos e bioquímicos obtidos por meio de questionário e revisão de prontuários foram correlacionados com achados de otoscopia, audiometria tonal, vocal e imitanciometria. As relações entre as médias dos limiares nas frequências tonais de 0,5, 1 e 2 KHz (FT-3) e 0,5, 1, 2 e 4 KHz (FT-4) e as demais variáveis foram determinadas pelo modelo de regressão linear generalizada com função Gamma Log (teste de significância de Sidak,  $p < 0,05$ ), em orelhas normais ou com PASN. **Resultados.** Alterações auditivas foram detectadas em 53% das pacientes. A prevalência de PA foi maior em pacientes adultas (46,3%). PASN foi o tipo mais prevalente (66%) (média de 31 anos), especialmente em adultas, não tratadas com GH na infância. Em FT-3 e FT-4 os limiares foram significativamente menores ( $P = 0,001$ ) naquelas expostas à terapia com GH/E do que no grupo não tratado com GH. Não se observou relação com o cariótipo. **Conclusões.** PASN foi mais comum em pacientes não tratadas com GH e pela primeira vez foi demonstrado que a terapia com GH pode ter efeito benéfico sobre a audição em pacientes com ST.

**Palavras-chave:** Perda auditiva. Síndrome de Turner. Hormônio de Crescimento.



## ABSTRACT

**Introduction.** Patients with Turner syndrome (TS) may present early hearing loss (HL) with impairment in social life and quality of life. The prevalence of hearing disorders in TS has been described in different countries, however the data in our country are still poorly understood. Conductive hearing loss is related to recurrent infections, but the mechanisms involved with sensorineural hearing loss (SNHL) have not yet been fully elucidated. **Aim.** To describe the audiological profile of TS patients, determine the prevalence, type and degree of HL, and correlate the findings with age, karyotype, components of the metabolic syndrome, and growth hormone (GH) / estrogen (E) therapy. **Methods.** A cross-sectional observational study evaluating 43 patients ( $24.2 \pm 10.9$ ) with a diagnosis of TS confirmed by karyotype. Clinical and biochemical data obtained through a questionnaire and review of medical records were correlated with findings of otoscopy, tonal audiometry, vocal and imitanciometry. The relationship between the threshold means in the frequencies of 0.5, 1 and 2 KHz (PTA-3) and 0.5, 1, 2 and 4 KHz (PTA-4) and the other variables were determined by the linear regression model Generalized with Gamma Log function (Sidak significance test,  $p < 0.05$ ), in normal ears or with SNHL. **Results.** Auditory alterations were detected in 53% of the patients. The prevalence of HL was higher in adult patients (46.3%) . PASH was the most prevalent type (66%) (mean 31 years), especially in adults, not treated with GH in childhood. PTA-3 and PTA-4 were significantly lower ( $P = 0.001$ ) in those exposed to GH / E therapy than in the non-GH treated group. No relation was observed with the karyotype. **Conclusions.** SNHL was more common in patients not treated with GH and for the first time it was demonstrated that GH therapy may have a beneficial effect on hearing in patients with TS.

Keywords: Hearing loss. Turner's syndrome. Growth Hormone.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estigmas da síndrome de Turner .....	
Figura 2 – Sistema Auditivo.....	20
Figura 3 – Tipos de perda auditiva.....	22
Figura 4 – Paciente com ST recebendo atendimento no ambulatório de Endocrinologia ( NAMAST ).....	32
Figura 5 – Fonoaudióloga realizando audiometria tonal .....	35
Figura 6 – Tipos de curvas timpanométricas.....	37
Figura 7 – Traçado PEATE.....	38
Figura 8 – Frequência de PASN quanto à presença ou ausência de sintomas auditivos.....	44
Figura 9 – Frequência de otoscopia alterada quanto a presença ou ausência de queixas otológicas.....	45

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Achados na otoscopia nas orelhas direita e esquerda (n=86) ...	44
Gráfico 2	– Distribuição das orelhas por tipo de PA e grupo etário.....	48
Gráfico 3	– Distribuição das orelhas por grau de PA e grupo etário.....	48
Gráfico 4	– Distribuição da idade das pacientes por tipo de PA .....	49
Gráfico 5	– Distribuição da idade das pacientes por grau de PA .....	50
Gráfico 6	– Distribuição da idade por grupo de tratamento GH/E.....	51
Gráfico 7	– Valores de FT-3 por grupo tratamento GH/E em 73 orelhas normais e com PASN.....	53
Gráfico 8	– Valores de FT-4 por grupo tratamento GH/E em 73 orelhas normais e com PASN.....	54
Gráfico 9	– Prevalência de audição normal ou PASN e isoladas por grupo tratamento.....	54

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação da perda auditiva de acordo com o tipo .....	21
Quadro 2 – Classificação do grau da perda auditiva de acordo com Davis e Silverman.....	
Quadro 3 – Classificação do grau da PA baseado na escala HEAR.....	23
Quadro 4 – Classificação da perda auditiva em crianças menores de 7 anos, de acordo com o grau .....	36

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Estudos sobre prevalência de perda auditiva na ST e sua correlação com cariótipo, uso de GH, estrógeno, idade e peso .....	25
Tabela 2	– Recomendações de pontos de corte da cintura para definição de obesidade abdominal para mulheres de diferentes etnias e por diferentes organizações .....	27
Tabela 3	– Dados clínicos, antropométricos e bioquímicos das 43 pacientes avaliadas .....	40
Tabela 4	– Distribuição das pacientes por grupo etário, cariótipo, categoria nutricional e tratamento com GH e estrógeno .....	41
Tabela 5	– Limiares auditivos tonais nas frequências de 0,25 a 8 KHz nas 86 orelhas avaliadas .....	41
Tabela 6	– Distribuição das orelhas por tipo e grau da PA, audiometria vocal (n=86 orelhas) .....	42
Tabela 7	– Frequência de componentes da SMET nas pacientes avaliadas (n=30) .....	43
Tabela 8	– História otológica e principais queixas auditivas .....	43
Tabela 9	– Principais malformações craniofaciais observadas nas pacientes com ST .....	45
Tabela 10	– Frequências e porcentagens das curvas timpanométricas (n=81) ..	46
Tabela 11	– Frequências e porcentagens dos reflexos acústicos contralaterais (n=81) .....	46
Tabela 12	– Frequência e porcentagem de achados apresentados no PEATE (n=50) .....	47
Tabela 13	– Dados descritivos de 43 mulheres (86 orelhas) com síndrome de Turner quando categorizados de acordo com função auditiva, idade, cariotipo, estado nutricional e tratamento com GH / E.....	47
Tabela 14	– Idade (média e DP) das pacientes com orelhas normais ou com perda auditiva.....	49

Tabela 15 – Distribuição da idade das pacientes com PA conforme o grau de orelhas afetadas.....	50
Tabela 16 – Dados clínicos, auxológicos , bioquímicos e FT-3 e FT-4 em 73 orelhas normais ou com PASN por grupo tratamento GH e E.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	Circunferência Abdominal
CA/A	Relação Cintura/Altura
CAE	Conduto Auditivo Externo
dBNA	Decibéis Nível de Audição
DM	Diabetes mellitus
E	Estrógeno
FT3	Média dos limiars auditivos nas freqüências de 0,5, 1 e 2 KHz
FT4	Média dos limiars auditivos nas freqüências de 0,5, 1, 2 e 4 KHz
GH	<i>Growth Hormone</i> – Hormônio de Crescimento
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1	Fator de Crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
LDV	Limiar de Detecção da Voz
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MT	Membrana Timpânica
NA	Nível de Audição
NAMAST	Núcleo de Atenção Multidisciplinar e Apoio à Síndrome de Turner
PA	Perda Auditiva
PAC	Perda Auditiva Condutiva
PAM	Perda Auditiva Mista
PASN	Perda Auditiva Sensorineural
PEATE	Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico
ST	Síndrome de Turner
SMET	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TV	Tubo de Ventilação
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	20
2.1	Síndrome de Turner .....	23
2.2	Manifestações audiológicas na Síndrome de Turner .....	24
2.3	Abordagem da Síndrome de Turner e suas comorbidades .....	27
2.4	Acompanhamento audiológico, evolução e tratamento .....	29
3	OBJETIVOS .....	31
3.1	Objetivo geral .....	31
3.2	Objetivos específicos .....	31
4	PACIENTES E MÉTODOS .....	32
4.1	Desenho do estudo .....	32
4.2	Local do estudo .....	32
4.3	População de referência .....	32
4.4	Critérios de inclusão .....	33
4.5	Critérios de exclusão .....	33
4.6	Tamanho final da amostra .....	33
4.7	Coleta de dados .....	33
4.7.1	<i>Revisão de prontuários e aplicação de questionário</i> .....	33
4.7.2	<i>Avaliação otológica e audiológica</i> .....	34
4.8	Análise estatística .....	38
4.9	Aspectos éticos .....	39
5	RESULTADOS .....	40
6	DISCUSSÃO .....	55
7	CONCLUSÕES .....	59
	REFERÊNCIAS .....	60
	APÊNDICE A – FICHA DE INFORMAÇÃO DO PACIENTE .....	66
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DADOS CLÍNICOS .....	67
	APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.) .....	70
	APÊNDICE D – TERMO DE ASSENTIMENTO (NO CASO DO MENOR)	72



<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO B _ TABELA DE DADOS BRUTOS.....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A audição é uma função essencial para aquisição e desenvolvimento da linguagem e conseqüentemente da comunicação oral e da integração do indivíduo à sociedade. Também tem papel nos mecanismos de defesa ao detectar sons que indiquem perigo ou alerta. Na infância, a ausência de estímulos sonoros compromete o desenvolvimento de um sistema sensorial e cognitivo funcional e prejudica o rendimento escolar, enquanto que em adultos pode associar-se ao declínio cognitivo, depressão ou baixa produtividade (NOVAES; MENDES, 2011). Portanto, a perda auditiva (PA) pode afetar o convívio social e a atividade laboral, mesmo quando surge na vida adulta (CACCIATORE *et al.*, 1999).

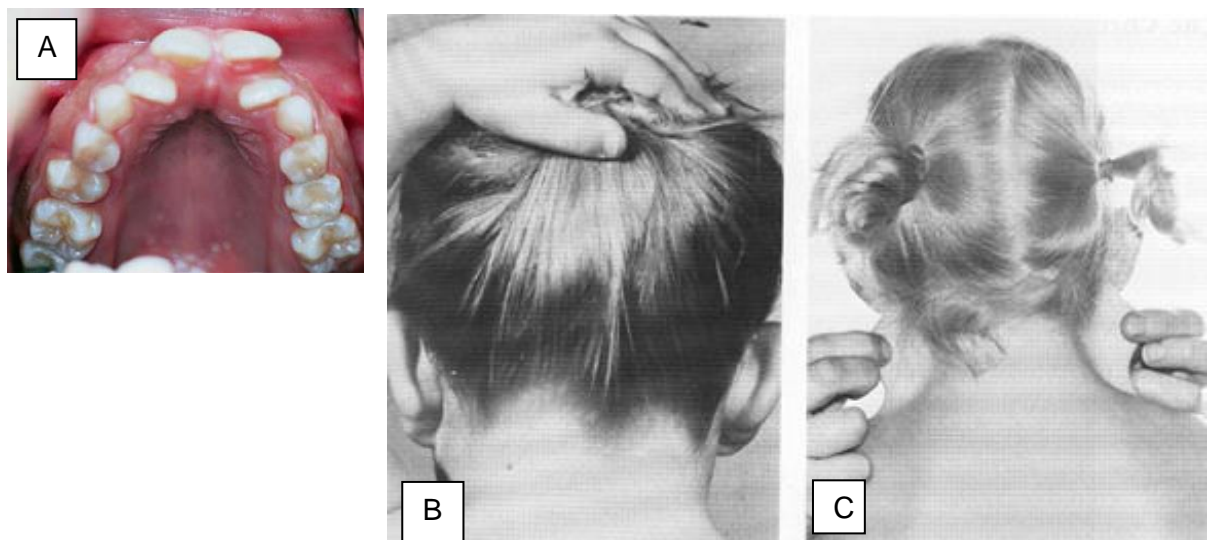
Segundo a *World Health Organization* (2017), a deficiência auditiva está presente quando o limiar de audição na melhor orelha é maior que 30 dBNA em crianças e 40 dBNA em adultos. Estima-se que 5% da população mundial apresenta esta condição, o que corresponde a 2 milhões de crianças e 328 milhões de adultos afetados. Ela pode ser resultado de causas congênitas (genéticas e não genéticas), de complicações ao nascimento, doenças infecciosas, infecções crônicas de ouvido, uso de drogas ototóxicas, exposição a ruído excessivo e idade. Felizmente, sessenta por cento (60%) dos casos de PA na infância são preveníveis. A detecção precoce e a recuperação da função auditiva são fundamentais na melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos, tanto na infância quanto na fase adulta.

No Brasil, de acordo com os dados coletados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010) no censo demográfico de 2010, observa-se que 5,10% da população se declara deficiente auditivo; sendo 1,3% no grupo de idade entre 0-14 anos, 4,2% entre 15 - 64 anos e 25,6% acima de 65 anos. Com relação ao sexo, a prevalência é maior entre os homens, com 5,3% contra 4,9% de mulheres afetadas.

Múltiplos fatores de risco podem contribuir para PA, incluindo processos inflamatórios, doenças sistêmicas, susceptibilidade genética e estresse oxidativo. (FUGIMOTO; YAMASOBA, 2014; KAMOGASHIRA; FUJIMOTO; YAMASOBA, 2015). A relação entre PA e doenças inflamatórias, tais como diabetes e doença cardiovascular, tem sido demonstrada.

A síndrome de Turner (ST) é uma cromossomopatia caracterizada por ausência parcial ou completa de um cromossomo X. Ela afeta aproximadamente 1:2000 meninas nascidas vivas. As manifestações clínicas mais frequentes são baixa estatura e hipogonadismo, amenorreia e infertilidade (ovários "em fita"), associadas ou não a malformações cardíacas e renais e uma variedade de estigmas tais como *cubitus valgus*, pescoço alado, baixa implantação de orelhas e cabelos, micrognatia entre outros (NIELSEN; WOHLERT, 1990).

Figura 1 – Estigmas da síndrome de Turner.



A. Palato ogival; B. Baixa implantação de cabelos e em tridente; C. Pescoço alado.

Fonte: (DIFRANCESCO *et al.*, 2006; Síndrome de Turner: o que é, sintomas, características e tratamento (2013).

Manifestações audiológicas e otorrinolaringológicas são comuns na ST. Disfunção da tuba auditiva e otite média são achados frequentes com relato de prevalência de PA condutiva (PAC) de até 70% na faixa pediátrica (LEHEUP *et al.*, 1988; SCULERATI *et al.*, 1996). Em pacientes adultas a frequência de PA é elevada. Em um relato, mais de 90% das mulheres afetadas apresentavam idade acima de 35 anos, 60% das quais com déficits socialmente significativos (HULCRANTZ *et al.*, 1994). Segundo Hultcrantz *et al.* (2000), os problemas de orelha média, principalmente otite média serosa e otite média crônica são as desordens mais frequentes. Porém, PA sensorineural (PASN) é também observada, sendo mais comum maiores déficits nas frequências médias ou altas. Em um estudo envolvendo 41 mulheres com ST (idade média de 24 anos), observou-se PASN em 39% delas (DHOOGHE *et al.*, 2005). Outros autores relataram maior

prevalência de PA em mulheres com ST (até 87% com algum grau de PA), quando comparado às portadoras de hipogonadismo por outras etiologias (20%) ou ao grupo controle (27%) (ROS *et al.*, 2014).

Notadamente, componentes da síndrome metabólica (SMET), tais como hipertensão e dislipidemia, têm sido considerados como fatores de risco para PA. Mais recentemente, um grande estudo longitudinal analisou o limiar de audição de 2.026 indivíduos adultos entre 20 e 65 anos, sendo 609 portadores de SMET. Foi detectado que HDL-colesterol baixo, hipertrigliceridemia e aumento da circunferência abdominal (CA) estavam significativamente associados com aumento do limiar auditivo (SUN *et al.*, 2015). Portadoras de ST tem maior propensão para desenvolvimento de SMET e diabetes mellitus (BRANCO, 2014), mas a associação de PA e alterações metabólicas não tem sido habitualmente investigada na ST.

Hormônio de crescimento (GH) e estrógeno (E) são prescritos rotineiramente para o tratamento da baixa estatura e indução de puberdade nestas pacientes. Estudos relatam que mulheres com ST não tratadas com estrógeno apresentam presbiacusia precoce, mas até o momento não existem evidências de que o uso de GH e/ou E possam ter efeito protetor ou deletério sobre o ouvido médio e o limiar de audição (HULTCRANTZ *et al.*, 2006).

Nesse contexto, é recomendável que todas as pacientes com ST sejam acompanhadas por otorrinolaringologistas e fonoaudiólogos, pois a detecção e tratamento precoces das afecções otorrinolaringológicas são capazes de reduzir os prejuízos da PA ainda na infância (OSTBERG *et al.*, 2004). Para isso, é fundamental que esses profissionais da área da saúde estejam familiarizados com o diagnóstico, tratamento e prognóstico audiológico de portadoras da ST, e habilitados para realizar intervenções que contribuam para o desenvolvimento satisfatório da linguagem, do convívio social e melhor qualidade de vida nessa população.

Embora dados de prevalência de PA na ST possam ser obtidos a partir de estudos realizados em outros países, é necessário conhecer o perfil auditivo das pacientes com ST em nosso meio para otimização do atendimento e acompanhamento das pacientes e planejamento de ações preventivas e/ou detecção precoce no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Sendo assim, o objetivo deste estudo é descrever o perfil audiológico de

pacientes com ST acompanhadas em um serviço de referência e as possíveis relações dos achados com idade, cariótipo, presença de componentes da SMET e terapia com GH e/ou estrógeno.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A deficiência auditiva pode ser congênita ou pré-natal, ou adquirida na vida pós-natal. Na forma congênita, a presença de história familiar e consanguinidade entre os pais sugerem uma causa genética. Doenças infectocontagiosas (rubéola, sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose, herpes e HIV), história de hipertensão ou diabetes, abuso de álcool, drogas ou exposição materna a substâncias tóxicas na gravidez são as causas mais comuns de PA congênita (não genética). A PA adquirida no período perinatal está relacionada com pré ou pós-maturidade, Apgar de 0 a 4 no primeiro minuto, baixo peso ao nascer (inferior a 1500g), anóxia, hiperbilirrubinemia, permanência na UTI por mais de 5 dias, infecções hospitalares, exposição a ruído de incubadora ou uso de medicamentos ototóxicos. Entre as causas adquiridas pós-natais, podemos citar as infecções virais (sarampo, varicela, sífilis, herpes, citomegalovírus), doenças autoimunes, diabetes, otites médias e suas complicações, uso de medicamentos ototóxicos, traumatismos cranianos, exposição contínua a ruídos, trauma acústico e quimioterapia (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

A perda auditiva pode ser classificada quanto a topografia do acometimento do órgão auditivo, como condutiva, sensorineural ou mista. Na PA **condutiva** há alterações na orelha externa e/ou média; no tipo **sensorineural** há alteração de orelha interna e/ou nervo auditivo; e a forma **mista** ocorre quando há presença concomitante do componente condutivo e sensorineural (GRIZ; MENEZES; MENEZES, 2011) ( Figura 2).

Figura 2. Sistema auditivo



A Perda Auditiva Condutiva (PAC) é decorrente de problemas na orelha externa e/ou média, de modo que o som não é conduzido de forma eficiente através do canal auditivo externo, tímpano e ossículos da orelha média (ASHA, 2015). Esse tipo de perda pode ser corrigida com medicamentos e/ou cirurgia. Algumas condições que podem causar PAC incluem: fluido na orelha média ocasionados por resfriados e alergias (otite média serosa), disfunção da tuba auditiva, infecção na orelha (otite média), tímpano perfurado ou tumores benignos, malformações da orelha externa ou média (AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 2017). Na PAC a via aérea encontra-se com os limiares auditivos aumentados, e a via óssea com limiares preservados. A diferença entre os limiares de via aérea e da via óssea (*gap*) deve ser maior ou igual a 15 dBNA – classificação de Silman e Silverman (1997 *apud* SISTEMAS DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA, 2013) (Quadro 1)(Figura 3).

Quadro 1 – Classificação da perda auditiva de acordo com o tipo

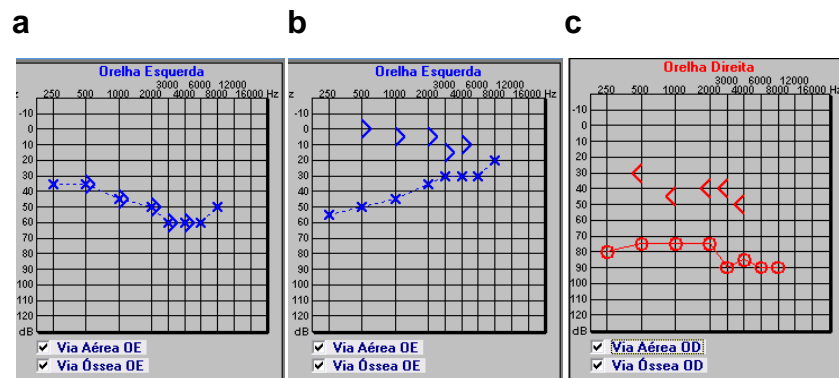
Tipo de PA	Limiares		Gap aéreo-ósseo
	via aérea (dBNA)	via óssea(dBNA)	
CONDUTIVA	> 25	≤ 15	≥ 15dB
SENSORIONEURAL	> 25	> 15	≤ 10 dB
MISTA	> 25	> 15	≥ 15dB

Fonte: Adaptado de Silman e Silverman (1997 *apud* SISTEMAS DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA, 2013).

A PA sensorioneural (PASN) ocorre quando há dano na orelha interna (cóclea) e/ou no nervo auditivo (ASHA, 2015). Esse tipo de PA leva a redução da percepção do nível sonoro afetando a compreensão da fala ou a habilidade de ouvir claramente. Ela pode ser de causa congênita (genética ou não genética) (com ou sem malformações de orelha interna) ou adquirida (doenças virais, hipóxia ao nascimento, uso de drogas ototóxicas, exposição excessiva ao ruído, trauma acústico, tumores e envelhecimento). O diagnóstico é estabelecido quando os limiares auditivos de via aérea e via óssea estão aumentados, sem presença do diferencial aéreo e ósseo (*gap*) – classificação de Silman e Silverman (SISTEMAS DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA, 2013)( Figura 3).

Na PA do tipo mista (PAM) ocorre a combinação dos tipos condutiva e sensorioneural. Em outras palavras, pode haver danos na orelha externa e/ou média e na orelha interna (cóclea) (ASHA, 2015). O diagnóstico é estabelecido quando há um aumento dos limiares auditivos tanto de via aérea quanto de via óssea, porém com um *gap* entre eles maior ou igual a 15 dB, em pelo menos uma das frequências pesquisadas – classificação de Silman e Silverman (SISTEMAS DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA, 2013)( Figura 3).

Figura 3. Tipos de perda auditiva



Fonte: Dados da pesquisa. a: Perda auditiva sensorioneural; b: Perda auditiva condutiva; c: Perda auditiva mista.

A classificação de Davis e Silvermann (BEVILACQUA *et al.*, 2011) é recomendada pelos Conselhos de Fonoaudiologia do Brasil para classificar o grau de PA, levando em consideração a média dos limiares auditivos nas frequências de 0,5 KHz, 1 KHz e 2 KHz (FT-3), sendo classificado como normal, leve, moderado, severo ou profundo (Quadro 2). A escala *HEAR* ( *the European Concerted Action Program on Genetic Hearing Impairment*) considera a média das frequências de 0,5 KHz, 1 KHz , 2 KHz e 4 KHz (FT-4) e foi desenvolvida para classificar o grau de PA em portadores de síndromes genéticas. Esta classificação tem sido utilizada em alguns países para mulheres com ST (MARTINI *et. al*, 2001) (Quadro 3).



Quadro 2 – Classificação do grau da PA de acordo com Davis e Silverman

<b>Média tonal –FT3</b>	<b>Classificação</b>
0 a 25 dB	Normal
26 a 40 dB	Leve
41 a 70 dB	Moderado
71 a 90 dB	Severo
Maior que 91 dB	Profundo

Fonte: Adaptado de Davis e Silverman (1970 *apud* BEVILACQUA *et al.*, 2011).

Quadro 3 – Classificação do grau da PA baseado na escala HEAR

<b>Média tonal –FT4</b>	<b>Classificação</b>
0 a 20 dB	Normal
21 a 40 dB	Leve
41 a 70 dB	Moderado
71 a 94 dB	Severo
Maior que 95 dB	Profundo

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de MARTINI *et al.* (2001)

## 2.1 Síndrome de Turner

Descrita pela primeira vez por Henry H. Turner em 1938, que observou uma série de meninas com infantilismo sexual, *cubitus valgus* e pescoço alado, a síndrome de Turner (ST) é definida como uma doença genética causada pela ausência parcial ou completa de um cromossomo X, e que afeta, aproximadamente, 1:2000 meninas nascidas vivas (FRIAS; DAVENPORT, 2003; NIELSEN; WOHLERT, 1990; VERVER *et al.*, 2011).

O diagnóstico da síndrome é estabelecido pelo estudo do cariótipo. Os achados citogenéticos podem variar, sendo mais comum a monossomia do X (45,X) em 50 – 60% dos casos. Os demais casos apresentam mosaicismos com uma linhagem celular 45,X acompanhada de outra linhagem com um cromossomo X ou Y íntegros ou com alterações estruturais no segundo X, tais como deleção do braço curto (45,X/46,XdelXp), isocromossomo do braço longo de X (45,X/46,Xi(Xq)), ou X em anel (45,X/46,Xr(X)) (SYBERT; CAULET, 2004).

A presença de correlação significativa entre baixa estatura e deleções no braço curto do cromossomo X, demonstrada por Goldman *et al.* (1982), em

portadoras de ST e a identificação do gene *SHOX* (*short stature homeobox-containing gene*) por Rao *et al.* (1997) contribuíram para uma melhor compreensão da base genética da baixa estatura na ST. Este gene está localizado na região pseudoautosômica-1, na porção distal do braço curto do cromossomo X, e também presente no cromossomo Y e tem demonstrado papel importante no crescimento linear (GOLDMAN *et al.*, 1982; RAO *et al.*, 1997; DAVENPORT, 2010).

O gene *SHOX* é expresso em tecidos embrionários, principalmente nos membros e arcos faríngeos, podendo ser detectado nos osteoblastos a partir do segundo mês de gestação (BLASCHKE *et al.*, 2003). Esses achados sustentam a ideia de seu papel fundamental para o desenvolvimento ósseo (JORGE *et al.*, 2008). Esses arcos se desenvolvem em maxila, mandíbula e ossículos da orelha média, na orelha externa, e em músculos envolvidos em abertura da tuba auditiva, amortecimento sonoro, mastigação, língua, modulação da tensão do palato mole e mudança das expressões faciais.

Portanto, haploinsuficiência do gene *SHOX* em pacientes com ST provavelmente estaria relacionada além da baixa estatura, com algumas características fenotípicas tais como: déficit auditivo sensorineural, orelha proeminente, otite média crônica, aumento da sensibilidade a ruídos, além das malformações ósseas como encurtamento do quarto metacarpo, *cubitus valgus*, deformidade de Madelung, micrognatia e palato ogival (DAVENPORT, 2010).

## **2.2 Manifestações audiológicas na Síndrome de Turner**

A deficiência auditiva na ST, pode ser do tipo condutiva, sensorineural ou mista (GUIMARÃES *et al.*, 2001). Há evidências que portadoras de monossomia 45,X tem maior propensão a otite média aguda e PAC, mas esta correlação com o cariótipo não tem sido observada para PASN (STENBERG *et al.*, 1998; VERVER *et al.*, 2011). Pacientes com monossomia 45,X apresentam PA mais severa e maior ocorrência de anomalias auriculares e otite média recorrente, quando comparadas a pacientes com mosaïcismo e deleções estruturais (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

A prevalência de perda auditiva na ST é bastante variável (Tabela 1). Em

estudo com 60 prontuários de pacientes com ST, foram demonstrados problemas otorrinolaringológicos em 26,6% das pacientes, sendo os mais comuns otites/amigdalites de repetição, sinusites, disacusia e fenda palatina (GUIMARÃES *et al.*, 2001). Em um estudo que avaliou 178 pacientes com ST de 1997 a 2007, foram observadas alterações otorrinolaringológicas em 32 (18%) pacientes, entre as quais retração de membrana timpânica (MT), perfuração de MT e colesteatoma (HALL; RICHTER; CHOO, 2009).

A etiologia da PAC na ST é multifatorial, sendo causada principalmente por otite média crônica ou de repetição, ou por alterações relacionadas à perda parcial ou completa de um cromossomo X, como resultado de malformações do sistema auricular, que levam à disfunção da tuba auditiva e pneumatização incompleta das mastoides (BERGAMASCHI *et al.*, 2008). Isso faz com que as otites médias sejam mais comuns nas pacientes com ST do que na população em geral. Estudos de morfologia da cóclea de fetos com ST conduzidos por Fish 3rd *et al.* (2009), no entanto, não encontraram malformações cocleares significativas que explicassem a PASN.

Tabela 1 – Estudos sobre prevalência de perda auditiva na ST e sua correlação com cariótipo, uso de GH, estrógeno, idade e peso

Autor (ano)	n	idade (anos)	PAC	PAM	PASN	correlações
Hultcrantz e Sylven (1997)	40	16 - 34	0%	8%	45%	direta com cariótipo
Barrenas <i>et al.</i> (1999)	115	4 - 60	26%	-	17%	direta com deleção Xp
Ostberg <i>et al.</i> (2004)	138	16 - 67	19%	-	57%	ausência de correlação com GH e estrógeno
Morimoto <i>et al.</i> (2006)	33	8 - 40	24%	-	49%	direta com idade e peso, mais aparente em portadores de monossomia 45,X
Verver <i>et al.</i> (2011)	60	17 - 21	33%	14%	21%	direta com a idade nas frequências de 0,5 a 4 KHz nas pacientes com monossomia e na frequência de 4 KHz no mosaicismismo
Chan <i>et al.</i> (2012)	46	5-34	11%	-	17%	ausência de correlação com cariótipo ou anormalidades craniofaciais

Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: PAC: Perda auditiva condutiva; PAM: perda auditiva mista; PASN: perda auditiva sensorineural, Xp: braço curto do cromossomo X.

Disfunções da tuba auditiva e otite média afetam até 88% das pacientes com ST. Perdas auditivas condutivas são relatadas em até 70% dos casos (LEHEUP *et al.*, 1988; SCULERATI *et al.*, 1996). A incidência de otite média colesteatomatosa em crianças com ST é mais alta do que na população geral, sendo observada em 5,8%, e bilateral em 90% dos casos (BERGAMASCHI *et al.*, 2008).

Segundo King *et al.* (2007), problemas auditivos são comuns na ST e sua gravidade está relacionada ao cariótipo. As pacientes adultas apresentam uma audiometria com aumento dos limiões nas frequências altas semelhante ao observado em pacientes idosas (presbiacusia precoce). Os limiões de condução aérea foram significativamente piores nos grupos com cariótipo 46,XdelXp e 46,XiXq do que no grupo 46,XdelXq, sugerindo que esta alteração estaria ligada a perda do braço curto do cromossomo X.

Uma parcela significativa das mulheres adultas com ST desenvolve PASN nas frequências médias, algumas vezes mesmo antes da puberdade (HEDERSTIERNA; HULCRANTZ; ROSENHALL, 2009; HULCRANTZ; SYLVÉN, 1997). Porém, outros autores referem que a PASN na ST acomete mais as frequências altas, na região de 4 a 8 KHz (GURGOR *et al.*, 2000; MORIMOTO *et al.*, 2006). Um estudo realizado com 41 mulheres com ST, revelou que 39% apresentaram PASN, sendo 48% em frequências altas e 26% em frequências médias (DHOOGHE *et al.*, 2005).

A elevada prevalência de PASN observada nas pacientes com ST pode ser decorrente de envelhecimento precoce da audição (presbiacusia). Pacientes de 40 anos de idade com ST têm a mesma audição de uma mulher de 60 anos de idade sem ST (HULCRANTZ; SYLVÉN, 1997).

O diagnóstico da ST é tardio e muitas pacientes apresentam um histórico de otites médias recorrentes e PA, por ocasião da primeira avaliação audiológica. Portanto, é desejável que ao detectar déficit auditivo ou otites de repetição em pacientes do sexo feminino com baixa estatura que apresentem ou não os estigmas característicos, otorrinolaringologistas estejam atentos ao diagnóstico de ST, solicitando cariótipo e avaliação de endocrinologista (MAKISHIMA *et al.*, 2009).

### 2.3 Abordagem da Síndrome de Turner e suas comorbidades

Muitas mulheres com ST têm alterações metabólicas associadas, tais como resistência à insulina, hiperinsulinemia, e diabetes mellitus tipo 2. Componentes da chamada síndrome metabólica (SMET), tais como hipertrigliceridemia, obesidade, e hipercolesterolemia, com aumento de LDL e HDL baixo são comuns em pacientes com ST. A SMET está relacionada com elevado risco cardiovascular e é definida em nosso meio, pela presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: obesidade visceral definida pela medida da circunferência abdominal (CA)  $\geq$  80 cm em mulheres adultas ou relação cintura/altura (CA/A)  $>$  0,5 em crianças e adolescentes (Tabela 2); triglicérides  $\geq$  150mg/dL; HDL (*High density lipoprotein*)  $<$  50mg/dL; pressão arterial sistólica  $\geq$  130mmHg ou diastólica  $\geq$  85mmHg; e glicemia em jejum  $\geq$  100 mg/dL (ALBERTI *et al.*, 2009).

Tabela 2 – Recomendações de pontos de corte da cintura para definição de obesidade abdominal para mulheres de diferentes etnias e por diferentes organizações

População	Organização	Ponto de corte para CA em mulheres
Europeia	IDF	$\geq$ 80 cm
Caucasiano	WHO	$\geq$ 80 cm (risco aumentado) $\geq$ 88 cm (muito alto risco)
Norteamericana	AHA/NHLBI	$\geq$ 88 cm
Canadense	Health Canada	$\geq$ 88 cm
Europeia	European Cardiovascular Societies	$\geq$ 88 cm
Asiática (incluindo Japonesa), América Central e do Sul	IDF	$\geq$ 80 cm
Asiática	WHO	$\geq$ 80 cm
Japonesa	Japanese Obesity Society	$\geq$ 90 cm
Chinesa	Cooperative Task Force	$\geq$ 80 cm
Oriente Médio, Mediterrâneo e Africana	IDF	$\geq$ 80 cm

Fonte: Adaptado de Alberti *et al.* (2009).

Legenda: IDF: International Diabetes Federation; WHO: World Health Organization; AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute.

Alguns componentes da SMET também têm sido considerados como fatores de risco para PA (SUN *et al.*, 2015). O baixo HDL, a hipertrigliceridemia e a CA aumentada foram associados ao aumento do limiar auditivo, enquanto que o aumento da glicemia plasmática em jejum foi associado à deficiência auditiva (LEE *et al.*, 2016). Estudando 80 mulheres de 18-40 anos, sendo 40 obesas e 40 não obesas, Uçler *et al.* (2015), encontraram associação entre obesidade e limiares auditivos em frequências altas.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Turner adotado pelo Ministério da Saúde (Portaria SAS/MS - Brasil nº 223/2010), apresenta as recomendações para o uso de GH no tratamento da baixa estatura. O tratamento de longo prazo com GH aumenta a altura das pacientes e o ganho estatural depende da idade do início do tratamento e da altura familiar (MANDELLI; ABRAMIDES, 2012). A maioria das pacientes necessita a reposição de esteróides sexuais (estrógeno e progesterona) para tratamento do hipogonadismo. Cirurgias poderão ser necessárias para correção de malformações cardíacas e/ou renais. O aconselhamento genético está indicado. Hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos são comuns e podem requerer tratamento específico.

Hederstierna *et al.* (2009) encontraram uma frequência de audição normal em apenas 13% de mulheres com ST com idade entre 40 – 76 anos contra 66% em uma população controle na mesma faixa etária. Os autores estudaram a função auditiva de 30 mulheres não tratadas com E e/ou GH na puberdade e concluíram que a PASN é por dano coclear.

Alguns estudos sugerem um possível papel protetor do GH na audição. Foi demonstrado que o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) estimulou o crescimento do gânglio cocleovestibular em embriões de galinha (LEON *et al.*, 1995); e apresentou uma correlação fraca e inversa com a gravidade da otite média aguda em pacientes com ST (QUIGLEY *et al.*, 2002). Quanto ao papel do estrógeno, Stenberg *et al.* (1999) identificaram receptores estrogênicos alfa e beta no ouvido interno de ratos e camundongos. Segundo este autor, a influência do estrógeno na audição ainda é pouco investigada. O estrógeno exerce efeito neuroprotetor e neurotrófico no cérebro (BRANN, *et al.*, 2007). E alguns estudos

sugerem que o estrógeno possa ter influência na função auditiva, desempenhando um efeito protetor sobre a audição (BERGAMASCHI *et al.*, 2008). Flutuações na audição de mulheres normais durante o ciclo menstrual e associação entre a PA e baixos níveis séricos de estradiol em mulheres pós-menopausa têm sido descritas. Em mulheres com ST, que comumente desenvolvem presbiacusia precoce (FISH 3rd *et al.*, 2009), o hipoestrogenismo poderia ser uma das causas que contribuem para o declínio rapidamente progressivo da audição (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009).

Recentemente, Kubba *et. al* (2016) estabeleceram que não é possível afirmar com base nas evidências existentes (OSTBERG *et.al*, 2004 ; DAVENPORT *et. al* , 2010) que o tratamento com GH/E previna o desenvolvimento de PASN em pacientes com ST. Portanto, estudos que avaliem o efeito da suplementação de GH e E sobre a audição de pacientes adultas com ST são ainda necessários.

## **2.4 Acompanhamento audiológico, evolução e tratamento**

A abordagem da ST deve ser interdisciplinar, envolvendo além do endocrinologista, otorrinolaringologistas e fonoaudiólogos, dentre outros profissionais para contemplar os diversos comprometimentos e proporcionar melhor qualidade de vida para esta população (MANDELLI; ABRAMIDES, 2012).

Fonoaudiólogos e outros profissionais de saúde devem estar bem informados sobre o prognóstico e a identificação dos aspectos que envolvem a ST. As pacientes devem ser esclarecidas sobre os possíveis problemas com audição e com infecções. As crianças com afecções recorrentes de orelha média devem ser tratadas e acompanhadas em intervalos regulares, para minimizar as sequelas. Pacientes com distúrbios auditivos devem ser encaminhadas para o uso de aparelho auditivo, de modo a serem minimizados os efeitos da PA na vida escolar, laboral e social. Mulheres ST adultas jovens com PASN progressiva necessitam de aparelho auditivo em mais de 25% dos casos (HULTCRANTZ; SYLVEN, 1994).

A periodicidade da avaliação audiológica no entanto, ainda é motivo de controvérsia. Alguns autores sugerem que um exame bianual pode ser benéfico por propiciar um diagnóstico e tratamento mais precoce das afecções da orelha média e

da perda auditiva (HALL; RICHTER; CHOO, 1995; ROSENFELD *et al.*, 1994). Em uma revisão mais recente, Kubba *et al.* (2016) sugerem avaliação anual para essas pacientes na infância e ao longo da vida. Uma vez diagnosticada PA, reabilitação com aparelho auditivo ou implante coclear é recomendada.

No Brasil, ainda são poucos os dados publicados na literatura sobre o perfil audiológico de pacientes com ST, e no Ceará não há estudos registrados. Dessa forma, o presente estudo pretende descrever o perfil audiológico de um grupo de pacientes com ST acompanhadas em um serviço de referência, conhecer a prevalência da deficiência auditiva e analisar possíveis associações com cariótipo, idade, uso de estrógeno, hormônio do crescimento (GH) e componentes da SMET e outros fatores de risco para PA. Os resultados poderão contribuir para uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos com a perda auditiva dessas pacientes, e para o aprimoramento da atenção a essa população, favorecendo o estabelecimento de ações preventivas ou de detecção precoce da PA no âmbito do SUS.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Descrever o perfil audiológico das pacientes com ST.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar a prevalência dos diferentes tipos e graus da perda auditiva pela classificação de Davis e Silverman (FT-3) e pela escala *HEAR* (FT-4);
- Determinar a acurácia das duas classificações no diagnóstico de PA em pacientes com ST.
- Analisar a relação entre as médias FT-3 ou FT-4 de orelhas normais e com PASN e idade, componentes da síndrome metabólica, cariótipo, terapêutica com GH e estrógeno em pacientes com ST.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, observacional, transversal.

### 4.2 Local do estudo

O trabalho foi realizado no Serviço de Fonoaudiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) - UFC, junto aos Serviços de Endocrinologia e Otorrinolaringologia deste referido hospital.

### 4.3 População de referência

Pacientes com diagnóstico de ST acompanhadas pelo Núcleo de Atenção Multidisciplinar e Apoio à Síndrome de Turner (NAMAST) no Ambulatório de Endocrinologia do HUWC - UFC (Figura 4).

Figura 4 – Paciente com ST recebendo atendimento no ambulatório de Endocrinologia (NAMAST).



Fonte: Dados da pesquisa.

#### **4.4 Critérios de inclusão**

- Pacientes com ST com diagnóstico confirmado por cariótipo
- Idade superior a 4 anos.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelos pais ou responsáveis autorizando a participação do paciente, se menor de idade, ou pelo próprio paciente.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

- Incapacidade de cooperar com os exames; ou
- Prontuário incompleto, com dados insuficientes para análise.

#### **4.6 Tamanho da amostra**

Foram avaliadas 52 pacientes com suspeita clínica de ST. Nove pacientes foram excluídas do estudo por não terem realizado o cariótipo (8) ou por apresentar cariótipo normal (1). Portanto, a amostra final foi constituída por 43 pacientes com idade média de  $24,2 \pm 10,9$  anos ( variação: 4,7 a 60,9 anos).

#### **4.7 Coleta de dados**

##### ***4.7.1 Revisão de prontuários e aplicação de questionário***

Em uma ficha de informação (APÊNDICE A) foram registrados idade, cariótipo, uso prévio ou atual de estrógeno e/ou GH, antecedente de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou diabetes, bem como os dados de altura, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA), relação cintura/altura (CA/A) obtidos da última consulta no ambulatório de Endocrinologia. Os níveis de glicemia, insulina, HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*), HDL (*High Density Lipoprotein*) e triglicérides que foram dosados no intervalo de doze meses da data de realização da audiometria também foram levantados dos registros nos prontuários

de cada paciente.

Foi aplicado um questionário para coleta de dados clínicos (APÊNDICE B) pela própria investigadora para obter informações sobre história familiar de PA, antecedentes otológicos, fatores de risco para PA e os sintomas presentes no momento da avaliação audiológica.

#### **4.7.2 Avaliação otológica e audiológica**

Antes de se submeterem a avaliação audiológica as pacientes eram encaminhadas para avaliação otorrinolaringológica, que incluía exame otológico com otoscopia e avaliação de malformações craniofaciais e era realizada pelo mesmo examinador.

A avaliação audiológica consistiu na determinação de limiares de sensação auditiva em decibéis (dBNA) para tons puros por via aérea e via óssea, pela audiometria tonal liminar, caracterizando o tipo e o grau da perda auditiva. Além disso foram realizadas audiometria vocal, imitanciometria e potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE).

Cabina acústica e audiômetro modelo Beltone 2000, BELTONE® foram utilizados para realização dos exames audiométricos (Figura 5).

##### *Audiometria Tonal Liminar*

Trata-se de exame subjetivo, onde a paciente informa se escuta ou não os estímulos acústicos nas frequências de 0,25 a 8 KHz (via aérea) e de 0,5 a 4 KHz (via óssea), a fim de detectar o limiar auditivo em cada frequência. A audiometria tonal por via aérea foi realizada por meio de fones de ouvido em cabina acústica, sendo testadas as frequências de 0,25 a 8 KHz. A audiometria tonal por via óssea foi realizada quando os limiares de via aérea eram maiores que 25 dBNA (adultos) e 15 dBNA (criança), utilizando-se vibrador ósseo na mastóide em cabina acústica nas frequências de 0,5 a 4 KHz. Esses exames permitiram definir o tipo da perda auditiva: **condutiva**, correspondendo a problema de orelha externa e/ou média; **sensorineural**, da orelha interna, VIII nervo e vias auditivas ou **mista** nos casos em que problemas de orelha externa e/ou média estivessem presentes

simultaneamente com alterações de orelha interna (ASHA, 2015).

Figura 5 – Fonoaudióloga realizando audiometria .



Fonte: Dados da pesquisa.

Foi detectado também através desses exames o grau da perda auditiva, considerando a média dos limiares tonais nas frequências de 0,5, 1 e 2 KHz (FT-3) em cada orelha separada, classificando-a como: grau leve, moderado, severo e profundo, de acordo com a classificação proposta por Davis e Silverman (Quadro 2); e considerando a média dos limiares tonais nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 KHz (FT-4) em cada orelha separada, classificando-a como: grau leve, moderado, severo e profundo, de acordo com a escala HEAR (Quadro 3). Em crianças abaixo de 7 anos, o grau da perda auditiva foi classificado como: discreto ou mínimo, leve, moderado, severo e profundo, conforme classificação proposta por Northern e Downs (1984)(Quadro 4).

Quadro 4 – Classificação da perda auditiva em crianças menores de 7 anos, de acordo com o grau

Média Tonal (FT-3)	Denominação
< 15 dBNA	Normal
16 - 25 dBNA	Discreta ou mínima
26 -40 dBNA	Leve
41 - 65 dBNA	Moderado
66 - 90 dBNA	Severo
> 90 dBNA	Profundo

Fonte: Northern e Downs (1984 *apud* SISTEMAS DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA, 2013).

#### *Audiometria Vocal*

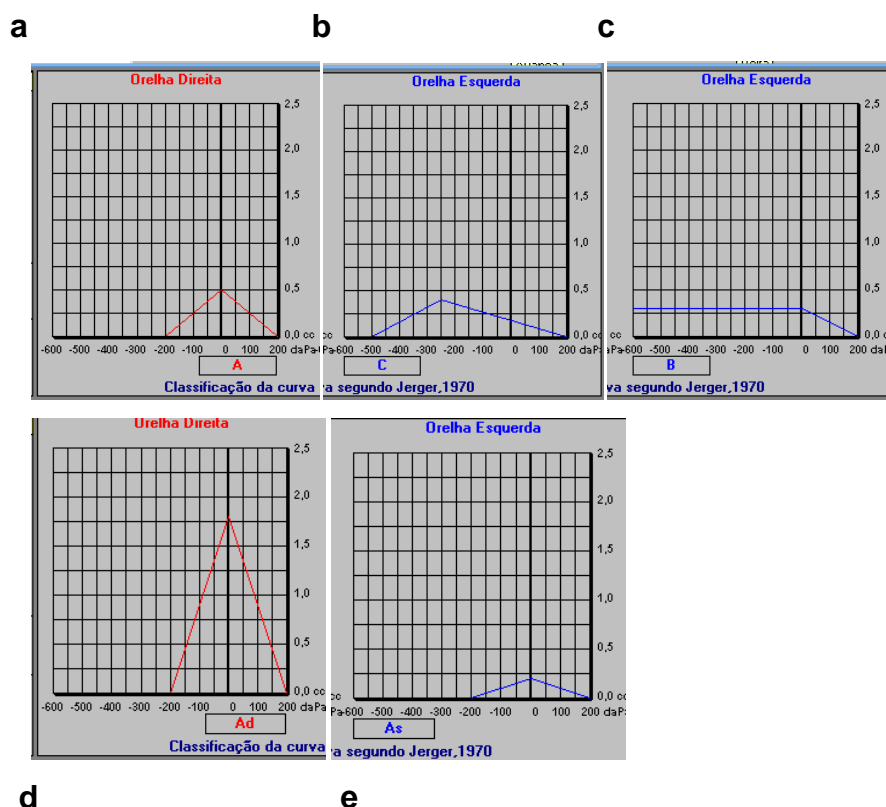
Este exame permite identificar o limiar de reconhecimento de fala (LRF), índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) e limiar de detecção de voz (LDV). Foram apresentadas palavras e a paciente deveria repetir a fim de avaliar o LRF para palavras trissílabas, o IPRF para palavras monossílabas e dissílabas (discriminação vocal) e a detecção da voz.

#### *Imitanciometria*

Este teste compreende a **timpanometria**, que é utilizada para avaliar condições de orelha média e tuba auditiva na ausência de perfuração da membrana timpânica; e a **pesquisa de reflexos acústicos** contralaterais, que corresponde à contração do músculo tensor do tímpano e do estapédio, diante da estimulação sonora em forte intensidade. Foi utilizado o imitanciômetro modelo AT 235, Interacoustics®. Considerou-se a classificação de Jerger (1970) para as curvas timpanométricas: Tipo A, mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular; Tipo Ad, hiper mobilidade do sistema tímpano-ossicular; Tipo Ar, baixa mobilidade do sistema tímpano-ossicular; Tipo B, ausência de mobilidade do sistema tímpano-ossicular; Tipo C, pressão da orelha média negativa (Figura 6). Para o laudo dos reflexos acústicos contralaterais utilizou-se a classificação de Gelfand (1984), que considera reflexo acústico presente para reflexo desencadeado entre 70 e 100 dBNA acima do

limiar de via aérea, podendo ser desencadeado entre 30 e 60 dBNA acima do limiar nos casos de recrutamento e ausente quando o reflexo não foi desencadeado até a saída máxima do equipamento.

Figura 6. Tipos de curvas timpanométricas.



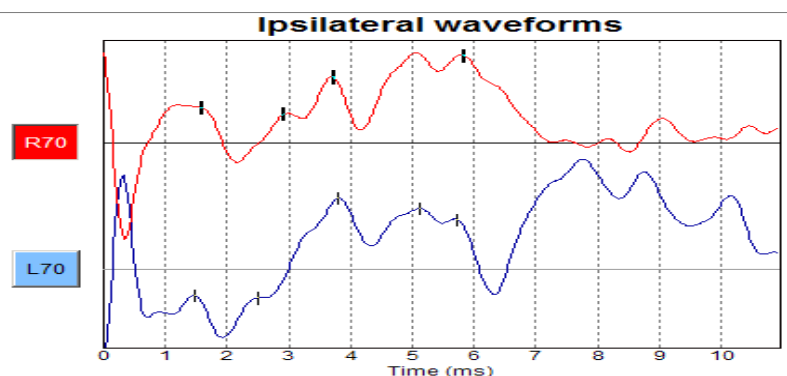
Fonte: Elaborado pela autora. Legenda: a: Curva tipo A; b: Curva tipo C; c: Curva tipo B; d: Curva tipo Ad; e: Curva tipo As.

### *Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE)*

Tem como objetivo avaliar a atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, mapeando as sinapses da via auditiva desde o nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior na região da ponte, núcleo do lemnisco lateral até o colículo inferior em nível do mesencéfalo. A captação do PEATE é realizada utilizando-se eletrodos de superfície na frente, lóbulos das orelhas ou mastoides e observadas em forma de ondas promediadas pelo computador no equipamento (Figura 7). A análise realizada considerou como parâmetros os valores de latência das ondas I, III e V, e de seus interpicos, a latência absoluta da onda V e a diferença interaural do intervalo I - V segundo Musiek *et al.* (1999). O equipamento utilizado foi o modelo EPIC PLUS, LABAT®. Nos casos em que observa-se resultados sugestivos de alteração

retrococlear, os pacientes são encaminhados para investigação diagnóstica.

Figura 7. Traçado PEATE



Fonte: Dados da pesquisa, PEATE: Potencial evocado auditivo do tronco encefálico.

#### 4.8 Análise estatística

As variáveis contínuas – idade, altura em desvios padrões (DP), índice de massa corporal (IMC) em kg/m<sup>2</sup> ou em DP, circunferência abdominal (CA), relação cintura/altura (CA/A), níveis de glicemia, HDL, triglicérides HOMA-IR e limiares auditivos – foram descritas como média e DP ou mediana e quartis conforme o tipo de distribuição. As variáveis categóricas – grupo etário, cariótipo, tipo e grau da perda auditiva, achados da otoscopia, timpanometria, reflexos estapédicos, uso de GH, uso de estrógeno, antecedentes patológicos – foram apresentados em frequências (n) e percentuais (%).

Utilizando-se os programas IBM-SPSS Statistics (versão 22.0, Inc., Chicago, IL) e GraphPad Prism (versão 5.03), foram realizados testes de correlação de Pearson ou Spearman entre as variáveis contínuas; teste T ou Mann-Whitney (2 grupos), ANOVA ou Kruskal-Wallis (mais de 2 grupos) para comparação entre médias de variáveis contínuas; e os testes qui-quadrado ou Fisher para análise de variáveis categóricas. Modelo de Regressão Generalizada com a função Gamma Log foi usado para determinar a relação entre FT-3 ou FT-4 em orelhas normais e com PASN e os dados clínicos e bioquímicos, e o teste de significância de Sidak para comparar pares de médias estimadas de FT-3 ou FT-4, considerando como significante valores de  $P < 0,05$ .



#### **4.9 Aspectos éticos**

##### *Termo de consentimento livre e esclarecido*

Todos os participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e métodos do estudo, e somente após a assinatura do termo de assentimento (para as menores de idade) e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram incluídos na pesquisa (APÊNDICE C).

##### *Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)*

A aprovação no Comitê de Ética se deu através do CEP 5045 – Hospital Universitário Walter Cantídio / Universidade Federal do Ceará (UFC), via Plataforma Brasil CAAE 41687014.1.0000.5045 (ANEXO A).

## 5 RESULTADOS

Foram estudadas 43 pacientes com idade de 4,7 a 60,9 anos ( $24,2 \pm 10,9$  anos), num total de 86 orelhas examinadas. Devido a possibilidade de apresentarem alterações distintas nas orelhas avaliadas, alguns dados são apresentados por orelha e não por pacientes. Os dados clínicos, antropométricos e bioquímicos, cariótipo e tratamento com GH e ou estrógeno obtidos da revisão dos prontuários das pacientes são apresentadas nas Tabelas 3 e 4 e os limiares auditivos tonais na Tabela 5.

Tabela 3 – Dados clínicos, antropométricos e bioquímicos das 43 pacientes avaliadas

Variáveis	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
Idade (anos)	43	4,7	60,9	24,2	10,9
Altura (DP)	41	-5,24	1,81	-2,75	1,34
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	41	16,7	42,6	24,2	5,2
IMC (DP)	17	-1,6	2,1	0,6	0,8
CA (cm)	34	60,0	120,0	79,6	12,3
CA/A	34	0,41	0,85	0,56	0,09
Glicemia (mg/dL)	39	68	98	80,9	7,4
HDL (mg/dL)	38	21,0	86,0	50,5	13,7
Triglicérides (mg/dL)	38	47	248	94,0	43,0
Insulina	25	1,9	33	10,0	7,8
HOMA-IR	25	0,38	6,76	2,07	1,67

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; CA/A: relação cintura/altura; HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*.

A distribuição das pacientes por grupo etário, cariótipo, categoria nutricional e tratamento com GH e estrógeno estão representados na tabela 4. A maioria das pacientes estava no grupo etário de 20 - 60 anos (60,46%). Quanto ao cariótipo, observa-se 24 pacientes com monossomia (55,81%). Dados de peso e altura foram obtidos de 41 pacientes, sendo que 24 (58,53%) estavam dentro do

peso normal, 12 (29,26%) com excesso de peso e 5 (12%) eram obesas. Quanto ao grupo tratamento com GH e estrógeno, mais de 50% das pacientes (51,2%) haviam feito tratamento ou estavam em uso de GH e estrógeno (tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das pacientes por grupo etário, cariótipo, categoria nutricional e tratamento com GH e estrógeno

<b>Características</b>	<b>Frequências</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Grupo etário (anos)</b>		
< 10	2	4,6 %
10 - 20	14	32,5 %
20 - 60	26	60,5 %
> 60	1	2,3 %
<b>Cariótipo</b>		
Monossomia	24	55,8 %
Mosaico sem alteração de X	9	20,9 %
Mosaico com alteração de X	10	23,3 %
<b>Categoria Nutricional</b>		
Normal	24	58,5 %
Excesso de Peso	12	29,5 %
Obesidade	5	12 %
<b>Grupo Tratamento GH e Estrógeno</b>		
GH não / Estrógeno não	2	4,7%
GH não / Estrógeno sim	11	25,6%
GH sim / Estrógeno não	6	14%
GH sim / Estrógeno sim	22	51,2%

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5 – Limiares auditivos tonais nas frequências de 0,25 a 8 KHz nas 86 orelhas avaliadas

<b>Frequência</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo(dBNA)</b>	<b>Máximo(dBNA)</b>	<b>Média(dBNA)</b>	<b>DP</b>
0,25 KHz	86	5	105	23,4	17,1
0,5 KHz	86	10	115	23,2	15,6
1 KHz	86	10	120	24,1	17,5
2 KHz	86	5	120	23,9	19,6
3 KHz	86	5	120	22,5	19,5
4 KHz	86	0	120	23,1	20,7
6 KHz	86	5	105	26,4	21,7
8 KHz	86	5	105	29,2	22,6

Fonte: Dados da pesquisa.

Das 43 pacientes avaliadas, 23 (53,5%) apresentaram alteração auditiva

uni ou bilateral e vinte (46,5%) apresentaram audição normal bilateral (ANEXO B).

Tabela 6 – Distribuição das orelhas por tipo e grau da PA, audiometria vocal (n=86 orelhas)

<b>Características</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Grupo Perda Auditiva</b>		
Normal	47	54,6%
Alterado	39	45,4%
<b>Tipo de Perda Auditiva (n=39)</b>		
Condutiva	4	10,25 %
Mista	9	23%
Sensorineural	12	30,8 %
Sensorineural em frequências isoladas	14	35,9%
<b>Grau da PA (orelhas alteradas)</b>		
<b>FT3 (n=25)</b>		
Discreto ou mínimo	2	8 %
Leve	17	68%
Moderado	3	12 %
Severo	2	8 %
Profundo	1	4%
<b>FT4(n=31)</b>		
Leve	23	74,2%
Moderado	4	12,9%
Severo	3	9,7%
Profundo	1	3,2%
<b>Audiometria Vocal</b>		
IPRF ≥ 88%	83	96,5 %
IPRF < 88%	3	3,5 %

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: IPRF: Índice Percentual de Reconhecimento de Fala, PA: perda auditiva; FT3: média dos limiares em 0,5, 1 e 2 KHz; FT4: média dos limiares em 0,5, 1, 2 e 4 KHz.

Considerando os audiogramas obtidos nas 86 orelhas avaliadas, 47 (54,6%) foram classificadas como normais e 39 (45,4%) com algum tipo de alteração auditiva, sendo 12 (30,8%) PASN, 9 (23%) PAM e 4 (10,25%) PAC, 14 (35,9%) apresentaram PASN em frequências isoladas. (Tabela 6) (ANEXO B).

Quanto ao grau de PA, considerando FT3, 25 (29%) apresentaram algum

grau de PA, sendo 17 orelhas (68%) classificadas como leve; 2 orelhas (8%) como discreto ou mínimo; 3 orelhas (12%) como moderado; 2 orelhas (8%) como severo, e apenas em 1 orelha (4%) como profundo.

Considerando os valores de FT-4, 31(36%) orelhas apresentaram algum grau de PA, sendo: 23 orelhas (74,2%) classificadas de grau leve; 4 orelhas (12,9%) como moderado; 3 orelhas (9,7%) severo, e apenas em 1 orelha (3,2%) como profundo. (Tabela 6).

Os dados necessários para diagnosticar a presença da SMET estavam disponíveis em 30 prontuários (12 crianças/adolescentes e 18 adultas). Vinte e quatro pacientes (80%) apresentaram algum dos componentes da SMET.(Tabela 7).

Tabela 7 – Frequência de componentes da SMET nas pacientes avaliadas (n=30)

Características	Frequência	Porcentagem
<b>Número de componentes da Síndrome Metabólica (30 pacientes)</b>		
0	6	20%
1	14	47%
2	9	30%
3 ou mais (SMET)	1	3%

Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto às principais queixas auditivas, 40 orelhas (46,5%) eram de pacientes que apresentaram dificuldade de conversação, percepção de fala e zumbido; 12 orelhas (14%) referiram otalgia; 7 orelhas (8%) tontura; 3 orelhas (3,5%) com história de cirurgia otológica prévia.

O levantamento da história otológica e das principais queixas apresentadas, segue demonstrado na tabela 8.

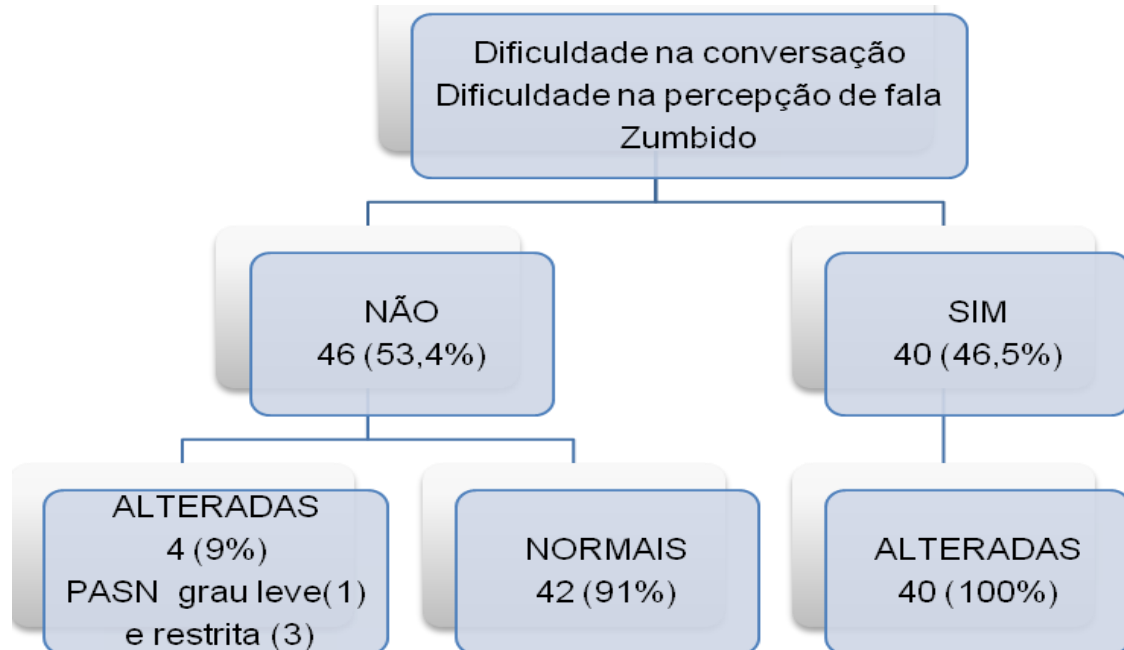
Tabela 8 – História otológica e principais queixas auditivas

Queixas	Frequência	Porcentagem
Dificuldade na conversação; Dificuldade na percepção de Fala e Zumbido	40	46,5%
Otalgia e/ou Otorréia	12	14%
Tontura	7	8%
Cirurgia otológica prévia	3	3,5%
Ausência de sintomas	45	52%

Fonte: Dados da pesquisa.

Das 46 orelhas que não apresentaram queixas de dificuldade de conversação, percepção de fala e zumbido, 4 orelhas (9%) apresentaram PASN, sendo 1 de grau leve e 3 em frequência isolada (Figura 8).

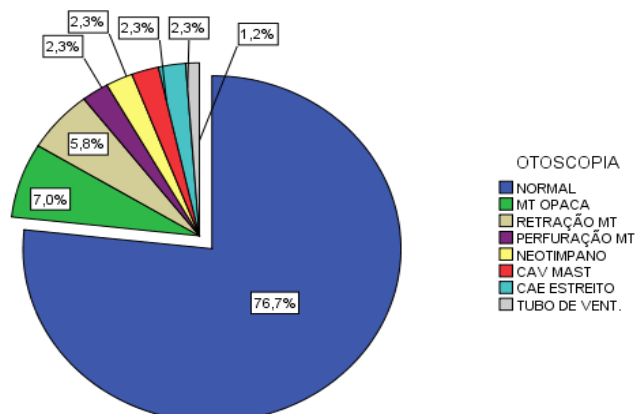
Figura 8 – Frequência de PASN quanto a presença ou ausência de sintomas auditivos



Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: PASN: perda auditiva sensorioneural.

Os principais achados da otoscopia nas 86 orelhas revelam 66 orelhas (76,7%) com otoscopia normal, 6 (7%) com MT opaca, 2 (2,32%) com membrana timpânica (MT) perfurada, 2 (2,32%) com cavidade mastóidea (resultado de retirada de colesteatoma), 5 (5,8%) com retração de MT, 2 (2,32%) com conduto auditivo externo(CAE) estreito e 2 (2,32%) com neotímpano e 1 (1,16%) com tubo de ventilação (TV). (Gráfico 1).

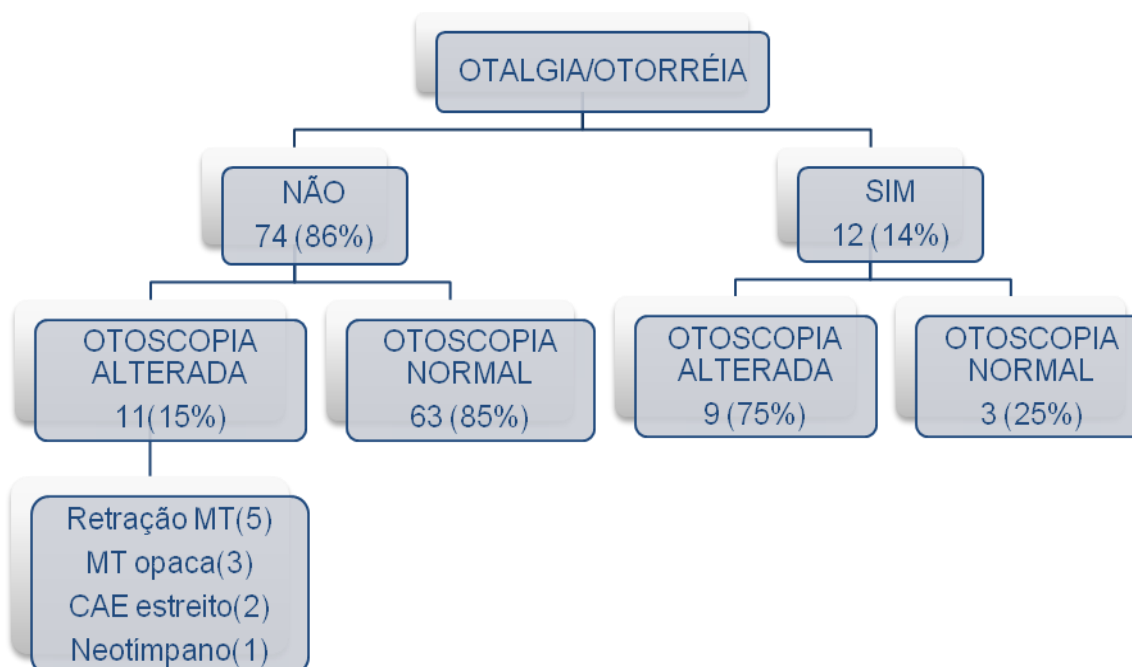
Gráfico 1 – Achados na otoscopia nas orelhas direita e esquerda (n=86)



Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: TV: tubo de ventilação; MT: membrana timpânica; CAE: conduto auditivo externo.

Correlacionando os achados de otoscopia com as queixas otológicas (otalgia), observou-se que das 74 (86%) orelhas que não apresentaram essas queixas, 11(15%) orelhas apresentaram a otoscopia alterada: 5 MT retraída,3 MT opaca, 2 conduto auditivo externo (CAE) estreito e 1 neotímpano (Figura 9).

Figura 9 – Frequência de otoscopia alterada quanto a presença ou ausência de queixas otológicas



Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: MT: membrana timpânica;CAE: conduto auditivo externo.

Os estigmas da ST mais frequentemente observados foram o palato ogival (83,7%) e a baixa implantação de orelhas (55,8%)(Tabela 9). Não houve correlação entre limiares auditivos e malformações craniofaciais.

Tabela 9 – Principais malformações craniofaciais observadas nas pacientes com ST

Características	n	%
Palato ogival	36	83,72
Implantação baixa das orelhas	24	55,81
Pescoço alado	15	34,88
Proeminência auricular	13	30,23
Micrognatia	2	4,65

Fonte: Elaborada pelo autor.

A timpanometria foi realizada em 81 orelhas, revelando curva timpanométrica tipo A (normal) em 70 orelhas, curva tipo Ad (hipermobilidade do sistema timpano-ossicular) em 3 casos; curva tipo Ar (rigidez do sistema timpano-

ossicular) em 2 orelhas; 2 orelhas com curva tipo B (líquido na orelha média) e curva tipo C (disfunção da tuba auditiva) em 4 orelhas (Tabela 10). A timpanometria não foi realizada em 5 orelhas, por apresentarem cavidade tímpano-mastoidea ou perfuração de MT ou tubo de ventilação. Não foi possível a pesquisa do reflexo acústico em 5 orelhas devido a alterações na orelha média: perfuração de MT, presença de tubo de ventilação e cavidade tímpano-mastoidea. A distribuição das frequências e porcentagens das curvas timpanométricas e dos reflexos acústicos estão representados na tabela 10 e 11.

Tabela 10 – Frequências e porcentagens das curvas timpanométricas (n=81)

Características	n	Porcentagem
<b>Curvas timpanométricas</b>		
Tipo A	70	86,4%
Tipo C	4	4,9%
Tipo Ad	3	3,7%
Tipo Ar	2	2,4%
Tipo B	2	2,4%
Não realizada	5	6,2%

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 11 – Frequências e porcentagens dos reflexos acústicos contralaterais (n=81)

Características	N	%	n	%
Contralateral	Presentes		Ausentes	
0,5 KHz	60	74%	21	26%
1 KHz	60	74%	21	26%
2 KHz	58	71,6%	23	28,4%
4 KHz	56	69,1%	25	30,9%

Fonte: Dados da pesquisa.

O PEATE foi realizado em 25 pacientes (50 orelhas). Foi observado latência aumentada em 4 orelhas, compatível com PAC ou PAM apresentada na audiometria. PEATE com ausência de ondas em duas orelhas, compatível com PA de grau severo e profundo, estando os limiares auditivos acima de 70 dBNA. Em nenhuma paciente foi encontrado diferença interaural de intervalo I - V maior que 0,3. Os resultados do PEATE são apresentados na tabela 12.



Tabela 12 – Frequência e porcentagem de achados apresentados no PEATE (n=50)

<b>Características</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
PEATE Normal	44	88%
PEATE com latências aumentadas	4	8%
PEATE com ausência de ondas	2	4%

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 13 mostra a distribuição dos achados audiológicos por grupo etário, cariótipo, estado nutricional e tratamento prévio ou atual com GH/E.

Tabela 13. Dados descritivos de 43 mulheres (86 orelhas) com ST de acordo com função auditiva, idade, cariótipo, estado nutricional e tratamento com GH / E

<b>Categoria</b>	<b>Orelhas (%)</b>	<b>Normal n=47</b>	<b>PAC n=4</b>	<b>PAM n=9</b>	<b>PASN n=12</b>	<b>PASN Isoladas n=14</b>
<b>Grupo etário (anos)</b>						
<10	4 (4.6%)	2(50%)	2(50%)	-	-	-
10 - 19	28 (32.5%)	24(85.7%)	1 (3.5%)	1 (3.5%)	1 (3.5%)	1(3,5%)
20-60	52 (60.5%)	21(40,4%)	1 (2%)	7 (14.4%)	10 (19,2%)	13(25%)
> 60	2 (2.3%)	-	-	1 (50%)	1 (50%)	-
<b>Cariótipo</b>						
Monossomia 45,X	48 (55.8%)	28(58,3%)	4(8.3%)	4(8.3%)	6 (12.5%)	6(12,5%)
Mosaicismo 45,X/46,XX	18 (20.9%)	8(44,4%)	-	2(11%)	2 (11%)	6(33,3%)
Alt. X	20 (23.3%)	11 (55%)	-	3 (15%)	4(20%)	2(10%)
<b>Estado Nutricional</b>						
Normal	50 (58.1%)	31(62%)	2(4%)	4(8%)	6(18%)	7(14%)
Excesso de peso	24 (27.9%)	9(37.5%)	2(8.3%)	4(16.7%)	5(20.8%)	4(16,6%)
Obesidade	12 (14%)	7(58,3%)	-	1(8,3%)	1(8,3%)	3(25%)
<b>Tratamento GH/E</b>						
Sem tratamento	4 (4.7%)	2(50%)	-	1(25%)	1(25%)	-
Apenas E	22 (25.6%)	7(31.8%)	-	2(9%)	6(7.2%)	7(31,8%)
Apenas GH	12 (14%)	10(83.3%)	-	1(8.3%)	-	1(8,3%)
GH e E	44 (51.2%)	28(63.6%)	2(4.6%)	4(9%)	4(9%)	6(13,6%)

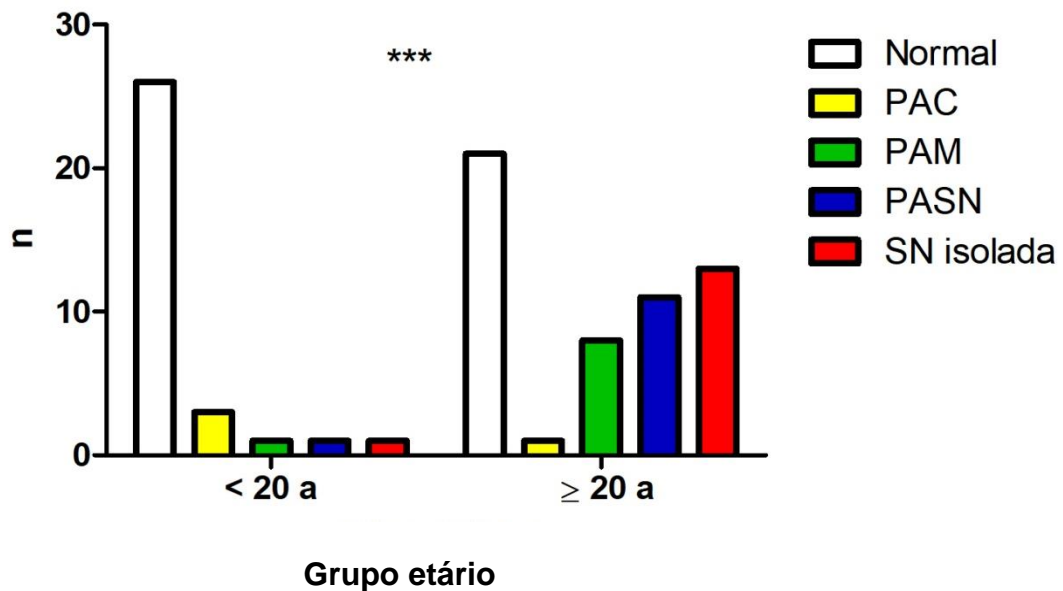
Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: PAC: Perda Auditiva Condutiva; PASN: Perda Auditiva Sensorioneural; PAM: Perda Auditiva Mista; E: estrógeno; GH: Hormônio de crescimento.

De acordo com o grupo etário, foi observada diferença significativa na distribuição do tipo e grau de perda entre os grupos de crianças/adolescentes (10 -

20 anos) e adultas (20 - 60 anos). A prevalência de PA foi maior nas pacientes adultas (20 - 60 anos) com 46,3% das pacientes apresentando algum tipo de PA, com predomínio do tipo sensorineural entre adultas (27,8%) e grau leve (38,8%) (Gráficos 2 e 3).

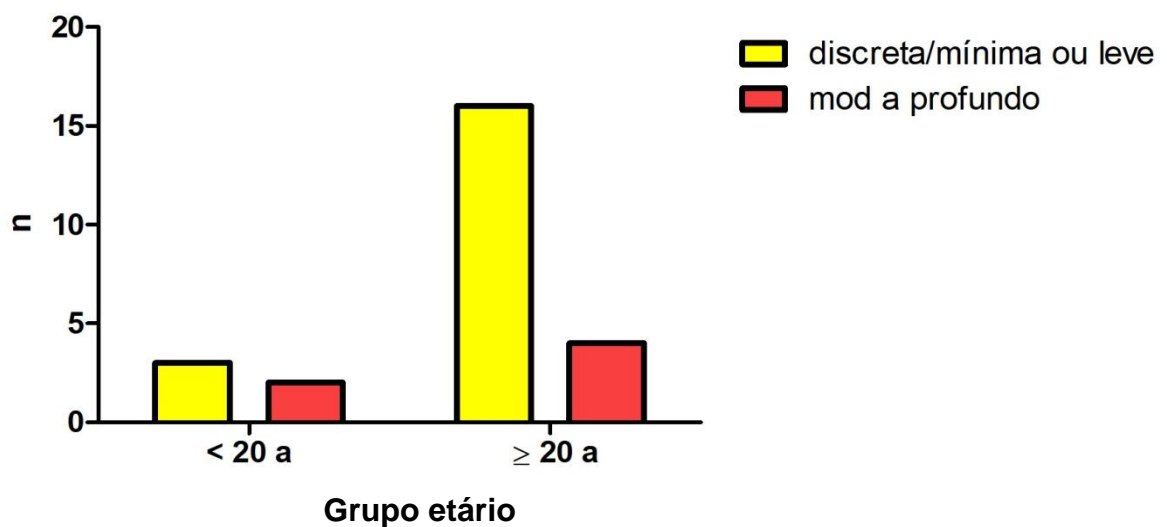
Gráfico 2. Distribuição das orelhas por tipo de PA e grupo etário



\*\*\* $P=0,0003$

Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: PA: perda auditiva; PAC: Perda Auditiva Conduativa; PAM: Perda auditiva mista; PASN: Perda auditiva sensorineural, n=número de orelhas.

Gráfico 3. Distribuição das orelhas por grau de PA e grupo etário



Fonte: Dados da pesquisa. n= numero de orelhas.

Na tabela 14 e no gráfico 4 estão representados os valores (média e DP) da idade por tipo de perda auditiva. As pacientes que apresentavam PASN eram significativamente mais velhas que as demais e as que apresentavam PAC mais jovens (Gráfico 4).

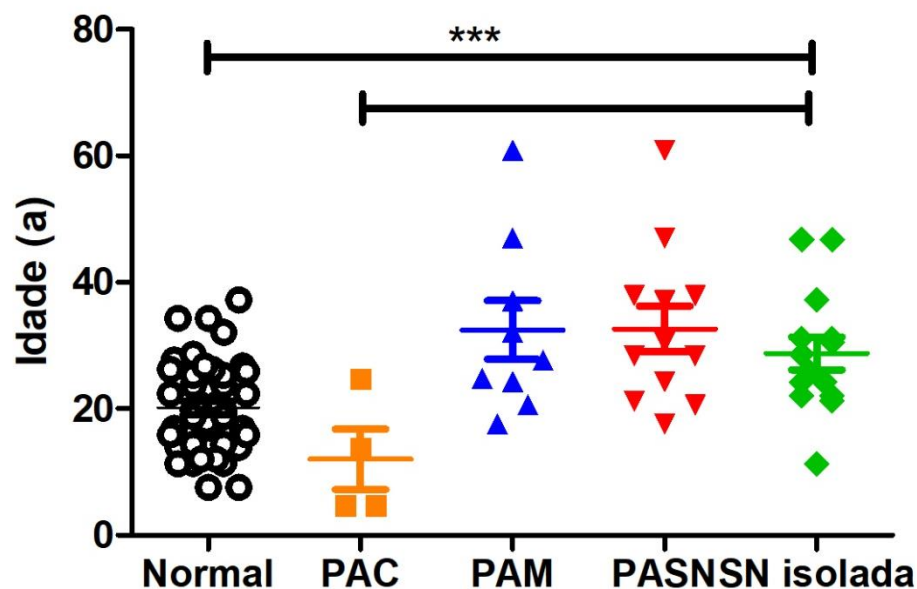
Tabela 14 – Idade (média e DP) das pacientes com orelhas normais ou com perda auditiva

Tipo	Normal	PAC	PAM	PASN	PASN isolada
n	47	4	9	12	14
<b>Idade*</b>	20,1 ± 7,1	12 ± 9,5	32,5 ± 13,9	32,7 ± 12,4	28,8 ± 9,8

Fonte: Dados da pesquisa. \*  $p < 0,0001$ .

Legenda: PAC: Perda Auditiva Condutiva; PAM: Perda Auditiva Mista; PASN: Perda Auditiva Sensori neuronal.

Gráfico 4. Distribuição da idade por tipo de perda auditiva

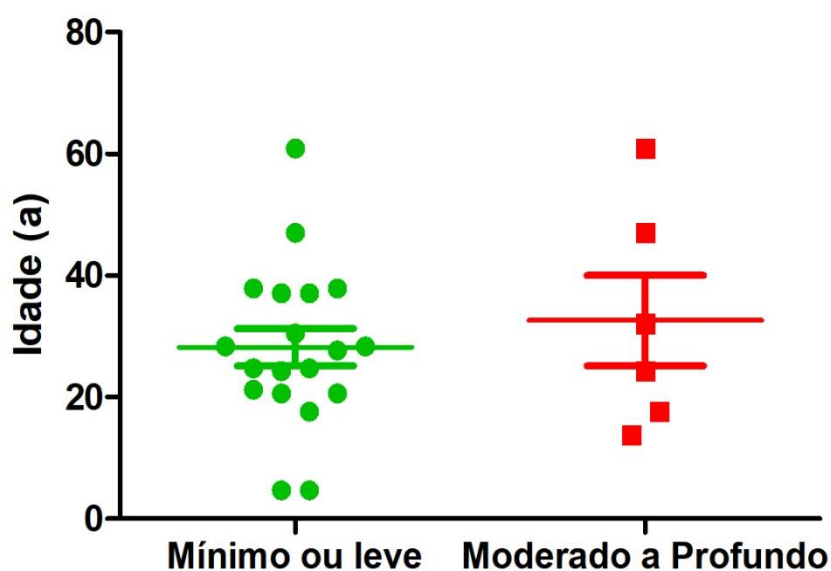


\*\*\*  $P < 0,0001$

Fonte: Dados da pesquisa. PAC: perda auditiva condutiva; PAM: perda auditiva mista; PASN: perda auditiva sensorial.

O Gráfico 5 e Tabela 15 mostram os valores da idade das pacientes por grau de PA. Observa-se PA de grau leve em pacientes com média de idade de 31 anos e moderado a profundo nas pacientes mais velhas.

Gráfico 5. Distribuição da idade das pacientes por grau de PA.



Fonte: Dados da pesquisa. PA: perda auditiva

Tabela 15 – Distribuição da idade das pacientes com PA conforme o grau de orelhas afetadas.

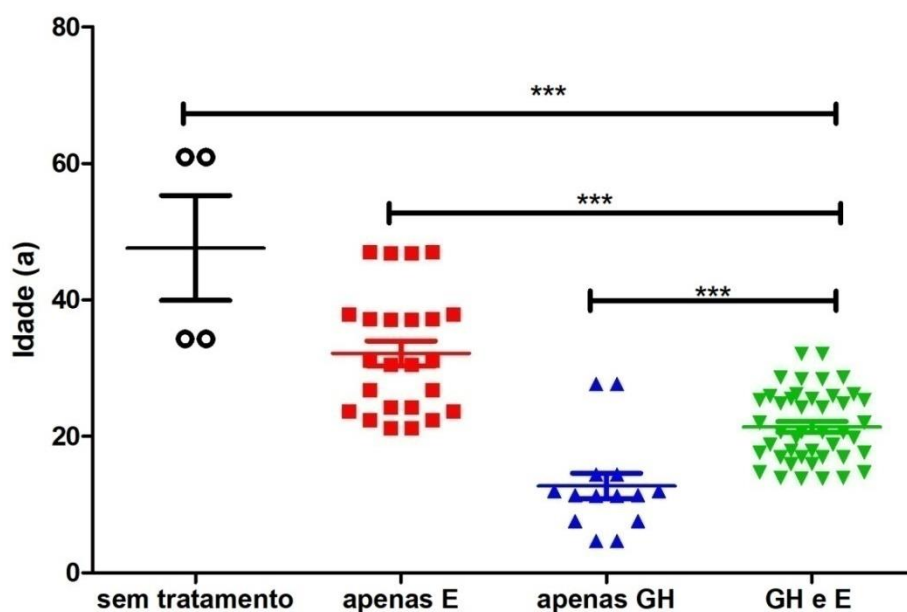
Grado	Discreto ou mínimo	Leve	Moderado a profundo
n	2	17	6
Idade (anos)	4,7 $\pm$ 0	31 $\pm$ 11,1	32,6 $\pm$ 18,2
Mín-Máx		17,6 - 60,9	13,6 - 60,9

Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: PA: Perda Auditiva.

Quanto ao cariótipo, embora se observe um maior percentual de audiometrias normais nas pacientes com monossomia, PAC nas pacientes com alteração estrutural do X, e PASN entre as pacientes com mosaicismo sem alteração estrutural de X, estas diferenças não foram estatisticamente significantes. (Tabela 13)

Em relação ao tratamento, foi observada diferença significativa quanto a idade (média e DP) das pacientes ( $p < 0,0001$ ). As pacientes tratadas somente com GH eram mais jovens que as demais, enquanto que as pacientes não tratadas com GH eram mais velhas. As pacientes não tratadas com GH, mas que estavam em uso de estrógeno (E) apresentavam maior cintura abdominal e IMC que as demais. Elas tinham também maior relação CA/A e trigliceridemia que as pacientes que receberam GH e E. Os níveis de insulina e HOMA-IR eram significativamente superiores nas pacientes mais jovens, que estavam sendo tratadas com GH e ainda não estavam repondo estrógeno ( Gráfico 6, tabela 16).

Gráfico 6. Distribuição da idade por grupo de tratamento GH e E



\*\*\* $P < 0,0001$

Fonte: Dados da pesquisa. E:estrógeno;GH: Hormônio de crescimento

A correlação Spearman de dados clínicos, auxológicos e bioquímicos e FT-3 para 0,5, 1 e 2 kHz e FT-4 para 0,5, 1, 2 e 4 kHz foram realizadas em 73 orelhas com audição normal ou PASN (Tabela 16). A FT-3 foi inversamente correlacionada com os níveis de insulina ( $r = -0,305$ ,  $P = 0,047$ ) e HOMA-IR ( $r = -0,324$ ,  $P = 0,034$ ), enquanto a FT-4 estava positivamente correlacionada com os níveis de HDL-C ( $r = 0,270$ ,  $P = 0,027$ ).

Tabela 16 – Dados clínicos, auxológicos, bioquímicos , FT-3 e FT-4 em 73 orelhas normais ou com PASN por grupo de tratamento GH e estrógeno .

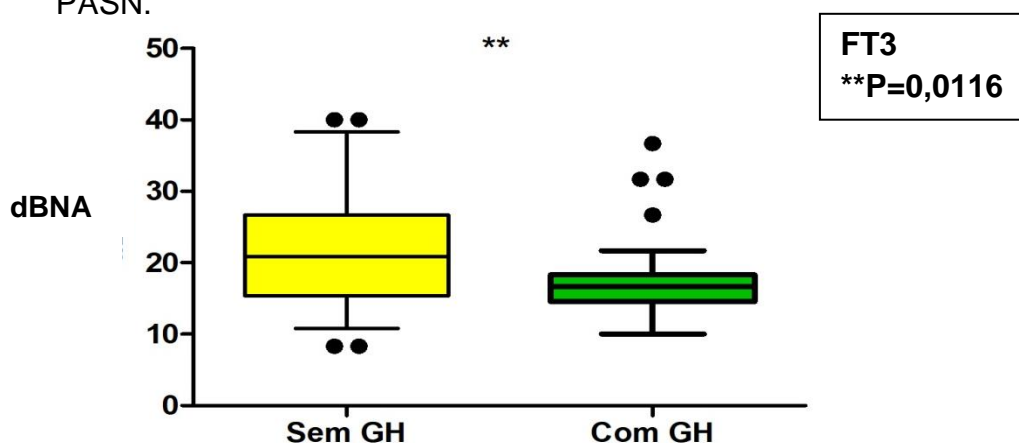
Grupo	Sem tratamento (A)	Apenas E (B)	Apenas GH (C)	GH e E (D)
idade	34.3 <sup>a,c</sup> (34.3 - 60.9)	30.5 <sup>b</sup> (23.7 - 37.2)	11.4 <sup>a,b,c</sup> (7.6 - 12)	20.6 <sup>b,c</sup> (16.4 - 25.5)
DP altura	-3.24 ± 0	-2.79 ± 1.95	-2.6 ± 1.28	-2.79 ± 1.05
CA (cm)	65 ± 0	88.6 ± 14.9 <sup>d</sup>	69.5 ± 8.6 <sup>d</sup>	76.6 ± 7.9
CA/A	0.45 ± 0	0.61 ± 0.12	0.54 ± 0.07	0.52 ± 0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17.6 ± 0	28.2 ± 6.8	22.3 ± 3.6	22.9 ± 3.9
DP IMC	-	-0.02 ± 0	1.08 ± 0.72	0.3 ± 0.84
Glicemia (mg/dL)	79 ± 0	82.3 ± 8	79.1 ± 6.9	80.0 ± 6.97
HDL (mg/dL)	38 ± 0	57.6 ± 13.9 <sup>b</sup>	46.4 ± 10.4 <sup>b,c</sup>	48.0 ± 14.2 <sup>c</sup>
Tgl (mg/dL)	68	109 (79 - 123)	73 (66 - 134)	78 (61 - 87)
Insulina	-	6.1 <sup>e</sup> (3.8 - 15.1)	15.8 <sup>d,e</sup> (7.75 - 25.7)	7.2 <sup>d</sup> (5 - 12)
HOMA-IR	-	1.15 <sup>f</sup> (0.71 - 3.72)	3.26 <sup>f,g</sup> (1.72 - 5.13)	1.44 <sup>g</sup> (1.01 - 2.20)
Cariótipo 45,X	1 (2.4%)	10 (24.3%)	8 (19.5%)	22 (53.6%)
Cariótipo 45,X/ 46,XX	2 (12.5%)	9 (56%)	3 (18.7%)	2 (12.5%)
Cariótipo sem alt. X	-	2 (12%)	2 (12%)	13 (76.4%)
FT3 (dB)	13.3 (8.3 - 40)	23.3 <sup>a</sup> (16.6 - 26.6)	18.3 (16.6 - 18.3)	15 <sup>a</sup> (13.3 - 18.1)
FT4 (dB)	12.5 (10 - 45)	23.7 <sup>a</sup> (16.3 - 26.2)	17.5 (15 - 18.75)	13.75 <sup>a</sup> (13.75 - 18.75)

Fonte: Dados da pesquisa. DP: desvio-padrão; CA: circunferência abdominal; CA/A: relação cintura/altura; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment- Insulin resistance*; PASN- perda auditiva sensorineural ; E: estrógeno; GH: hormônio de crescimento; FT3: média dos limiares tonais nas frequências 0,5, 1 e 2 KHz; FT4: média dos limiares tonais nas frequências 0,5, 1, 2 e 4 KHz. <sup>a-g</sup>P<0,05 ; <sup>b,c</sup>P<0,01

De acordo com o tratamento anterior ou atual, as orelhas foram distribuídas em quatro grupos: A- sem tratamento, 3 orelhas (4%); B-tratamento somente com E, 21 orelhas (28,4%); C- tratamento somente com GH, 13 orelhas (17,6%); D- tratamento com GH / E, 37 orelhas (50%). Os pacientes mais jovens estavam no Grupo C e os mais velhos no Grupo A. Com relação aos cariótipos, a maioria dos pacientes monossômicos de 45, X receberam o tratamento com GH / E (53,6%), enquanto a maioria dos pacientes com mosaico de 45, X / 46, XX foram tratados apenas com E (56%). Os pacientes do Grupo B tiveram maior CA e CA/A. A FT-3 e a FT-4 dos pacientes no Grupo B também foram significativamente maiores do que os pacientes do Grupo D, mesmo quando pareados pela idade.

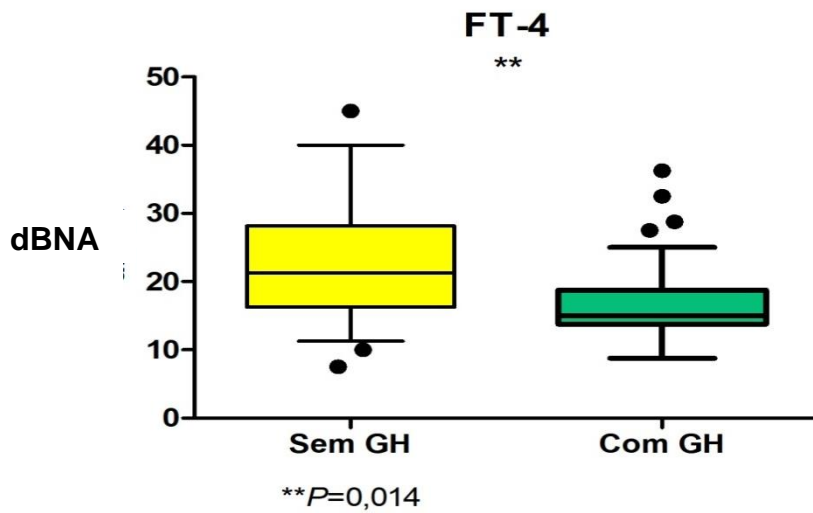
O modelo linear generalizado, incluindo FT-3 ou FT-4, como variáveis dependentes, idade, HDL, insulina ou HOMA-IR como covariáveis e cariótipo e estado do tratamento com GH / E foi realizado. Somente o tratamento prévio com GH pode estimar FT-3 e FT-4 com significância estatística "(P = 0,001 , significância de Sidak). FT-3 e FT-4 foram significativamente menores nos pacientes que receberam terapia com GH / E do que em pacientes tratados apenas com E (Gráficos 7 e 8). Em contraste, não houve diferença estatisticamente significativa de características audiológicas com o cariotipo.

Gráfico 7. Valores de FT-3 por grupo tratamento GH/E em 73 orelhas normais e com PASN.



Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: Hormônio do Crescimento. FT3: média de limiares tonais nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4KHz; dBNA: decibéis nível de audição.

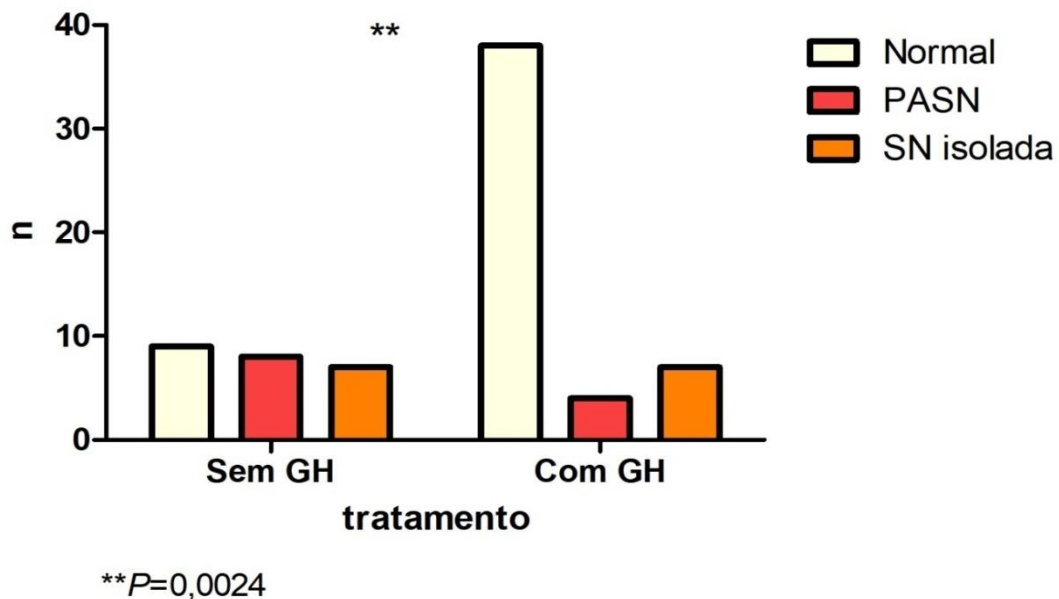
Gráfico 8. Valores de FT-4 por grupo tratamento GH/E em 73 orelhas normais e com PASN.



Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: FT4: média de limiares tonais nas frequências de 0,5,1 e 2 KHz; GH: Hormônio do Crescimento; dBNA: nível de audição.

O gráfico 9 mostra a prevalência de audição normal ou PASN nas pacientes que foram tratadas com GH. A prevalência de PASN foi menor nas pacientes tratadas com GH.

Gráfico 9. Prevalência de audição normal ou PASN e isoladas por grupo tratamento.



Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: PASN: Perda auditiva sensorineural; GH: Hormônio do crescimento, n: número de orelhas.



## 6 DISCUSSÃO

A população estudada consistiu de 43 pacientes (86 orelhas) portadoras de síndrome de Turner, em sua maioria adultas, com idade média de 24,2 anos e cariótipo 45 X (55,81%). Esta apresentação está em concordância com os estudos de Sybert e Caulet (2004), que afirmam ser a monossomia (45 X) o cariótipo mais comum, encontrado em 50-60% dos casos.

Das 86 orelhas avaliadas, 45,34% demonstraram algum tipo de alteração auditiva, sendo a PASN mais prevalente. Analisando 7 estudos que avaliaram mulheres com ST com idade entre 4 e 67 anos, observou-se uma prevalência de PASN variando de 17 a 57% (BARRENÃS; LANDIN-WILHELMSEN; HANSON, 2000; BARRENAS; NYLEN; HANSON, 1999; DHOOGHE *et al.*, 2005; HULTCRANTZ; SYLVEN, 1997; MORIMOTO *et al.*, 2006; OSTBERG *et al.*, 2004; STENBERG *et al.*, 1998).

No presente estudo, o grupo etário de 20 – 60 anos apresentou maior prevalência de PA. A PASN de grau leve foi mais prevalente nesse grupo etário. Hultcrantz e Sylven (1997) avaliaram 40 mulheres ST com idade entre 16-34 anos e observaram 45% de PASN, enfatizando o envelhecimento precoce da audição em mulheres com ST antes dos 40 anos. Considerando que a média de idade das mulheres que apresentaram PA leve foi de 31 anos, pode-se observar também no presente estudo a PA precoce em mulheres ainda jovens.

Os dados mostram que o aumento da idade contribui para o aparecimento de PA, o que é esperado tanto na população normal quanto em pacientes com ST. O que chama atenção é o aparecimento precoce da PASN nas mulheres com ST. Em seu estudo em pacientes com ST, Hederstierna, Hulcrantz e Rosenhall (2009) também relatam o declínio progressivo da audição, que piora na idade adulta.

O estudo de Barrenãs, Nylén e Hanson (1999) que avaliou mulheres com ST entre 4 e 60 anos, encontrou uma prevalência de perda auditiva condutiva e mista de 26%. No presente estudo, a PA do tipo condutiva e mista ocorreu em 33% das orelhas afetadas. De acordo com Bergamaschi *et al.* (2008), as otites médias são mais comuns nas pacientes com ST do que na população em geral devido às malformações do sistema auricular que levam à disfunção da tuba auditiva e pneumatização incompleta das mastoides.

Quanto ao grau de PA, a prevalência de orelhas com algum grau de perda foi maior quando se considerou os critérios da escala de HEAR do que o obtido com a classificação de Davis e Silverman (36% vs. 29%), demonstrando ser a classificação HEAR mais sensível para prever o grau de PA em pacientes com ST.

Quanto às principais queixas auditivas relatadas, ou seja, dificuldade na conversação, na percepção da fala ou zumbido, 53,5% das pacientes não apresentaram qualquer um desses sintomas. No entanto, foi detectada PASN em 9% delas, restrita ou de grau leve. Guimarães *et al.* (2001) avaliaram 60 prontuários e queixas otológicas apareciam em 26,6% das pacientes. Queixas otorrinolaringológicas como otalgia também foi comum neste estudo, sendo observada em 14% das pacientes. A perda auditiva em mulheres com ST não é clinicamente evidente na maioria dos casos, sendo fundamental o acompanhamento audiológico de todas as pacientes com ST, mesmo assintomáticas (BRANCO, 2014). No presente estudo, foi identificada uma prevalência de otoscopia alterada em 15% das pacientes do grupo que não referiu esses sintomas (86%). Esses resultados estão de acordo com a literatura e reforçam a importância da avaliação audiológica sistemática em virtude do número considerável de alterações detectadas em pacientes assintomáticos. Kubba *et al.* (2016) sugerem avaliação anual, pois a detecção precoce de alterações auditivas e seus fatores associados possibilitará o encaminhamento ao especialista adequado, reabilitação com aparelhos auditivos ou implante coclear, além do monitoramento auditivo dessas pacientes; atenuando assim os prejuízos que a PA traz ao convívio social e qualidade de vida do indivíduo.

Os achados de otoscopia revelam a MT opaca como alteração mais frequente (5,81%), seguida de CAE estreito, cavidade mastóidea, MT perfurada, neotímpano e MT retraída (cada um com 2,3%) e presença de TV (1,16%) (Gráfico 1). Em estudo com 178 pacientes, Hall, Richter e Choo (2009), detectaram otoscopia alterada em 18% das pacientes (MT retraída, perfuração MT e colesteatoma). Bergamaschi *et al.* (2008) relatam a incidência de 5,18% de colesteatoma em pacientes com ST. No corrente estudo, essa incidência foi de 2,32% de pacientes com cavidade mastoidea por cirurgia otológica prévia para retirada de colesteatoma. A única intervenção capaz de reduzir o desenvolvimento da perda auditiva e seus dados em portadoras da ST é o diagnóstico e tratamento precoce dos problemas

otorrinolaringológicos, principalmente na infância (OSTBERG *et al.*, 2004).

A análise das malformações craniofaciais mostra predominância do palato ogival, com 83,72%, seguida de implantação baixa de orelhas (55,81%), pescoço alado (34,88%), proeminência auricular (30,23%) e micrognatia (4,65%). Esses dados são concordantes com os achados de Makishima *et al.* (2009), que observaram o palato ogival, implantação baixa de orelhas e micrognatia como estigmas mais característicos da ST. Segundo Davenport (2010), a haploinsuficiência do gene *SHOX* estaria relacionado a déficit auditivo. Nesse estudo não foi observado correlação entre limiares auditivos e malformações craniofaciais.

Alguns estudos relatam que as pacientes com monossomia apresentam mais alterações otológicas que os mosaicismos (BARRENÃS; LANDIN-WILHELMESEN; HANSON, 2000). No presente estudo não foi observado correlação do perfil audiológico com o cariótipo, visto que a distribuição da PASN, condutiva e mista em relação ao cariótipo não apresentou diferença estatisticamente significativa.

No corrente estudo, observou-se uma alta prevalência de pelo menos um componente de SMET (83% dos pacientes), mas SMET foi detectado em apenas um paciente (5,5%). A frequência de SMET se mostrou semelhante ao observado na população brasileira em geral (ISER *et al.*, 2012). Alguns autores relataram associação entre PA e alterações metabólicas, mas pelo nosso conhecimento a associação entre SMET e PA ainda não havia sido investigada em pacientes com ST. No presente estudo, embora tenha sido observada uma correlação direta entre HDL-C e FT-4 e uma correlação inversa entre insulina e HOMA-IR e FT-3, nenhuma associação significativa foi encontrada após o ajuste para idade, estado de tratamento com GH / E e cariótipo.

Quanto ao tratamento, foi observado que a maioria das pacientes eram mulheres adultas jovens (média de idade de 21,4 anos) que estavam em tratamento ou haviam sido tratadas com GH e estrógeno. O grupo que não recebeu nenhum tratamento era formado por pacientes bem mais velhas (média de idade de 47,6 anos), cujo diagnóstico foi tardio. Notavelmente, o presente estudo apresentou evidências de associação entre PASN e tratamento prévio com GH, uma vez que foi observado limiares auditivos maiores em pacientes que não receberam esse tratamento, mesmo quando ajustados para a idade. Leon *et al.* (1995)

demonstraram que o IGF-1 estimulou o crescimento do gânglio cocleovestibular. Em contraste, uma revisão recente baseada em dois estudos longitudinais prévios afirmou que não havia evidências que o tratamento com GH / E previne o desenvolvimento de PASN em pacientes com ST ( KUBBA *et. al.* , 2016). O primeiro estudo foi conduzido por Ostberg *et. al.* (2004) e envolveu 138 mulheres, com idade média de 29 anos (16-67 anos), 49 dos quais foram tratados com GH durante a infância. Embora uma menor proporção de pacientes com PASN tenha sido observada no grupo tratado com GH, os autores identificaram que apenas a idade seria um preditor independente para PA. Eles argumentaram ser difícil avaliar com precisão os efeitos da GH sobre a audição nesse contexto visto que atualmente quase todas as pacientes recebem esse tratamento para melhorar a altura final, enquanto que o grupo não tratado será sempre constituído por pacientes mais velhas, nascidas antes do advento desta terapia. O segundo estudo envolvendo 173 pacientes do sexo feminino com idade média de 12 anos (3-24 anos) em uso apenas de GH (72%), apenas de E (17%) ou nenhum tratamento (9%). Os autores compararam a prevalência de PASN nos três grupos e não encontraram associação entre o tratamento com GH e PA. Deve-se notar que a amostra foi mais jovem e teve uma menor prevalência de PASN (BERGAMASCHI *et.al.*, 2008).

No nosso centro, acompanhamos muitas pacientes cujo diagnóstico de ST foi feito no final da adolescência ou no início da idade adulta, referenciadas tardiamente por sintomas relacionados ao hipogonadismo. Infelizmente, o acesso ao cariótipo ainda é limitado, contribuindo ainda mais para esse atraso no diagnóstico. Embora em nossa amostra a idade das pacientes não tratadas com GH tenha sido significativamente superior ao grupo tratado, a magnitude desta diferença talvez tenha sido inferior ao demonstrado em estudos prévios. Na análise de regressão múltipla, o efeito do tratamento com GH foi significativo mesmo após ajuste pela idade. Como limitações do estudo, pode-se relatar o acesso limitado ao cariótipo, que limitou o número de pacientes e a existência de prontuários com dados incompletos, dificultando a coleta de dados. São necessários estudos longitudinais com um maior número de pacientes para esclarecer o mecanismo de proteção do GH na audição e recomenda-se que estratégias de acompanhamento para mulheres com ST incluam avaliação audiológica regularmente.

## 7 CONCLUSÕES

Foi descrito pela primeira vez o perfil audiológico de pacientes com Síndrome de Turner acompanhadas em um serviço de referência do Ceará.

Foi detectada uma elevada prevalência (53%) de alterações auditivas nas pacientes avaliadas, com predomínio do tipo sensorineural e em frequências isoladas (66%) e de grau leve (68%) entre as orelhas com PA. A perda auditiva do tipo condutiva foi mais comum entre as pacientes mais jovens (média de 12 anos) e a perda sensorineural de início precoce em pacientes adultas e jovens (média de 31 anos). A classificação HEAR para o grau de PA mostrou ser mais sensível para prever o diagnóstico de PA.

Foram detectadas alterações auditivas mesmo em pacientes assintomáticas. Os achados confirmam a importância da avaliação audiológica sistemática em todas as portadoras de ST, independentemente da idade, da presença de sintomas, do uso de GH ou estrógeno e do cariótipo.

Não houve correlação dos achados audiológicos com o cariótipo. Não foi encontrada associação significativa entre componentes da SMET e limiares auditivos após o ajuste para o estado de tratamento com GH e estrógeno.

Foi encontrada correlação significativa entre limiares auditivos e o uso de GH. Este estudo forneceu a primeira evidência observacional de que o tratamento com GH tem um efeito benéfico na audição.

## REFERÊNCIAS

ALBERTI, K.G.M.M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. **Circulation**, Dallas, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, Oct. 2009.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. **Type, degree and configuration of hearing loss**. Rockville, 2017. Disponível em: <www.ASHA.org>. Acesso em: 9 fev. 2015.

BAKHSHAEI, Mehdi *et al.* Hearing disorders in Turner's syndrome: a survey from Iran. **European Archives of Oto-rhino-laryngology**, New York, v. 272, n. 12, p.3705-3708, 23 dez. 2014. Springer Nature. DOI 10.1007/s00405-014-3371-1.

BARRENÄS, M.L.; LANDIN-WILHELMSSEN, K.; HANSON, C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 144, n. 1-2, p. 21-28, 2000.

BARRENAS, M.L.; NYLEN, O.; HANSON, C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 138, n. 1-2, p. 163-170, 1999.

BERGAMASCHI, R.; BERGONZONI, C.; MAZZANTI, L.; SCARANO, E. MENCARELLI, F.; MESSINA, F.; ROSANO, M.; IUGHETTI, L.; CICOGNANI, A. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. **Journal of Endocrinological Investigation**, Modena, v. 31, n. 9, p. 779-783, 2008.

BEVILACQUA, M. C. *et al.* **Tratado de audiologia**. São Paulo: Ed. Santos, 2011. 880p.

BLASCHKE, R.J.; TOPFER, C.; MARCHINI, A.; STEINBEISSER, H.; JANSSEM, J.W.; RAPPOLD, G.A. Transcriptional and translational regulation of the Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene shox. **Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 278, p. 47820-47826, 2003.

BRANCO, C.C. Management of Turner syndrome in adult life and beyond. **Maturitas**, Amsterdam, v. 79, p. 471-475, 2014.

BRANN, D.W.; DHANDAPANI, K.; WAKADE, C.; MAHESH, V.B.; KHAN, M.M. Neurotropic and neuroprotective actions of estrogen: basic and clinical implications. **Steroids**, Amsterdam, v. 72, p. 5, p. 381-405, 2007.

CACCIATORE, F.; NAPOLI, C.; ABETE, P.; MARCIANO, E.; TRIASSI, M.; RENGO, F. Quality of life determinants and hearing function in an elderly population:

Observatorio Geriatrico Campano Study Group. **Gerontology**, Basel, v. 45, n. 6, p. 323-328, 1999.

CHAN, K.; WANG, P.; WU, C.; HO, W.; LO, F. Otologic and audiological features of ethnic Chinese patients with Turner syndrome in Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, Taiwan, v. 111, p. 94-100, 2012.

DAVENPORT, M.L. Approach to the Turner syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, North Carolina, v. 95, n. 4, p. 1487-1495, 2010.

DAVENPORT, M.L.; ROUSH, J.; LIU, C.; ZAGAR, A.J.; EUGSTER, E.; TRAVERS, S.; FECHNER, P.Y.; QUIGLEY, C.A. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. **Hormony Research Paediatric**, North Carolina, v. 74, n. 1, p. 23-32, 2010.

DHOOGHE, I.J.; DE VEL E.; LEMMERLING, M.; VINCK, B. Otologic disease in turner syndrome. **Otology & Neurotology**, St. Petersburg, v. 26, n. 2, p. 145-150, 2005.

DIFRANCESCO, Renata C.; BREGOLA, Eugênia Georgeous Papanikoulau; PEREIRA, Laura S.; LIMA, Rubens Simões de. A obstrução nasal e o diagnóstico ortodôntico. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, Maringá, v.11, n.1, p.107-113, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-54192006000100014](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-54192006000100014)>. Acesso em: 20 jan. 2017.

FISH 3rd, J.H. *et al.* Morphology studies of the human fetal cochlea in turner syndrome. **Ear and Hearing**, Baltimore, v. 30, n. 1, p. 143-146, 2009.

FRIAS, J. L.; DAVENPORT, M. L Health supervision for children with Turner syndrome. **Pediatrics**, Springfield, v. 111, n. 3, p. 692-702, 1 mar. 2003. DOI 10.1542/peds.111.3.692.

FUJIMOTO, C.; YAMASOBA, T. Oxidative Stresses and Mitochondrial Dysfunction in Age-Related Hearing Loss. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Cairo, v. 2014, p. 1-6, 2014. DOI 10.1155/2014/582849.

GELFAND, S. A. The contralateral acoustic refl ex threshold. *In*: SILMAN, S. **The acoustic reflex**: basic principles and clinical applications. Orlando: Academic Press, 1984. p. 137-186.

GOLDMAN, B.; POLANI, P.E.; DAKER, M.G.; ANGELL, R.R. Clinical cytogenetic aspects of X-chromosome deletions. **Clinical Genetics**, New York, v. 21, p. 36-52, 1982.

GRIZ, S.M.S.; MENEZES, D.C.; MENEZES, P.L. Audiometria tonal e logoaudiometria. *In*: CALDAS NETO, S.; MELLO JÚNIOR, J.F.; MARTINS, R.H.G.; COSTA, S.S. (Org.). **Tratado de otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial**. 2.

ed. São Paulo: Roca; 2011. p. 389-411.

GUIMARÃES, M.M. *et al.* Intercorrências Clínicas na Síndrome de Turner. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 331-338, 2001.

GURGOR, N. *et al.* High frequency hearing loss in Ullrich – Turner syndrome. **European Journal of Pediatrics**, New York, v. 159, n. 10, p. 740-744, Oct. 2000.

HALL, J.E.; RICHTER, G.T.; CHOO, D.I. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 73, n. 1, p. 57-65, 2009.

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

HULTCRANTZ, M. *et al.* Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. **Acta Otolaryngology**, Stockholm, v. 126, n. 1, p. 10-14, Jan. 2006.

HULTCRANTZ, M.; STENBERG, A.E.; FRANSSON, A.; CANLON, B. Characterization of hearing in na X,0 'Turner mouse'. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 143, n. 1-2, p. 182-188, 2000.

HULTCRANTZ, M.; SYLVEN, E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 76, n. 1-2, p. 127-132, 1994.

HULTCRANTZ, M.; SYLVEN, L. Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 103, n. 1-2, p. 69-74, 1997.

ISER, B.P.M. Prevalência de fatores de risco e proteção para doenças nas capitais do Brasil- principais resultados do Vigetel 2010. **Ciências da Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 9, p. 2343-2356, 2012.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Archives of Otolaryngology**, Amsterdam, v. 92, n. 4, p. 311-324, Oct. 1970.

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

JORGE, A.A.L.; NISHI, M.Y.; FUNARI, M.F.A.; SOUZA, S.C.; ARNHOLD, I.J.P.; MENDONÇA, B.B. Baixa estatura por haploinsuficiência do gene SHOX: do diagnóstico ao tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia &**



**Metabologia**, São Paulo, v. 52, p. 765-773, 2008.

KAMOGASHIRA, T.; FUJIMOTO, C.; YAMASOBA, T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. **Biomed Research International**, London, v. 2015, p. 1-7, 2015. DOI 10.1155/2015/617207.

KING, A.K. *et al.* Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. **Ear & Hearing**, Texas, v. 28, p. 832-841, 2007.

KUBBA, H. *et al.* Ear health and hearing surveillance in girls and women with Turner's syndrome: recommendations from the Turner's Syndrome Support Society. **Clinical Otolaryngology**, New York, p.1-10, set. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/coa.12750>.

LEE, Ho Yun *et al.* Metabolic syndrome is not an independent risk factor for hearing impairment. **The Journal Of Nutrition, Health & Aging**, [s.l.], v. 20, n. 8, p.816-824, 19 dez. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-015-0647-0>.

LEHEUP, B.P. *et al.* Turney's syndrome: otologic abnormalities in 30 patients. **J. Humam Genetics**, New York, v. 36, n. 40, p. 315-321, 1988.

LEÓN, y *et al.* Insulin-like growth factor-I regulates cell proliferation in the developing inner ear, activating glycosyl-phosphatidylinositol hydrolysis and Fos expression. **Endocrinology**, [s.l.], v. 136, n. 8, p.3494-3503, ago. 1995. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.136.8.7628386>.

MAKISHIMA, T.; KING, K.; BREWER, C.C.; ZALEWSKI, C.K.; BUTMAN, J.; BAKALOV, V.K.; BONDY, C.; GRIFFITH, A.J. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. **International Journal of Pediatrics Otorhinolaryngology**, London, v. 73, n. 11, p. 1564-1567, 2009.

MANDELLI, A.S.; ABRAMIDES, D.V.M. Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na síndrome de Turner: estudo bibliográfico. **Revista CEFAC**, Bauru, v. 14, n. 1, p. 146-155, 2012.

MARTINI, A. *et.al.*; **Definicion,Protocols and Guidelines in Genetic Hearing Impairments**.1st Edition.London, England and Philadelphia,USA.Whurr Publishers Ltd.2001.185p.

MORIMOTO, N.; TANAKA, T.; TAJI, H.; HORIKAWA, R.; NAIKI, Y.; MORIMOTO, Y.; KAWASHIRO, N. Hearing loss in Turner syndrome. **The Journal of Pediatrics**, Amsterdam, v. 149, n. 5, p. 697-701, 2006.

MUSIEK, F.E.; BORENSTEIN, S.P.; HALL III, J.W.; SCHWABER, M.K. Audiometria de tronco encefálico (ABR): neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. *In*: KATZ, J. (Org.). **Tratado de audiologia clínica**. 4. ed. São Paulo: Manole. 1999. p.

349-371.

NIELSEN, J.; WOHLERT, M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. **Birth Defects: Original Article Series**, Charlottesville, v. 26, p. 209-223, 1990.

NOVAES, B.C.A.C.; MENDES, B.C.A. Habilitação auditiva: intervenção em bebês e crianças pequenas. In: CALDAS NETO, S.; MELLO JÚNIOR, J.F.; MARTINS, R.H.G.; COSTA, S.S. (Org.). **Tratado de otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2011. p. 371-380.

OSTBERG, J.E.; BECKMAN, A.; CADGE, B.; CONWAY, G.S. Oestrogen deficiency and growth hormone treatment in childhood are not associated with hearing loss in adults with Turner syndrome. **Hormony Research**, London, v. 62, n. 4, p. 182-186, 2004.

QUIGLEY, Charmian A. et al. Growth Hormone and Low Dose Estrogen in Turner Syndrome: Results of a United States Multi-Center Trial to Near-Final Height. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 87, n. 5, p.2033-2041, maio 2002. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.5.8477>.

RAO, E.; WEISS, B.; FUKAM, M.; RUMP, A.; NIESLER, B.; MERTZ, A. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. **Nature Genetics**, London, v. 16, p. 54-63, 1997.

ROS, C.; TERCERO, A.; ALOBID, I.; BALASCH, J.; SANTAMARIA, J.; MULLOL, J. Hearing loss in adults women with Turner's syndrome and congenital hypogonadisms. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 30, p. 111-116, 2014.

ROSENFELD, R.G. *et al.* Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner's Syndrome. **Endocrinologist**, Amsterdam, v. 4, p. 351, 1994.

ROSENFELD, R. G., TESCH, L. G., RODRIGUEZ-RIGAU, L. J., MCCAULEY, E., ALBERTSSON-WIKLAND, K., ASCH, R., WILSON, D. M. Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner syndrome. **Endocrinologist**, Amsterdam, v. 4, n. 5, p. 351-358, 1994.

SCULERATI, N. *et al.* Hearing loss in Turner syndrome. **Laryngoscope**, New York, v. 106, n. 8, p. 992-997, 1996.

SÍNDROME de Turner: o que é, sintomas, características e tratamento. [S. l.], 2013. Disponível em: <<http://www.infohoje.com.br/sindrome-de-turner-o-que-e-sintomas-caracteristicas-e-tratamento.html>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

SISTEMAS DE CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA. **Manual de procedimentos em audiometria tonal limiar, logaudiometria e medidas de imitação acústica**. Brasília, DF: CFFa, 2013.

STENBERG, A.E.; WANG, H.; SAHLIN, L.; HULTCRANTZ, M. Mapping of estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of mouse and rat. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 136, n. 1-2, p. 29-34, 1999.

STENBERG, Annika Elmqvist *et al.* Otological problems in children with Turner's syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 124, n. 1-2, p. 85-90, out. 1998. DOI 10.1016/s0378-5955(98)00113-0.

SUN, Yu-shan *et al.* Components of Metabolic Syndrome as Risk Factors for Hearing Threshold Shifts. **Plos One**, Berkeley, v. 10, n. 8, p.1-11, 2015.

SYBERT, V.P.; MCCAULEY, E. Turner's syndrome. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 351, n. 12, p.1227-1238, set. 2004. DOI 10.1056/nejmra030360.

ÜÇLER, R?fk? *et al.* The association of obesity with hearing thresholds in women aged 18–40 years. **Endocrine**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.46-53, 1 out. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0755-y>.

VERVER, E.J.; FRERIKS, K.; THOMEER, H.G.; HUYGEN, P.L.; PENNING, R.J., ALFEN-VAN DER VELDEN, A.A.; TIMMERS, H.J.; OTTEN, B.J.; CREMERS, C.W.; KUNST, H.P. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 275, n. 1-2, p. 81-88, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cartilha do Censo 2010: pessoa com deficiência**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <[www.pessoacomdeficiencia.gov.br/cartilha-censo-2010-pessoa-com-deficiencia](http://www.pessoacomdeficiencia.gov.br/cartilha-censo-2010-pessoa-com-deficiencia)>. Acesso em: 20 jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Deafness and hearing loss**. Geneva, 2017. Disponível em: <[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en\(OMS\)](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en(OMS))>. Acesso em: 20 jan. 2017.

## APÊNDICE A – FICHA DE INFORMAÇÃO DO PACIENTE

**Título da Pesquisa: Achados Audiológicos em pacientes com síndrome de Turner**  
**IDENTIFICAÇÃO**

1. No. do Prontuário:.....
2. Nome completo da participante:.....  
 Nome do(a) responsável e grau de parentesco:.....
3. Data de Nascimento:...../...../..... 4.Data da coleta:.....
5. Endereço (Rua/Avenida/Praça):.....
6. Bairro:..... 7. Cidade:.....
8. Estado:..... 9. CEP:.....
10. Telefone:(.....):.....

### DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE TURNER

11. Data do diagnóstico:...../...../..... 12. Idade ao diagnóstico:.....
13. Cariótipo:.....  
 (Local:.....Data:.....)

### REPOSIÇÃO HORMONAL

14. Estrógeno .....
1. Data do início:.....2. Idade do início: .....3. Idade do término:..... 4. Não usa ( )
15. Hormônio do crescimento
1. Data do início:.....2. Idade do início:.....3. Idade do término:.....
4. Nunca usou ( ) Uso irregular S( ) N( )

### ANTROPOMETRIA

16. Altura atual:.....17. Peso atual .....
18. IMC: .....19. CA: .....
20. CA/ALT: .....

### DOENÇAS – SAÚDE GERAL (ATUAL E PREGRESSA)

21. Hipertensão S( ) N( )
22. Diabetes S( ) N( )

**AVALIAÇÃO METABÓLICA (Realizada no último ano correspondente a audiometria):**

23. Glicemia: .....
24. Insulina:.....
25. HOMA-IR.....
26. HDL colesterol.....
27. Triglicérides.....

## APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DADOS CLÍNICOS

### HISTÓRIA FAMILIAR DE ALTERAÇÃO AUDITIVA

- 01.** 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**02.** Se SIM: 1. Congênita ( ) 2. Adquirida ( ) 3. Adquirida quando idosos ( )

### HISTÓRIA OTOLÓGICA DA PACIENTE

- 03.** Dificuldade de conversação? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**04.** Perda auditiva à direita: 1.Sim ( ). Idade de percepção:..... 2. Não ( )  
**05.** Perda auditiva à esquerda: 1. Sim ( ).Idade de percepção:..... 2. Não ( )  
**06.** Usa prótese auditiva na orelha direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**07.** Usa prótese auditiva na orelha esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**08.** Otagia à direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**09.** Otagia à esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**10.** Otorreia à direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**11.** Otorreia à esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**12.** Cirurgia otológica à direita? 1.Sim ( ) 2.Não ( )  
**13.** Se SIM: 1. Que cirurgia?.....2. Quando:.....  
**14.** Cirurgia otológica à esquerda? 1.Sim ( ) 2.Não ( )  
**15.** Se SIM: 1. Que cirurgia?..... 2. Quando:.....  
**16.** Tubo de ventilação em orelha direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**17.** Tubo de ventilação em orelha esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**18.** Colesteatoma em orelha direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( ).  
**19.** Colesteatoma em orelha esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**20.** Infecção de orelha direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**21.** Infecção de orelha esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**22.** Zumbido em orelha direita? 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
**23.** Zumbido em orelha esquerda? 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 15  
**24.** Tontura? 1. Sim ( ) 2.Não ( )  
**25.** Tipo de tontura? 1. Vertigem ( ) 2. Desequilíbrio ( )  
**26.** FATORES DE RISCO PARA PERDA AUDITIVA (JCIH, 2007):  
 1. Asfixia ou anóxia perinatal ( )  
 2. Índice de Apgar menor que 4 aos 10 minutos ( )  
 3. Infecções congênicas pré-natais(sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalia, herpes)( )

4. Bilirrubina elevada ao nascimento (níveis que necessitem exsanguíneo- transfusão) ( )
5. Permanência em UTI neonatal por período maior que 48 horas ( )
6. Malformações de cabeça e pescoço ( )
7. Peso de nascimento menor que 1.500 gramas ( )
8. Hemorragia intraventricular em consequência de anóxia ( )
9. Administração de drogas ototóxicas à gestante ou no período neonatal ( )
10. Exposta a ruído de incubadoras ( )
11. História de exposição a ruídos: 1. Sim ( ) 2. Não ( )  
 Se SIM: 1. Ocupação: ..... 2. Duração:..... 3. Fonte de ruído.....
12. História de exposição a produtos químicos: 1. Sim ( ) 2. Não ( )
13. Meningite bacteriana ( ) Qual etiologia:.....  
 Qual idade:.....

**27. Malformações craniofaciais:**

1. Proeminência auricular ( ) 2. Deformidade da hélice ( )
3. Implantação baixa de orelhas ( )
4. Palato ogival ( ) 5. Micrognatia ( ) 6. Outros ( ). Quais:.....
- OTOSCOPIA DATA: .....

**28. Exame da orelha direita:**

1. Otite média ( ) 2. Otite externa ( ) 3. Otite serosa ( ) 4. Excesso de cerume ( )
5. Esclerose timpânica ( ) 6. Perfuração timpânica ( )
7. ↑ Vasculização timpânica ( ) 8. Enxerto timpânico ( ) 9. Retração timpânica ( ) 10.  
 Calcificação timpânica ( ) 11. Abaulamento timpânico ( ) 12. Exame normal ( )

**29. Exame da orelha esquerda**

1. Otite média ( ) 2. Otite externa ( ) 3. Otite serosa ( ) 4. Excesso de cerume ( )
5. Esclerose timpânica ( ) 6. Perfuração timpânica ( )
7. ↑ Vasculização timpânica ( ) 8. Enxerto timpânico ( ) 9. Retração timpânica ( ) 10.  
 Calcificação timpânica ( ) 11. Abaulamento timpânico ( ) 12. Exame normal ( )

**AUDIOMETRIA**

- 30.** Já fez audiometria? 1. Sim ( ) 2. Não ( ) **31.** Data:.....
- 32.** Resultado: 1. Tipo.....  
 2. Grau.....

**IMITANCIOMETRIA**

- 33.** 1. Sim ( ) 2. Não ( ) **34.** Data: .....

**35. Resultado: Timpanometria**.....

Reflexos estapédicos.....

**PEATE (POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DO TRONCO ENCEFÁLICO)**

**36. 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 37. Data**.....

**38. Resultado:** .....

.....

## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER”, de responsabilidade da fonoaudióloga pesquisadora Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, CRFa 5590, RG 95002515683 SSP-CE. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

#### **Especificações do projeto:**

- Justificativas e objetivos: Este trabalho está sendo realizado porque portadoras da Síndrome de Turner podem desenvolver perda auditiva, que se não diagnosticada e tratada adequadamente pode vir a restringir ainda mais a saúde e qualidade de vida da paciente. Em Fortaleza, não existe nenhum estudo que tenha investigado essa complicação. Este é, portanto o objetivo da pesquisa: avaliar a prevalência, o tipo e o grau de déficit auditivo em portadoras de síndrome de Turner, pesquisar os fatores de risco a ela associados e contribuir para avançar o conhecimento e melhorar o tratamento dessas pessoas. Adicionalmente, outro benefício seria a identificação precoce da presença de possível déficit auditivo.
- Métodos: O projeto de pesquisa consta de três partes: revisão do prontuário da participante, preenchimento de um questionário e testes para avaliar a audição. A revisão do prontuário será realizada pela Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, respeitando a confidencialidade dos dados. A entrevista, o exame audiométrico será realizado pela Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, no Serviço de Fonoaudiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, em data conveniente e pré-agendada.

O questionário será aplicado por Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça que fará perguntas sobre a doença. Essas perguntas serão: data do diagnóstico, sintomas ao diagnóstico, doenças associadas (exemplo: doenças da tireoide, diabetes e hipertensão), uso de hormônio do crescimento, uso de hormônios femininos, escolaridade, desenvolvimento puberal, problemas associados à diminuição da audição (ex: infecções de orelha, cerume, trauma) e perguntas sobre endereço, telefone e doenças na minha família.

Os testes de audição serão os seguintes: (1) Audiometria tonal e vocal: a participante deverá identificar a presença de diferentes sons e também repetir algumas palavras (2) imitanciometria: a participante permanecerá em silêncio enquanto alguns sons são apresentados através de uma sonda (borracha macia) encostada na orelha (3) Emissões Otoacústicas: a paciente ficará em silêncio enquanto alguns sons são apresentados através de uma sonda encostada na orelha (4) BERA: a paciente ficará deitada enquanto alguns sons são apresentados através de um fone na orelha. Esses exames fazem parte dos exames do protocolo da síndrome de Turner e serão realizados pela Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, não causando nenhum efeito adverso.

- Benefícios Esperados: Os indivíduos participantes se beneficiarão de uma avaliação audiológica, sem ônus para o participante da pesquisa, para



esclarecimento diagnóstico e tratamento se assim o desejar. Os resultados obtidos podem contribuir para a melhor intervenção, com encaminhamento para o tratamento adequado.

**Esclarecimentos:**

- Eventuais dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa podem ser esclarecidas diretamente com a pesquisadora responsável pessoalmente ou por telefone.
- Sua participação é *voluntária* e este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.
- As informações geradas pela pesquisa são confidenciais, e não permitirão a identificação de sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa. A divulgação das mencionadas informações somente será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. Os dados serão utilizados somente para essa pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionado à sua participação. Se existir qualquer despesa, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a fonoaudióloga **Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça** que pode ser encontrado no ambulatório de Otorrinolaringologia do HUWC, da UFC, localizado na Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, bairro Rodolfo Teófilo, no horário da manhã, ou contatá-la através do telefone (85) 91011898. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

---

Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

---

Assinatura do responsável pelo estudo Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## APÊNDICE D – TERMO DE ASSENTIMENTO (NO CASO DO MENOR)

### **TERMO DE ASSENTIMENTO (no caso do menor)**

*Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “ACHADOS AUDIOLÓGICOS NA SÍNDROME DE TURNER”. Neste estudo pretendemos avaliar a prevalência, o tipo e o grau de déficit auditivo em portadoras de síndrome de Turner.*

*O motivo que nos leva a estudar esse assunto é portadoras da Síndrome de Turner podem desenvolver perda auditiva, que se não diagnosticada e tratada adequadamente pode vir a restringir ainda mais a saúde e qualidade de vida da paciente*

- *Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): O projeto de pesquisa consta de três partes: revisão do prontuário da participante, preenchimento de um questionário e testes para avaliar a audição. A revisão do prontuário será realizada pela Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, respeitando a confidencialidade dos dados. A entrevista, o exame audiométrico será realizado pela Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, no Serviço de Fonoaudiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, em data conveniente e pré-agendada.*

*O questionário será aplicado por Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça que fará perguntas sobre a doença. Essas perguntas serão: data do diagnóstico, sintomas ao diagnóstico, doenças associadas (exemplo: doenças da tireoide, diabetes e hipertensão), uso de hormônio do crescimento, uso de hormônios femininos, escolaridade, desenvolvimento puberal, problemas associados à diminuição da audição (ex: infecções de orelha, cerume, trauma) e perguntas sobre endereço, telefone e doenças na minha família.*

*Os testes de audição serão os seguintes: (1) Audiometria tonal e vocal: a participante deverá identificar a presença de diferentes sons e também repetir algumas palavras (2) imitanciométrica: a participante permanecerá em silêncio enquanto alguns sons são apresentados através de uma sonda (borracha macia) encostada na orelha (3) Emissões Otoacústicas: a paciente ficará em silêncio enquanto alguns sons são apresentados através de uma sonda encostada na orelha (4) BERA: a paciente ficará deitada enquanto alguns sons são apresentados através de um fone na orelha. Esses exames fazem parte dos exames do protocolo da síndrome de Turner e serão realizados pela Fga. Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça, não causando nenhum efeito adverso.*

*Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá*

*tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo não apresenta risco.*

*Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.*

*Eu, \_\_\_\_\_, portador(a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.*

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_ .

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) menor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) pesquisador(a)

*Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)*

**PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: ALESSANDRA TEIXEIRA BEZERRA DE MENDONÇA**  
**ENDEREÇO: AMBULATÓRIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA – HUWC - UFC**  
**RUA CAPITÃO FRANCISCO PEDRO 1290, RODOLFO TEÓFILO**  
**FORTALEZA-CE**  
**TELEFONE: (85) 91011898, 33668616**

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

**Pesquisador:** alessandra teixeira bezerra de mendonça

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 41687014.1.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.019.668

**Data da Relatoria:** 06/04/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de corte transversal, de natureza quantitativa, de demanda espontânea envolvendo 80 pacientes portadoras de Síndrome de Turner com idade superior a 7 anos em acompanhamento nos Serviços de Endocrinologia e Diabetes e Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC. O trabalho será realizado no Ambulatório de Otorrinolaringologia, junto ao Serviço de Fonoaudiologia (UFC), e Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC- UFC). Tem como hipótese que pacientes acometidas com Síndrome de Turner podem apresentar deficiência auditiva do tipo sensorineural, condutiva ou mista, variando quanto ao grau e configuração da perda auditiva. A coleta de dados constará inicialmente do preenchimento de uma ficha de informação da paciente através de uma revisão de prontuário, a fim de coletar informações referentes a ST (data do diagnóstico, idade do diagnóstico, cariótipo, uso de estrógeno e GH e outras doenças associadas – diabetes, hipertensão). Será aplicado um questionário para investigar dados clínicos e epidemiológicos. Em seguida, será realizada avaliação audiológica, precedida de inspeção do MAE (meato acústico externo).

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE **Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (853)366.-8613

**Fax:** (853)281.-4961

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.019.668

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar o perfil audiológico das pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner, acompanhadas no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (UFC).  
**Objetivo Secundário:** Avaliar o tipo, grau e prevalência da perda auditiva na ST. Verificar a prevalência da perda auditiva e sua associação com a reposição de estrógeno e hormônio do crescimento (GH). Avaliar o perfil audiológico e sua associação com o cariótipo. Verificar a associação da perda auditiva com a idade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisadora afirma que o estudo não oferece riscos para as pacientes, porém é um estudo complexo que passa por 3 fases (pesquisa de prontuários, questionário e exames) em todas as fases ocorrem riscos mínimos tais como: exposição do prontuário e consequente quebra de sigilo, perda de dados, constrangimentos durante a entrevista. Quanto aos benefícios afirma que as pacientes serão beneficiadas com avaliação fonoaudiológica e otorrinolaringológica completa possibilitando diagnóstico e tratamento precoce das patologias relacionadas à Síndrome de Turner.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa factível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados adequadamente

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Tendo atendido ao que foi solicitado por este CEP/HUWC, o projeto encontra-se adequado sob o ponto de vista ético, podendo ser iniciado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora deverá apresentar relatório, a este CEP/HUWC, após término do estudo.

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (853)366.-8613

**Fax:** (853)281.-4961

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.019.668

FORTALEZA, 12 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**  
**Maria de Fatima de Souza**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
**Bairro:** RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (853)366.-8613 **Fax:** (853)281.-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

## ANEXO B. TABELA DE DADOS BRUTOS DE 43 PACIENTES

Paciente; idade (a)	Audiometria		Grau de PA		FT-3		FT-4		Otoscopia		Timpanometria		Reflexos Estapédicos		PEATE
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	
<b>AAO; 19,8</b>	NL	NL	N/A	N/A	15	15	13,7	12,5	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>ACST; 14,7</b>	NL	NL	N/A	N/A	16,7	16,7	15	16,2	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>ALMS; 32,1</b>	PAM	NL	Severo	N/A	75	20	77,5	18,7	CME	RMT	NR	TIPO C	-	NR	NL
<b>ASN; 24,3</b>	PASN	PAM	Leve	Severo	40	86,7	40	83,7	MTO	PMT	TIPO A	NR	NR	-	NR
<b>BKBM; 20,6</b>	NL	NL	N/A	N/A	13,3	16,7	13,7	16,2	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>CCL; 37,1</b>	PASN	PAM	Leve	Leve	36,7	38,3	40	41,2	NL	NL	TIPO A	TIPO C	-	-	NR
<b>ECS; 16,9</b>	NL	NL	N/A	N/A	13,3	15	13,7	13,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>EB; 37,9</b>	PASN	PASN	Leve	Leve	26,7	31,7	25	28,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>ECCF; 47</b>	PAM	PASN	Moderado	Leve	70	25	73,7	25	TV	NL	NR	TIPO A	-	NR	NR
<b>EOS; 4,7</b>	PAC	PAC	Leve	Leve	18,3	18,3	17,5	17,5	NL	NL	TIPO C	TIPO C	-	-	LA bilateral
<b>ESF; 23,7</b>	NL	NL	N/A	N/A	18,3	16,7	17,5	16,2	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>GVL; 46,8</b>	PASN	PASN	SN Isolada	SN Isolada	25	23,3	26,2	25	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>GLL; 25,5</b>	NL	NL	N/A	N/A	11,7	15	10	12,5	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>IVRB; 17,9</b>	NL	NL	N/A	N/A	16,7	15	16,2	13,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>IEML; 7,6</b>	NL	NL	N/A	N/A	18,3	18,3	17,5	17,5	MTO	MTO	TIPO B	TIPO B	-	-	NR
<b>JKSO; 28,4</b>	PASN	PASN	Leve	Leve	31,7	26,7	32,5	25	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>JTP; 24,2</b>	PAC	PASN	SN Isolada	SN Isolada	21,7	18,3	18,7	27,5	RMT	RMT	TIPO A	TIPO C	-	-	NL
<b>JNLC; 22</b>	PASN	PASN	SN Isolada	SN Isolada	18,3	16,7	22,5	21,2	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>JAS; 28,6</b>	NL	PASN	N/A	SN Isolada	15	13,3	13,7	12,5	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>KVS; 30,5</b>	PASN	PASN	SN Isolada	Leve	25	26,7	25	30	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>LSBF; 11,4</b>	NL	NL	N/A	N/A	13,3	20	13,7	20	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>LMPF; 25,3</b>	NL	NL	N/A	N/A	16,7	13,3	15	12,5	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>MVFS; 13,8</b>	PAC	NL	Moderado	N/A	55	11,7	55	11,2	PMT	NL	NR	TIPO A	-	NR	LA à D
<b>MBN; 21,2</b>	PASN	PASN	SN Isolada	Leve	23,3	31,7	23,7	28,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>MANS; 31,1</b>	PASN	PASN	SN Isolada	SN Isolada	15	16,7	13,7	17,5	RMT	RMT	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>MBRN; 13,9</b>	NL	NL	N/A	N/A	15	11,7	13,7	10	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>MCLC; 27,7</b>	NL	PAM	N/A	Leve	20	30	18,75	28,7	MTO	MTO	TIPO A	TIPO Ad	-	⊕	NR

<b>MDCS; 16,9</b>	NL	NL	N/A	N/A	20	20	18,7	20	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>MGSA; 26,2</b>	NL	NL	N/A	N/A	11,7	10	8,7	8,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>MLSF; 17,6</b>	PASN	PASN	Profundo	Leve	118,3	31,7	118,7	28,7	CME	NL	NR	TIPO A	-	NR	AUSENTE OD
<b>MNSS; 14,4</b>	NL	NL	N/A	N/A	15	15	15	13,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>MRBO; 18,8</b>	NL	NL	N/A	N/A	13,3	13,3	13,7	13,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>MCB; 60,9</b>	PASN	PAM	Leve	Moderado	40	50	45	55	NL	MTO	TIPO A	TIPO A	-	-	NL
<b>POF; 20,6</b>	PAM	PASN	Leve	Leve	31,7	36,7	32,5	36,2	CAEE	CAEE	TIPO A	TIPO A	-	-	NR
<b>RQS; 15,9</b>	NL	NL	N/A	N/A	15	15	13,7	13,7	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>RCNS; 11,3</b>	NL	PASN	N/A	SN Isolada	18,3	20	18,7	20	NL	NL	TIPO Ar	TIPO Ar	-	-	NL
<b>SGC; 24,8</b>	PAC	PAM	Leve	Leve	33,3	35	28,75	32,5	NT	NT	TIPO Ad	TIPO Ad	-	-	NL
<b>VAR; 34,3</b>	NL	NL	N/A	N/A	8,3	13,3	10	12,5	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>VMP; 12</b>	NL	NL	N/A	N/A	16,7	16,7	16,2	15	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>VFB; 26,8</b>	NL	NL	N/A	N/A	8,3	13,3	7,5	12,5	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>VMF; 22,4</b>	NL	NL	N/A	N/A	18,3	18,3	16,2	16,2	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NR
<b>VLAJ; 37,2</b>	PASN	NL	SN Isolada	N/A	18,3	15	18,7	16,2	NL	NL	TIPO A	TIPO A	⊕	⊕	NL
<b>WKAFJ; 25,9</b>	NL	PASN	N/A	SN Isolada	16,7	23,3	15	30	NL	NL	TIPO A	TIPO A	-	⊕	NR

Fonte: Dados da pesquisa. Legenda: PASN:Perda auditiva sensorineural;PAC:Perda auditiva condutiva;PAM:Perda auditiva mista;NL: Normal;N/A: nenhuma alteração;FT3:média de limiares nas frequências de 0,5,1 e 2 KHz, FT4: média de limiares nas frequências de 0,5,1 , 2 e 4 KHz, CME: cavidade mastóidea,RMT:retração de membrana timpânica;MTO:membrana timpânica opaca,PMT: perfuração de membrana timpânica;TV: tubo de ventilação, CAEE: conduto auditivo externo estreito;NR: não realizado;LA :latências aumentadas.



