



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**VALÉRIA MARIA PRADO BARRETO**

**PERFIL AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA  
ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (DIGH)**

**ARACAJU  
2013**

**VALERIA MARIA PRADO BARRETO**

**PERFIL AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA  
ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (DIGH)**

Tese de Doutorado apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira

**ARACAJU  
2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

B273p Barreto, Valéria Maria Prado  
Perfil auditivo em indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) / Valéria Maria Prado-Barreto; orientador Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. – Aracaju, 2013.  
122 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde - Núcleo de Pós-Graduação em Medicina), Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2013.

1. Audição. 2. Perda auditiva. 3. Nanismo hipofisário. 4. Otologia. 5. Otorrinolaringologia. 6. Endocrinologia. I. Oliveira, Manuel Hermínio de Aguiar, orient. II. Título.

CDU 616.28-008.14:616432

**VALERIA MARIA PRADO BARRETO**

**PERFIL AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM  
DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DO  
CRESCIMENTO (DIGH)**

Tese de Doutorado apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira

**Aprovada em: 08/11/2013**

\_\_\_\_\_  
**Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira**

\_\_\_\_\_  
**1º Examinador: Prof. Dr. Edigar Rezende de Almeida**

\_\_\_\_\_  
**2º Examinador: Prof. Dr. Ronaldo Carvalho Santos Júnior**

\_\_\_\_\_  
**3º Examinador: Prof. Dr. Jeferson Sampaio d'Ávila**

\_\_\_\_\_  
**4º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Carla Raquel Oliveira Simões**

**PARECER**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

A Deus que me concedeu o dom da vida e o desafio de transpor os limites naturais do caminhar.

Aos meus pais, Lourdes e Wanildo, a alegria de ser premiada com a suas presenças. Vocês são o meu eterno aprendizado!

A Paulo, meu amor, companheiro fiel e eterno de todas as horas, obrigada pelo apoio, carinho e incentivo nos momentos mais críticos de minha vida. Sua presença é fundamental para todas as minhas conquistas! Amo demais você!

Aos meus três preciosos “empréstimos” de Deus, meus filhos Bruno, Eduardo e Guilherme pelo carinho e pelo amor neste momento tão especial. Vocês são o meu orgulho! Amo muito vocês!

Aos meus sogros, Ceíça e José Augusto, pelo amor e acolhimento como filha durante todos estes anos, pelo esteio seguro e amoroso da família.

Aos meus irmãos Vanildo e Victor, cunhadas Ana e Regina e minha sobrinha Carol, pelo sentimento de amor e união sempre presentes, apesar da distância física.

Aos meus cunhados e cunhadas, Guto, Ricardo, Antônio, João, Tetê, Martha, Célia, Aline e Mara, sobrinhos, sobrinhas, afilhados e sobrinhos-netos, a minha gratidão pelo amor e carinho desde a minha chegada à Aracaju.

Aos primos-irmãos Ana Cláudia e Maurício e sobrinhas Carol e Alice pelo afeto e companheirismo em todos os momentos.

Aos amigos Paulo Fernando e Letícia pela ajuda na fase final de formatação, pelo carinho e pela amizade fraterna que sempre recebi.

Aos tios e primos de Aracaju, pelo apreço demonstrado durante todos estes anos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao amigo e orientador Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira, obrigada pelo apoio, pelas palavras de incentivo e pela confiança depositada durante todo o doutorado. O senhor é um exemplo de comprometimento inato com a ciência!

Às fonoaudiólogas Micheline Pereira e Isabel Cecília P. de Oliveira pelo suporte durante os exames audiológicos.

À Flávia Barreto Garcez Carvalho, minha querida sobrinha, afilhada e aluna, pelo carinho, esforço e ajuda durante este período.

A Eric Aragão Correa, meu aluno e orientando e Mariane Barreto Brandão Martins, minha residente de otorrinolaringologia, pela ajuda valiosa na revisão bibliográfica.

Aos Prof. Dr. Ronaldo Carvalho Santos, Profa. Carla Raquel Pereira Oliveira e Prof. Dr. Jeferson Sampaio d'Ávila pela contribuição experiente no desenvolvimento final do trabalho.

Ao Prof. Dr. Edigar Rezende de Almeida pela presença na banca, pelo carinho e pelos ensinamentos durante o período da residência em Otorrinolaringologia, em São Paulo.

Aos docentes, discentes e membros da secretaria do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe/UFS por suas vivências e ensinamentos oferecidos durante o doutorado.

Ao Prof. Francisco (coordenador) e às amigas-colegas tutoras do departamento de Medicina da Universidade Tiradentes (UNIT) Cris, Nadja, Marina e Jussane pelo apoio, compreensão e amizade durante todo o doutorado.

À Wanússia, minha secretária, o meu agradecimento pela atenção e carinho.

Às funcionárias Zezé e Bel, pelo apoio incondicional à minha casa, pelo suporte e pelo cuidado com os meus filhos nesse período de extrema dedicação à ciência e horas “ausentes” do lar.

## RESUMO

**PRADO-BARRETO, V.M. Perfil auditivo em indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH).** 2013. 122p. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2013.

O principal efector circulante do hormônio do crescimento (GH), Insulin-like growth factor I (IGF-I), é essencial para a diferenciação, sobrevivência e maturação dos neurônios das células da orelha interna. A deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) representa um modelo ideal para estudar o impacto do eixo GH/IGF-I na audição. Na cidade de Itabaianinha-SE, foi descrito o maior agrupamento familiar com DIGH severa devido a uma mutação homozigótica no gene do receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRHR). O objetivo deste estudo transversal foi avaliar a audição em indivíduos com DIGH. 26 indivíduos com DIGH (13 mulheres) e 25 indivíduos controles (15 mulheres) pareados por sexo e idade, foram estudados. Eles foram submetidos a um questionário sobre queixas auditivas e história pregressa por entrevista e testes auditivos como audiometria tonal, logaudiometria, imitanciometria e reflexo acústico estapediano. Para acessar a função das células ciliadas externas da cóclea, foram utilizadas as emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAEvT). O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) foi utilizado para se avaliara atividade neural desde a cóclea até o tronco encefálico.. Para comparação entre os grupos foram utilizados os testes t para variáveis de distribuição normal e Mann-Whitney para variáveis de distribuição não normal O valor de  $p < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo. As queixas de misofonia e tontura foram mais frequentes no grupo DIGH ( $p = 0.011$ ). 24 indivíduos DIGH realizaram a audiometria tonal com limiares mais altos nas frequências 250 Hz ( $p = 0.005$ ), 500 Hz ( $p = 0.006$ ), 3 kHz ( $p = 0.008$ ), 4 kHz ( $p = 0.038$ ), 6 kHz ( $p = 0.008$ ) e 8 kHz ( $p = 0.048$ ) e a maioria apresentou perda leve em agudos ( $p = 0.024$ ). A presença do reflexo acústico estapediano e das emissões otoacústicas transientes foi mais frequente no grupo controle ( $p < 0.001$ ). Não houve diferença estatística entre os grupos para as latências do PEATE e não houve alteração da morfologia das ondas em ambos os grupos. A perda auditiva ocorreu mais precoce no grupo DIGH. Conclusões: Os indivíduos com DIGH congênita, não tratada, relatam mais misofonia e tontura, têm predominância de perda auditiva neurossensorial leve em agudos, ausência de reflexo acústico estapediano e EOAEvT quando comparados com o grupo controle da mesma área. A perda auditiva neurossensorial ocorreu em idade mais precoce no grupo DIGH do que no controle. Esses dados sugerem os efeitos do eixo GH-IGF-I na função auditiva e no envelhecimento da audição.

**Palavras-chave:** Audição, perda auditiva, deficiência isolada do hormônio do crescimento

## ABSTRACT

**PRADO-BARRETO, V.M. Hearing profile in Isolated Growth Hormone Deficiency (IGHD) individuals.** 2013. 124p. Doctorate. Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2013

IGF-I, the circulating effector of growth hormone (GH) action, is essential for differentiation and survival of neurons and maturation of inner ear cells. Isolated GH deficiency (IGHD) represents an ideal model to study the impact of GH/IGF-I axis on hearing. In Itabaianinha County, Northeast Brazil, it had been described the most extend kindred with severe IGHD due to a GH-releasing hormone receptor gene homozygous mutation. (GHRHR). The aim of this transversal study was to evaluate hearing IGHD subjects. 26 IGHD dwarfs individuals (13 females) and 25 controls (15 females) matched by sex and age were studied. They were submitted to a questionnaire on hearing complaints and hearing health history and hearing tests like audiometry, logaudiometry, acoustic immitance and stapelial reflex. To assess the outer hair cell function in the cochlea, transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) were done. To assess the auditory nerve and auditory brainstem, auditory brainstem evoked responses (ABR) were obtained. Variables with normal and not normal distribution were compared in the two groups by *t* test and Mann-Whitney test, respectively. Misophonia and dizziness were more frequent in IGHD than controls ( $p=0.011$ ). IGHD subjects presented higher thresholds in 250 Hz ( $p=0.005$ ), 500 Hz ( $p=0.006$ ), 3 kHz ( $p=0.008$ ), 4 kHz ( $p=0.038$ ), 6 kHz ( $p=0.008$ ) and 8 KHz ( $p=0.048$ ), and mild high-tones hearing loss ( $p=0.029$ ).Stapedial reflex ( $p<0.001$ ) and TEOAEs ( $p<0.001$ ) were more frequent in controls. There were no statistic differences in ABRs latencies between groups. Hearing loss in IGHD occurred earlier than controls. Conclusions: subjects with untreated, congenital lifetime IGHD report more misophonia and dizziness, have predominance of mild high-tones sensorineural hearing loss, absence of stapelial reflex and of TEOAEs when compared to normal controls from the same area. Hearing loss in IGHD occurred earlier than controls. These data suggest an effect of the GH-IGF-I axis on hearing function and hearing aging.

**Key-words:** Hearing, hearing loss, isolated growth hormone deficiency

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ALS</b>	Ácido Lábil
<b>BIAP</b>	Bureau International d'Audiophonologie
<b>CAE</b>	Conduto Auditivo Externo
<b>CCE</b>	Células Ciliadas Externas
<b>c.57+G→A</b>	Mutação de Itabaianinha no intron c.57 com troca da Guanina por Adenina do <i>GHRHR</i>
<b>dB</b>	Decibel
<b>DGH</b>	Deficiência do Hormônio do Crescimento
<b>DHR</b>	Receptor do Hormônio do Crescimento
<b>DIGH</b>	Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento
<b>DMHH</b>	Deficiência de Múltiplos Hormônios Hipofisários
<b>EOA</b>	Emissões Otoacústicas
<b>EOAEvT</b>	Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes
<b>GH</b>	Hormônio do Crescimento
<b>GHR</b>	Receptor do Hormônio do Crescimento
<b>GHRHR</b>	Receptor do Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento
<b><i>GHRH</i></b>	Gene do Receptor do Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IGF-I</b>	Insulin-like Growth Factor I

<b>IGFBP</b>	Proteína transportadora de IGF
<b>IPRF</b>	Índice percentual de reconhecimento de fala
<b>IR</b>	Receptor de Insulina
<b>kDa</b>	Kilodalton
<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LRF</b>	Limiar de reconhecimento de fala
<b>PEATE</b>	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
<b>SRT</b>	Speech Response Thresholds
<b>PANS</b>	Perda Auditiva Neurosensorial
<b>VA</b>	Via Aérea
<b>VO</b>	Via Óssea

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Esquema da regulação intrínseca do eixo GH-IGF-I.....	22
<b>Figura 2</b> - Representação esquemática da DIGH.....	24
<b>Figura 3</b> - Alterações fenotípicas neurais (A) e cocleares (B) em camundongos com mutações homozigóticas no gene Igf-I. ....	27
<b>Figura 4</b> - Via auditiva.....	32
<b>Figura 5</b> - Perda auditiva condutiva.....	35
<b>Figura 6</b> - Perda auditiva mista.....	35
<b>Figura 7</b> - Perda auditiva neurossensorial.....	36
<b>Figura 8</b> - Curvas timpanométricas.....	38
<b>Figura 9</b> - Reflexo acústico.....	39
<b>Figura 10</b> - Emissões otoacústicas.....	40
<b>Figura 11</b> - PEATE.....	42
<b>Figura 12</b> - Itabaianinha, Sergipe, Brasil.....	44
<b>Figura 13</b> - Remoção de cerúmen.....	46
<b>Figura 14</b> - Audiometria.....	47
<b>Figura 15</b> - Emissões otoacústicas.....	49
<b>Figura 16</b> - Potencial evocado auditivo de tronco encefálico.....	50
<b>Figura 17</b> - Média das curvas audiométricas em 48 orelhas do grupo DIGH (A) e 50 orelhas do grupo controle (B).....	55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Queixas auditivas em 26 indivíduos com DIGH e 25 controles.....	51
<b>Tabela 2</b> - Antecedentes pessoais e hábitos 26 DIGH e 25 controles.....	52
<b>Tabela 3</b> - Média dos limares auditivos ( $\pm$ DP) em todas as frequências da audiometria em 24 DIGH and 25 controles – 48 orelhas e 50 orelhas, respectivamente .....	53
<b>Tabela 4</b> - SRT, BIAP e IPRF em 48 orelhas do grupo DIGH .....	54
<b>Tabela 5</b> - Perda auditiva e média de idade em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle .....	56
<b>Tabela 6</b> - Presença de perda auditiva de acordo com a média de idade em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controles .....	57
<b>Tabela 7</b> - Timpanometria em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle .....	58
<b>Tabela 8</b> - Reflexo acústico estapediano em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle .....	59
<b>Tabela 9</b> - Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAEvT) em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle (p <b>significante em negrito</b> ) .....	60
<b>Tabela 10</b> - PEATE em 46 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle .....	61

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>1.1 JUSTIFICATIVA</b> .....	20
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	21
2.1 Hormônio do crescimento (GH) e o eixo GH-Insulin like growth factor-I .....	21
2.2 Resistência e deficiência de GH.....	23
2.3 Audição e eixo GH / IGF-I.....	25
2.4 Desenvolvimento embrionário da audição .....	30
2.5 Anátomo-Fisiologia da audição .....	30
2.6 Classificação das perdas auditivas .....	33
2.7 Avaliação audiológica.....	33
2.7.1 Audiometria.....	33
2.8 Timpanometria .....	37
2.8.1 Reflexo acústico .....	38
2.9 Emissões otoacústicas .....	39
2.10 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) .....	40
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	43
3.1 Geral .....	43
3.2 Específicos .....	43
<b>4 METODOLOGIA E CASUÍSTICA</b> .....	44
4.1 Amostra.....	44

4.1.1 Indivíduos .....	45
4.2 Protocolo .....	45
4.2.1 Entrevista .....	45
4.2.2 Avaliação auditiva .....	46
4.3 Análise estatística e referências.....	50
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	62
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	68
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	69
<b>ANEXOS</b> .....	76
ANEXO A – Entrevista.....	77
ANEXO B – Queixas auditivas grupo DIGH .....	79
ANEXO C - Queixas auditivas grupo CONTROLE.....	80
ANEXO D – Antecedentes grupo DIGH .....	81
ANEXO E – Antecedentes grupo CONTROLE .....	82
ANEXO F – Exame ORL grupo DIGH .....	83
ANEXO G – Exame ORL grupo CONTROLE .....	84
ANEXO H – Audiometria em 48 orelhas grupo DIGH .....	85
ANEXO I – Audiometria em 50 orelhas grupo CONTROLE .....	86
ANEXO J – Imitanciometria grupo DIGH .....	87
ANEXO K – Imitanciometria grupo CONTROLE.....	88
ANEXO L– Reflexo acústico estapediano grupo DIGH .....	89
ANEXO M – Reflexo acústico estapediano grupo CONTROLE.....	90

ANEXO N – Emissões otoacústicas transientes (EOAEvT) grupo DIGH .....	91
ANEXO O – Emissões otoacústicas transientes (EOAEvT) grupo CONTROLE.....	92
ANEXO P – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) grupo DIGH .....	93
ANEXO Q – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) grupo CONTROLE	94
ANEXO R – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	95
ANEXO S – Artigo .....	96

## 1 INTRODUÇÃO

A audição é um dos cinco sentidos básicos e sua função primordial é a captação do som ambiente e envio ao córtex cerebral. O sentido da audição é essencial na vida humana. A audição e a fala juntas constituem os meios de comunicação mais importantes entre as pessoas, formando a base das interações sociais complexas (ZORZETTO, 2011).

A deficiência auditiva é uma das patologias que mais incapacitam o indivíduo em relação à comunicação, interferindo em diversos aspectos de sua vida emocional, social, psicológica e intelectual (CALHAU et al, 2011).

Inúmeras são as causas das deficiências auditivas. Podemos ainda classificar essas causas em pré-natais, perinatais e pós-natais. Nas pré-natais, encontram-se causas congênitas como displasias clássicas (Treacher-Collins, Waardenburg) e infecções como rubéola, toxoplasmose e citomegalovírus. Nas causas peri-natais, prematuridade, trabalho de parto prolongado, icterícia e uso de aminoglicosídeos são extremamente importantes. As pós-natais, como otites, meningites, tumores (neuroblastomas), presbiacusia, surdez súbita, causas genéticas e hormonais devem ser pesquisadas. Dentre as hormonais, a deficiência de IGF-I parece ser um fator importante para perda auditiva em populações com alterações do eixo GH-IGF-I, porém não são mencionados na maioria das descrições (ROSEMBLOOM e CONNOR, 2007).

O principal efector circulante do hormônio do crescimento (GH), *Insulin-like growth factor, type I* (IGF-I), é essencial para a diferenciação, maturação e sobrevivência dos neurônios nas células da orelha interna (CAMARERO G et al, 2002). O IGF-I e seu receptor são expressos no sistema nervoso central, no desenvolvimento do ouvido interno, gânglio vestibular e coclear pós-natal de várias espécies (BONDY et al, 1991; CAMARERO et al, 2001 e 2002; DE PABLO & DE LA ROSA, 1995; FRAGO et al, 1998). Os camundongos com ausência do gene do IGF-I apresentam desenvolvimento anormal da cóclea (CAMARERO et al, 2002). Os efeitos do IGF-I na audição são múltiplos, envolvendo o resgate de células ciliadas em apoptose, inibição da regulação da

expressão do gene pro-apoptótico e regulação dos transportadores de glicose para as células ciliadas externas promovendo sobrevivência neuronal (ARMSTRONG et al, 2000; LINSEMAN et al, 2002; VARELA-NIETO et al, 2004)

Embora a perda auditiva neurossensorial severa tivesse sido reportada em meninos com mutações homozigóticas do gene do IGF-I (*IGF-I*) (BONAPACE et al, 2003; WALENKAMP et al, 2005; WOODS et al, 1996), os indivíduos com resistência ao GH (Síndrome de Laron) devido a mutações no receptor do gene do GH (*GHR*), apresentaram apenas perda neurossensorial coclear leve (ATTIAS et al, 2012), sugerindo que a deleção do *IGF-I*, seja mais deletéria na audição do que as mutações no *GHR*. Diferentemente destas condições, as quais apresentam altos níveis séricos de GH e níveis séricos muito baixos de IGF-I, a deficiência isolada congênita do GH (DIGH) representaria um modelo ideal para se estudar o impacto da deficiência combinada de GH e IGF-I na audição. No entanto, a DIGH é uma condição rara e na maioria das vezes tratada na infância no mundo ocidental. Conseqüentemente, não há dados disponíveis no “status” auditivo em indivíduos adultos, com DIGH não tratada. No município de Itabaianinha, localizado no Nordeste brasileiro, no estado de Sergipe, foi identificada uma extensa população com aproximadamente 100 indivíduos de sete gerações, causada por uma mutação tipo “splice” (c.57+1 G>A) no gene (*GHRHR*) do receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRHR) resultando em baixos níveis séricos de GH e IGF-I (AGUIAR-OLIVEIRA et al, 1999)

Os indivíduos com DIGH não foram tratados com GH durante a infância e apresentam nanismo severo com altura final adulta entre 105-135 cm, obesidade central, altos níveis de colesterol LDL, aumento da pressão sistólica (BARRETO-FILHO et al, 2003) sem evidência de aterosclerose precoce (OLIVEIRA et al, 2006) ou resistência a insulina (OLIVEIRA et al, 2012). Eles também apresentam redução da profundidade do crânio e redução vertical da face (OLIVEIRA-NETO et al, 2011), sinais de refluxo laringofaríngeo, constrição laríngea (BARRETO et al, 2009) e voz aguda em ambos os

gêneros (BARRETO et al, 2009; VALENÇA et al, 2012), constituindo então o modelo ideal para avaliação da audição na DIGH.

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

Há várias evidências, em trabalhos experimentais, do papel do eixo GH-IGF-I na audição. Em humanos, encontramos três descrições de casos com deleção homozigótica do gene do IGF-I e surdez severa e um estudo da audição em indivíduos com resistência ao GH, demonstrando perda auditiva neurosensorial leve.

A deficiência de GH (DGH), com início na idade adulta, é frequentemente combinada com outras deficiências de hormônios hipofisários, necessitando reposição de vários hormônios (hormônios adrenais, sexuais e tireoidianos). Por outro lado, estes indivíduos foram geralmente submetidos à cirurgia da hipófise ou radioterapia. Essas condições podem, per si, afetar a função auditiva. A DIGH com início na infância é uma condição rara e o tratamento instituído logo após o diagnóstico não permite avaliar as suas consequências vitalícias sobre a audição.

Portanto, a coorte de Itabaianinha torna-se uma oportunidade única de estudar as consequências em longo prazo da deficiência GH-IGF-I na audição, em indivíduos adultos, que nunca receberam reposição do GH.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Hormônio do crescimento (GH) e o eixo GH-Insulin like growth factor-I**

O GH é uma proteína produzida como uma só corrente de 191 aminoácidos, com um peso molecular de 22 kDa e secretado pela hipófise anterior. A sua principal função é a promoção do crescimento através do estímulo das cartilagens epifisárias de ossos longos e da massa muscular. Apresenta também funções específicas como anabólica, lipolítica e antagonista da insulina (DE CHAWLA, 1983; CUNEO RC, 1992; REITER & ROSENFELD, 2010).

A secreção hipofisária do GH é controlada pelo hipotálamo, principalmente pelo GHRH, em menor intensidade pela grelina e de maneira inibitória pela somatostatina. A tiroxina, o glucagon, os esteroides sexuais, a dopamina e alguns hexapeptídeos sintéticos (GH releasing peptides), além de situações como a hipoglicemia, também estimulam a secreção do GH, por meio da atuação no hipotálamo e/ou hipófise. Uma vez secretado, o GH ligar-se-á ao seu receptor (GH-R), estimulando a produção hepática e tecidual de IGF-I, um polipeptídeo de 79 aminoácidos semelhante à insulina e o maior responsável pelos seus efeitos biológicos (AGUIAR-OLIVEIRA et al, 2010; LARON, 2004). (Fig.1)

O IGF-I é encontrado na circulação como integrante de um complexo ternário de 150 kd, juntamente com sua proteína transportadora de IGF, tipo 3 (IGFBP-3) e pela subunidade proteica ácido-lábil (ALS). Devido ao seu peso molecular, este complexo não transpõe a barreira endotelial e funciona como reservatório circulante, aumentando a vida média dos IGFs de 10 minutos, em sua forma livre, para 15 horas (REITER & ROSENFELD, 2010)

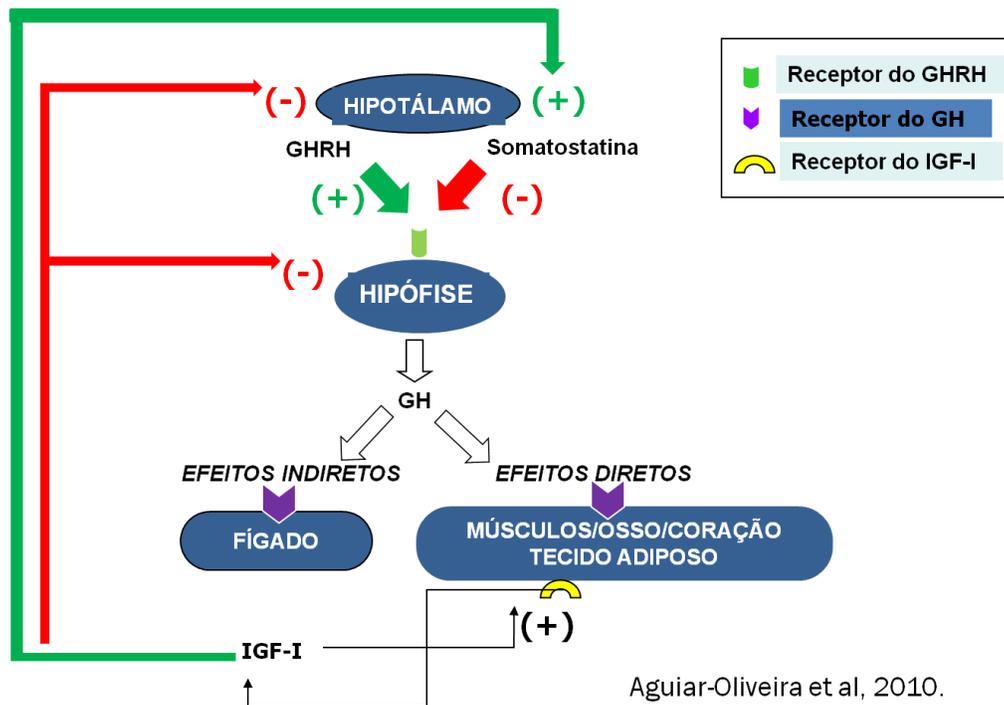


Figura 1 - Esquema da regulação intrínseca do eixo GH-IGF-I

Fonte: AGUIAR-OLIVEIRA et al, 2010.

O padrão característico da secreção do GH é pulsátil de acordo com o ritmo circadiano. A amplitude e a frequência dos pulsos são maiores em crianças e adultos jovens, uma hora após o início do sono profundo. O padrão de secreção do GH é modificado durante a idade, elevando-se na infância até a puberdade, onde permanece estável. Após a meia idade, os níveis de GH caem progressivamente, em torno de 10 a 15% por década, e na velhice, os níveis são semelhantes aos de um adulto jovem com deficiência de GH (REITER & ROSENFELD, 2010).

## 2.2 Resistência e deficiência de GH

Em 1966, Laron descreveu a síndrome de Laron (LS) onde se observa baixa estatura severa em indivíduos com níveis altos do hormônio do crescimento. Posteriormente, observou-se que os indivíduos portadores dessa condição também apresentavam níveis reduzidos de IGF-I, com defeitos no gene do receptor do hormônio do crescimento (*GHR*), levando a uma resistência ou insensibilidade primária ao GH. Os achados clássicos são baixa estatura, face típica (fronte proeminente, hipoplasia da ponte nasal, maxilar e mandíbulas pequenas e perda da dimensão vertical da face) obesidade, hipoglicemia neonatal, acromicria, elevados níveis séricos do hormônio do crescimento (GH) e baixos níveis de IGF-1 mesmo após administração de GH exógeno (LARON Z, 2004).

A DGH pode ser classificada como congênita adquirida e esporádica ou familiar. A DGH familiar pode ser isolada (DIGH) ou associada a déficits múltiplos de hormônios hipofisários (DMHH). A DIGH é pouco frequente, ocorrendo em cerca de 1:4.000 a 1:10.000 nascidos vivos (LINDSAY et al, 1994;VIMPANI et al, 1977), sendo as causas genéticas, modelos valiosos para avaliação da deficiência do eixo GH-IGF-I no organismo humano.

Entre os anos de 1997 a 1998, foi descrita uma mutação no gene do *GHRHR* levando à DIGH no Paquistão, os “Anões de Sindh”. Nessa família, encontrou-se uma mutação GAG→TAG no códon 72, correspondente ao aminoácido residual na proteína maduradora do *GHRHR* (E72X). Essa mutação abole o sítio de ligação para o GHRH, levando a uma resistência a este hormônio, hipoplasia pituitária e deficiência isolada de GH. (BAUMANN & MAHESHWARI et al, 1997; .

Em 1999, descreveu-se o segundo tipo de mutação no gene do *GHRHR* em 105 indivíduos da região de Carretéis e arredores, em Itabaianinha SE. Essa mutação é homozigótica do tipo “splice”, no intron c.57, onde a Guanina (G) é substituída pela

Adenina (A) (c.57+G>A). Esses indivíduos apresentam baixos níveis de GH e IGF-I (AGUIAR-OLIVEIRA MH et al,2010; SALVATORI R et al, 1999). (fig.2)

Os indivíduos com DIGH apresentam características como baixa estatura severa e proporcionada (entre 105 e 135), fronte proeminente, nariz pouco reduzido, redução vertical da face, microcefalia, obesidade central e pressão sistólica elevada sem evidências de aterosclerose prematura, sinais de refluxo laringo-faríngeo e constrição laríngea e voz aguda em ambos os sexos. (AGUIAR-OLIVEIRA et al, 1999; BARRETO-FILHO et al, 2002; BARRETO et al, 2009; OLIVEIRA et al, 2006; SOUZA et al, 2004; VALENÇA et al, 2012).

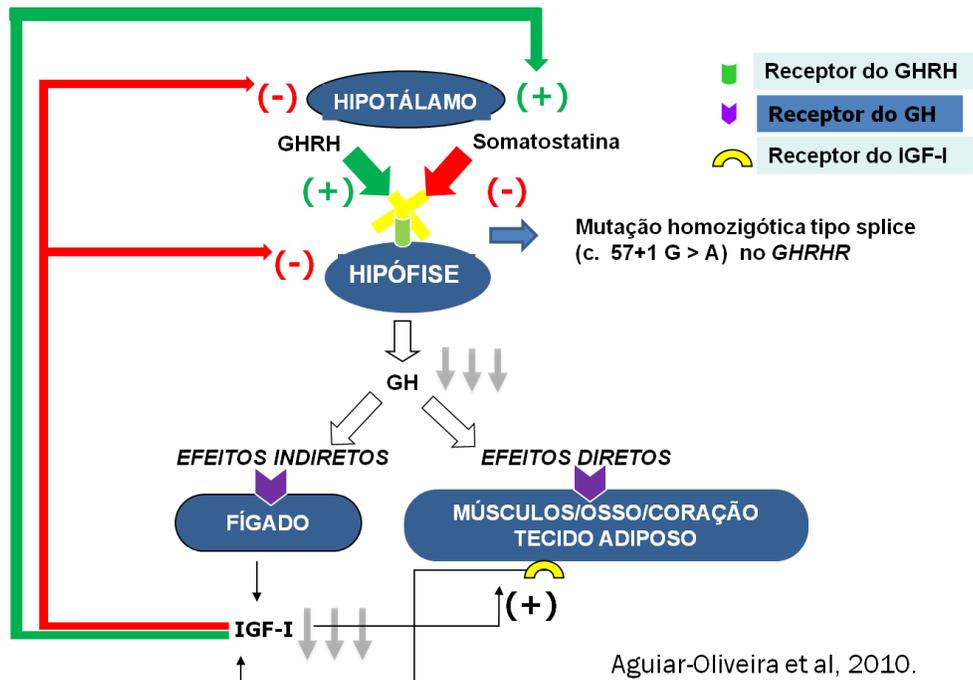


Figura 2 - Representação esquemática da DIGH.

Fonte: AGUIAR-OLIVIERA et al, 2010

### 2.3 Audição e eixo GH / IGF-I

A organogênese da orelha interna depende de uma correta proliferação e diferenciação celular. Esses mecanismos são regulados por um conjunto de fatores intrínsecos e extrínsecos (SÁNCHEZ-CALDERON et al, 2007). Dentre esses fatores, há o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I ou somatomedina) que compreende uma família de peptídeos de grande importância para o crescimento e desenvolvimento nos mamíferos. Nestes, essa complexa família de proteínas inclui três fatores: insulina, IGF-I e IGF-II e seus receptores: IR, IGF1R e o IGF2R, respectivamente (MURILLO-CUESTA et al, 2011 ).

O IGF-I medeia muitas das ações de crescimento promovidas pelo GH, com ação no metabolismo e no ciclo celular. Ele é um modulador fundamental para a proliferação, crescimento, diferenciação e metabolismo do sistema nervoso (ABERG, 2010). Sua maior produção ocorre a nível hepático, mas também pode ser produzido em uma variedade de tecidos. Sua ação celular é mediada, principalmente, pelo receptor IGF1R. Este receptor está presente em vários tecidos neurais durante a fase embrionária e a sua expressão é de extrema importância para o desenvolvimento neuronal nesta fase (ABERG, 2010; SÁNCHEZ-CALDERON et al, 2007).

Evidências *in vitro* e *in vivo* mostraram que o IGF-I tem a capacidade de estimular a proliferação das células neuronais, a diferenciação dos neurônios, o crescimento celular, a síntese de DNA em algumas células neuronais, incluindo as células do gânglio vestibulo-coclear, e ainda é capaz de estimular a mielinização (LEON et al, 1995). Além de agir diretamente no ciclo celular, o IGF-I se faz necessário para que haja ação de outros fatores (SÁNCHEZ-CALDERON et al, 2007). Como resultado, a expressão do IGF-I está relacionada com o desenvolvimento cerebral, enquanto que a redução dos níveis de IGF-I resulta em redução do crescimento cerebral (D'ERCOLE, 2008).

Durante a embriogênese, o IGF-I e o seu receptor estão bastante expressos na região cerebral onde há um surgimento ativo dos gânglios sensoriais, nervos cranianos e

espinhais. No entanto, a transcrição do IGF-I e do seu receptor declinam no período pós-natal e permanecem num grau mais baixo durante a fase adulta (VARELA-NIETO et al, 2003).

A maior parte do conhecimento sobre o efeito dos peptídeos semelhantes à insulina no desenvolvimento neuronal da orelha interna decorre de estudos realizados em camundongos modificados geneticamente. A deficiência desse peptídeo pode ser decorrente de mutações ocorridas em vários pontos do eixo GH-IGF-I ou até mesmo a nível hipotalâmico (GHRH). (CAMARERO et al, 2001 e 2002; VARELA-NIETO et al, 2003)

Em estudos em camundongos com mutação homozigótica do gene *Igf-I* foram encontrados retardo no crescimento, tamanho do cérebro diminuído, hipomielinização e redução na velocidade de condução neuronal periférica (RIQUELME et al, 2010; VARELA-NIETO et al, 2003 e 2004). Além disso, uma análise morfológica e imunohistoquímica mais detalhada mostraram que há um desenvolvimento deficitário da cóclea e das células do gânglio vestibulococlear, imaturidade da membrana tectorial e uma redução do número e tamanho dos neurônios auditivos (CAMARERO G, 2001 e 2002).(fig.3)

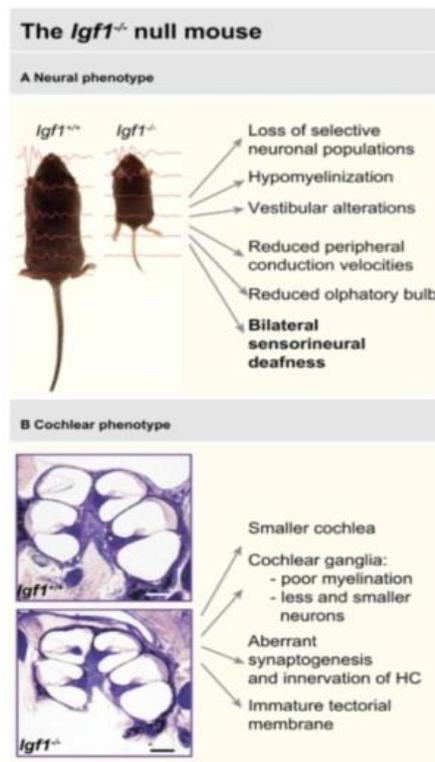


Figura 3 - Alterações fenotípicas neurais (A) e cocleares (B) em camundongos com mutações homozigóticas no gene *Igf-I*.  
 Fonte: MURILO-CUESTA et al, 2011

Alterações eletrofisiológicas também puderam ser comprovadas nessas espécies de camundongos. Uma avaliação auditiva através do potencial evocado auditivo do tronco encefálico demonstrou perda auditiva neurossensorial bilateral e um atraso da resposta ao estímulo acústico (CEDIEL R et al, 2006).

Embora não se tenha tanta informação disponível em seres humanos, indivíduos com deficiência isolada de IGF-I (mutações homozigótica no gene *IGF-I*) parecem apresentar um maior comprometimento do crescimento pré-natal e pós-natal além de um profundo retardo mental e perda auditiva neurossensorial bilateral. Até o momento, três diferentes mutações homozigóticas no gene *IGF-I* foram documentadas (BONAPACE G et al, 2003; WALENKAMP MJE et al, 2005; WOODS KA et al, 1996).

A mutação heterozigótica para o gene *IGF-1* está associada a uma modesta diminuição da altura, porém não foi relatada perda auditiva nesses pacientes. Recentemente, um caso de mutação parcial do *IGF-1* foi associado com retardo no crescimento pré e pósnatal e microcefalia, porém o atraso do desenvolvimento neurológico foi leve e os testes auditivos apresentaram-se normais. (NETCHINE I et al, 2009).

Em 2009, Ester et al relataram problemas de audição em dois casos de mutações *IGFIR*. Nos dois casos apresentados, foi realizada a colocação dos tubos de ventilação, porém sem realização de audiogramas ou testes eletrofisiológicos. A presença de anomalias crânio faciais e a colocação de tubo de ventilação sugeriram aos autores que a perda auditiva pudesse ser do tipo condutiva. Outros autores, ao relatar mutações no receptor do IGF-1, não encontraram perda auditiva (ESTER WA et al, 2009; OKUBO Y et al, 2005; KLAMMT J et al, 2011)

A síndrome de Laron (LS) é uma doença autossômica recessiva decorrente de um defeito no receptor do hormônio do crescimento (GHR). Os achados clássicos são baixa estatura, face típica (fronte proeminente, hipoplasia da ponte nasal, maxilar e mandíbulas pequenas e perda da dimensão vertical da face) obesidade, hipoglicemia neonatal, acromicria, elevados níveis séricos do hormônio do crescimento (GH) e baixos níveis de IGF-1 mesmo após administração de GH exógeno (LARON Z, 2004).

ATTIAS e colaboradores investigaram o perfil audiológico em 11 pacientes com insensibilidade primária ao GH (síndrome de Laron). Do total, cinco eram adultos não tratados com o IGF-1, outros cinco eram crianças e adultos jovens tratados IGF-1 antes dos 2 anos de idade óssea e uma era adolescente tratada com IGF-I aos 4,6 anos de idade óssea. Em cinco indivíduos não tratados e uma adolescente tratada tardiamente, foram observadas perda auditiva coclear (neurossensorial), hiperacusia, ausência do reflexo estapediano e emissões otoacústicas transientes. Nos tratados, a audição encontrava-se normal (ATTIAS et al, 2012).

Não foram encontrados dados na literatura sobre audição em modelo humano de DIGH congênita e vitalícia sem tratamento.

### **2.3.1 Perspectivas da terapia com IGF-I no tratamento da surdez**

A aplicação de IGF-I recombinante parece ser útil em tratamento de animais com perda auditiva induzida por ruído, levando a uma melhora dos limiares do PEATE ao comparar com animais que não receberam IGF-I recombinante (IWAI et al, 2006).

Em 2010, Nakagawa et al demonstraram que a aplicação tópica de IGF-I hidrogel, no nicho da janela redonda, pode ser útil na melhora dos limiares auditivos em pacientes com surdez súbita resistente ao tratamento com glicocorticoide (NAKAGAWA et al, 2010).

## **2.4 Desenvolvimento embrionário da audição**

No desenvolvimento embrionário, a orelha interna vai estar completamente desenvolvida a termo. Na 26ª semana de gestação, o feto já é capaz de identificar sons. A cápsula labiríntica e ossículos vão conservar suas estruturas endocondrais durante a vida (ANSON e BAST, 1981).

O desenvolvimento do comportamento auditivo está completo aos 2 anos de idade, época em que a criança localiza a fonte sonora em todos os ângulos, a partir de 25 a 30 dB. Quando se percebe uma alteração deste comportamento, pode-se estar diante de uma deficiência auditiva (NOTHERN & DOWNS, 1978).

## **2.5 Anátomo-Fisiologia da audição**

A orelha é composta de orelha externa, orelha média e a orelha interna. A externa compreende o pavilhão auricular que tem a função de coletar a onda sonora e dirigi-la ao meato acústico externo. Este, com um comprimento de 2,5 cm, apresenta a função de proteção devido às glândulas ceruminosas e ressonância. A amplificação ocorre para sons entre 1500 Hz a 7000 Hz (OLIVEIRA, 2003)

A orelha média, ou cavidade timpânica, é limitada externamente pela membrana timpânica e internamente pelo promontório, onde estão as janelas oval e redonda. Encontram-se, na orelha média, três elementos importantes para a transmissão do som: a tuba auditiva, os músculos timpânicos e o sistema tímpano-ossicular. A tuba auditiva é um canal que comunica a nasofaringe com a orelha média, permitindo a entrada de ar nesta cavidade e iguala as pressões do lado externo e interno do tímpano, deixando a membrana timpânica livre para vibrar. Os músculos timpânicos, tensor do tímpano e do estribo, aumentam a resistência á transmissão sonora de sons graves, diminuindo em 30 decibéis (dB) de intensidade devido a maior rigidez da cadeia ossicular. O sistema

tímpano-ossicular, com os seus mecanismos hidráulico e alavanca, permite um meio transformador de energia que iguala as pressões na orelha média e interna, além de aumentar a pressão sonora em 22 vezes o que equivale a um aumento de 30 dB. Com estes dois mecanismos, a orelha média permite que toda a energia sonora que chegou ao tímpano atinja a base do estribo, perilinfa e órgão de Corti (OLIVEIRA, 2003; ZORZETTO, 2011).

A orelha interna é composta pelos canais semicirculares, vestíbulo e cóclea. Esta, um verdadeiro caracol, constitui o labirinto anterior. As paredes são ósseas e limitam três tubos enrolados em espiral em torno de um osso (columela ou modíolo), ao redor do qual dão duas voltas e meia. Os três tubos cocleares apresentam disposição paralela e são de cima para baixo: a rampa (escala) do vestíbulo que se limita com a orelha média pela janela oval; a rampa média ou canal coclear que contém o órgão de Corti e a rampa do tímpano que se limita com a orelha média pela janela redonda. As rampas vestibulares e timpânicas comunicam-se pelo helicotrema no ápice da cóclea e contém perilinfa, com composição semelhante ao meio extracelular (rico em sódio). O canal coclear contém endolinfa, rica em íons potássio. A rampa do vestíbulo está separada do canal coclear pela membrana de Reissner e o canal coclear está separado do canal timpânico pela membrana basilar que contém o órgão de Corti. Sobre o órgão de Corti está a membrana tectória. O som que é transmitido pelo sistema tímpano-ossicular provoca vibrações no estribo que penetram na perilinfa, ao nível da janela oval. Nesse momento, há deslocamentos das membranas de Reissner e basilar, iniciando-se ondas de oscilação que estimulam a estrutura receptora auditiva, o órgão de Corti, suas células ciliadas externas e internas e, conseqüentemente, o nervo acústico e toda a via auditiva até o córtex auditivo (OLIVEIRA, 2003; NETTER, 1995; ZORZETTO, 2011). (fig.4)

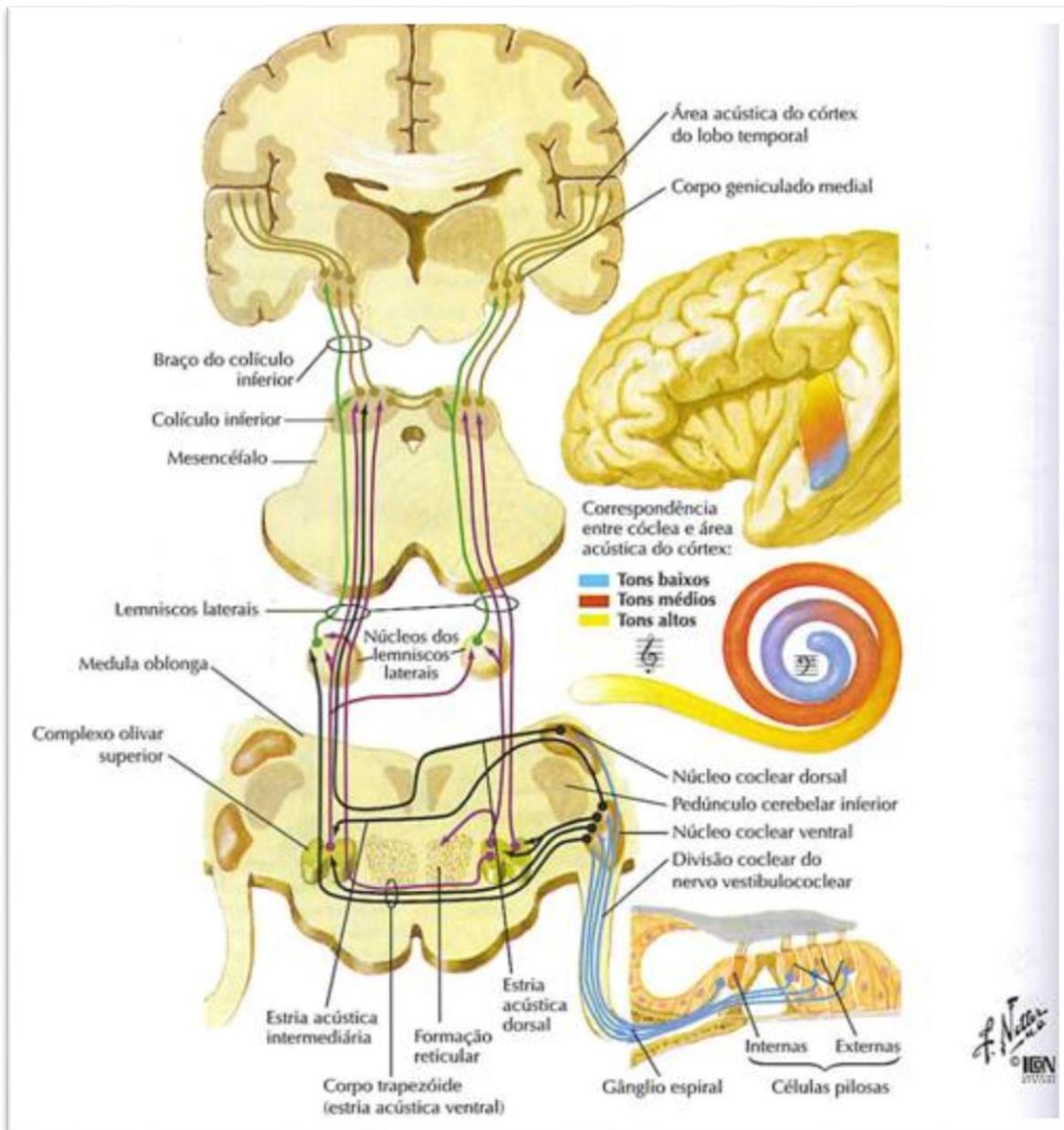


Figura 4 - Via auditiva  
 (Atlas de Anatomia Humana – Frank H. Netter)

## **2.6 Classificação das perdas auditivas**

A deficiência auditiva é uma das patologias que mais incapacitam o indivíduo em relação à comunicação, interferindo em diversos aspectos de sua vida: emocional, social, psicológico e intelectual (CALHAU et al, 2011).

Classificam-se as perdas auditivas quanto à sua localização topográfica, em condutiva, neurossensorial, mista e central. Várias são as classificações quanto à intensidade como LLOYD e KAPLAN, 1978; NORTHEM e DOWNS, 1984; BIAP – *Bureau International d'Audiophonologie*, 1997. De maneira geral, pode-se apresentar leve (26 a 40 dB), moderada (41 a 70 dB), severa (71 a 90 dB) e profunda (acima de 91 dB). A classificação pode ser genética ou ambiental além de classificação temporal em pré, peri e pós-lingual (SMITH R, 2005).

## **2.7 Avaliação audiológica**

### **2.7.1 Audiometria**

#### **2.7.1.1 Audiometria tonal**

O princípio fundamental é investigar a função auditiva. Isso ocorre por meio da pesquisa da menor intensidade capaz de provocar uma sensação de audição em um indivíduo, ou seja, pesquisa do limiar auditivo.

A audiometria tonal refere-se à medição da capacidade do sistema auditivo em detectar tons puros, ou seja, sons que contêm somente uma única frequência. Os limiares auditivos são determinados através da apresentação do som por via aérea (VA) e por via

óssea (VO). Assim, quantifica-se a audição, auxilia na determinação do local da lesão e sua natureza.

A VA compreende a estimulação na qual o som é conduzido pelas orelhas externas, média e interna, transmitido pelo tronco encefálico auditivo e córtex auditivo. Já na VO, os sons são apresentados de forma que estimulam diretamente a orelha interna, transmitidos pelo tronco encefálico auditivo até o córtex auditivo.

O exame de audiometria tonal por VA é realizado nas frequências entre 250 e 8000 Hz e por VO, são testadas as frequências entre 250 e 4000 Hz. O grau da perda auditiva é determinado a partir dos limiares auditivos obtidos na audiometria tonal por VA.

Há vários tipos de perda auditiva:

- a. Condutiva: alteração da orelha externa e/ou média (fig.5)
- b. Neurosensorial: alteração orelha interna e/ou nervo auditivo (fig.6)
- c. Mista: perda condutiva e neurosensorial concomitantes (fig.7)
- d. Central: Comprometimento das vias auditivas centrais
- e. Funcionais: comprometimento da função auditiva, sem alteração anatômica ou lesão orgânica (psicogênica ou simulação)

(GRIS et al, 2011)

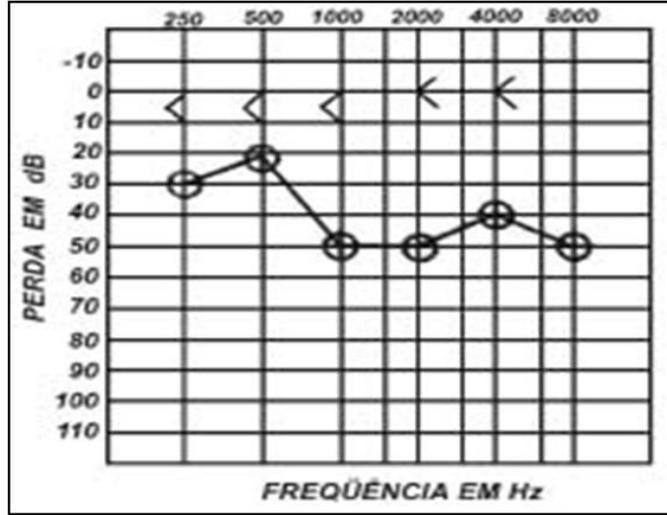


Figura 5 - Perda auditiva condutiva.  
 Fonte: MARTINS et al, 1999

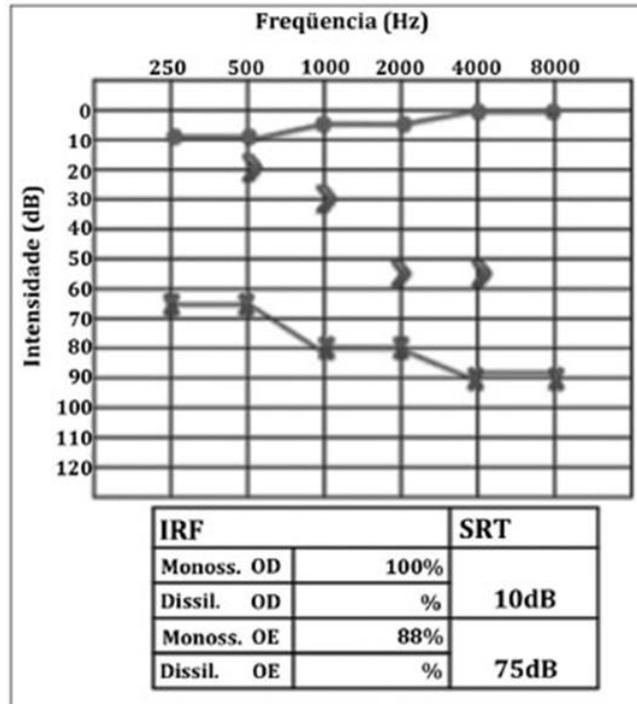


Figura 6 - Perda auditiva mista.  
 Fonte: MARANHÃO et al, 2012

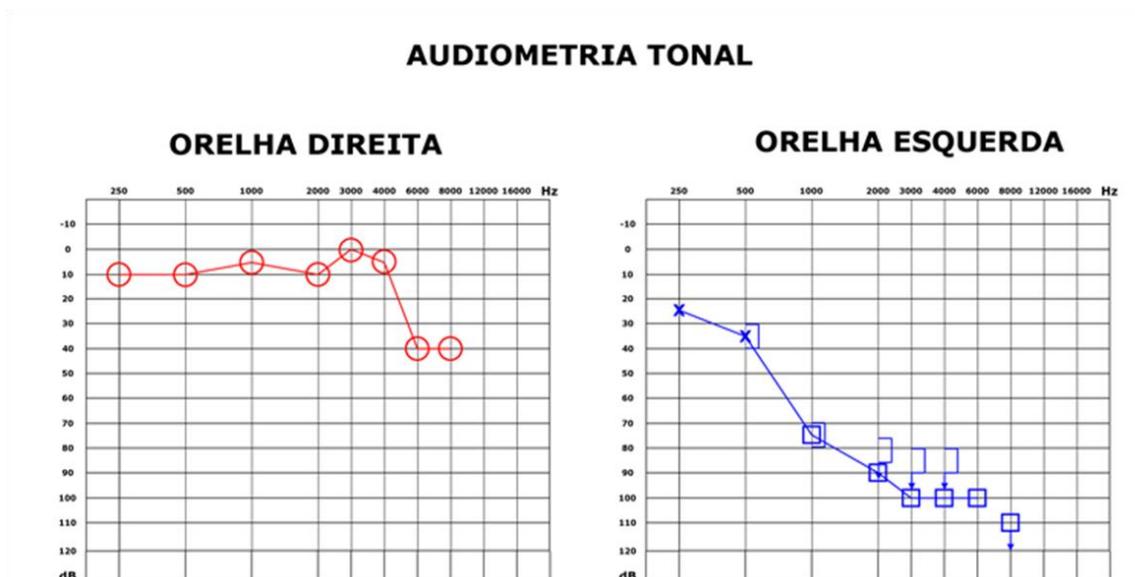


Figura 7 - Perda auditiva neurossensorial  
 Fonte: <http://www.bjorl.org.br/38CBO/DetalheArtigo.asp?f=2547>.

### 2.7.1.2 Audiometria vocal

A audiometria vocal investiga a capacidade do indivíduo em detectar e/ou reconhecer sons da fala em limiares mínimos e em limiares de conforto. Os testes que compõem são: limiar de reconhecimento da fala (LRF ou SRT), limiar de detecção de voz e o índice percentual de reconhecimento da fala (IPRF).

O LRF refere-se a menor intensidade na qual o indivíduo responde corretamente a pelo menos 50% dos estímulos apresentados (palavras trissilábicas ou polissilábicas).

O IPRF refere-se a um valor percentual de inteligibilidade no reconhecimento da fala, em uma intensidade fixa (30 a 40 dB acima do LRF). Consiste em uma lista de 25 palavras monossilábicas ou dissilábicas, foneticamente balanceadas.

(GRIS et al, 2011)

## 2.8 Timpanometria

O termo timpanometria representa a medida da imitância acústica que verifica a complacência decorrente da mudança de pressão no conduto auditivo externo (CAE), refletindo as mudanças nas propriedades físicas da membrana timpânica, da cadeia ossicular e das condições da orelha média. Ela é representada graficamente por uma curva que mostra a mobilidade da membrana. Para realiza-la, coloca-se pressão negativa e positiva no conduto auditivo externo vedado hermeticamente. O ponto de complacência máxima ocorre quando a pressão da orelha média equivaler à pressão no conduto (JERGER, 1975; KATZ, 1999).

Os tipos de curva timpanométrica são (fig. 8):

1. **Curva tipo A:** mobilidade normal da membrana timpânica.
2. **Curva tipo As ou Ar:** rigidez da membrana timpânica. Exemplos: otosclerose, fixação da cadeia ossicular, timpanosclerose, espessamento da membrana timpânica. Não é possível fazer o diagnóstico diferencial das diversas patologias apenas com esse teste.
3. **Curva tipo Ad:** elevada mobilidade das estruturas da orelha média. Costuma estar associada à interrupção da cadeia ossicular ou membrana timpânica flácida.
4. **Curva tipo B:** complacência muito reduzida ou nenhuma variação da membrana timpânica. Exemplos: rolha de cerume, otite média com efusão, otite média adesiva, malformações congênitas.
5. **Curva tipo C:** pressão negativa dentro da orelha média, deslocando o gráfico para a esquerda. Exemplos: disfunção tubária, otite média com quantidade de secreção reduzida em ouvido médio.

(GRASEL et al, 2011)

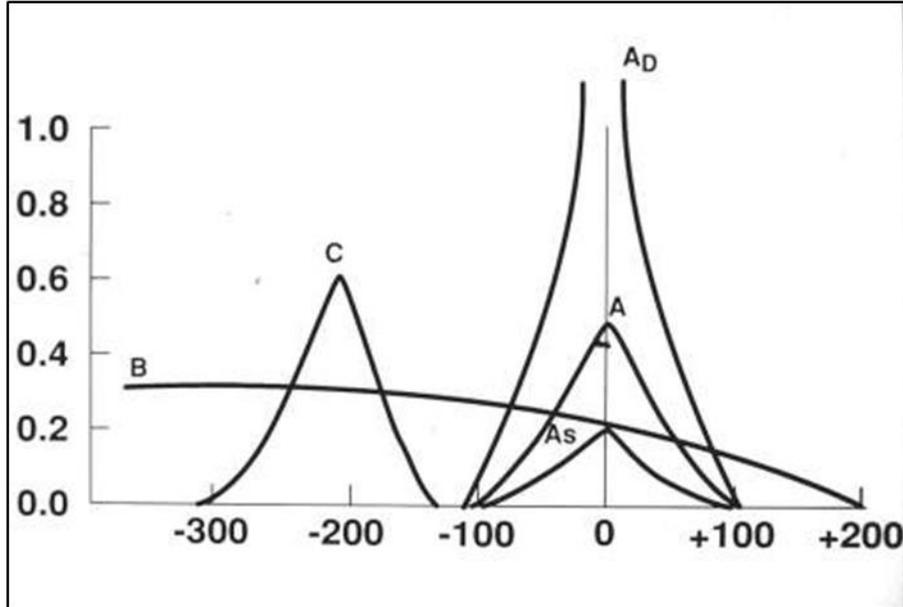


Figura 8 - Curvas timpanométricas

Fonte: <http://audiology.wordpress.com/transformador-de-impedancia/otoesclerosis/>

### 2.8.1 Reflexo acústico

O reflexo acústico corresponde à contração do músculo estapediano mediante estímulo sonoro. O músculo estapediano está ligado à porção posterior da cabeça do estapédio e durante a sua contração, a platina do estapédio movimenta-se para dentro e para fora da janela oval. Assim, limita-se a movimentação dos ossículos e atenua a vibração de todo o sistema. Essa ação tem sido considerada um mecanismo de proteção da orelha interna aos danos causados por sons intensos, principalmente os de baixa frequência. Outras funções, como a participação na discriminação de fala e no processamento auditivo central, são atribuídas ao reflexo acústico (KATZ, 1999).

A contração ocorre bilateralmente após estimulação sonora, mesmo quando a apresentação do som é unilateral. Dessa forma, podem-se obter medidas de mudança de complacência na mesma orelha em que foi oferecido o estímulo, chamado de *reflexo*



As EOA consistem de sons originados das propriedades micromecânicas não lineares do funcionamento normal das células ciliadas externas (CCE) que acentuam o movimento das estruturas cocleares induzido pelo som e aumentam a sensibilidade e a seletividade de frequência do som (KEMP, 1978). Elas classificam-se em espontâneas e evocadas. Dentre as evocadas, encontram-se as emissões otoacústicas transientes (EOAEvT) e as por produtos de distorção. As EOAEvT, utilizadas no presente trabalho, são sons de fraca intensidade produzidos pela cóclea e manifestados por uma onda sonora complexa no CAE durante a estimulação sonora. Esses sons são captados por uma sonda inserida no CAE e registrados em gráficos (ZUMA e MAIA, 2011) (fig.10)

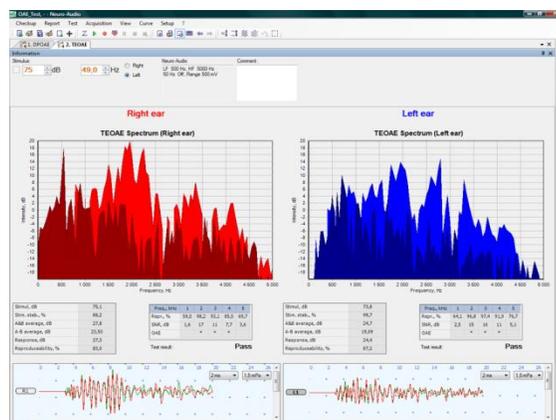


Figura 10 - Emissões otoacústicas

Fonte: <http://www.neurosoft.ru/pt/product/neuro-audio/index.aspx>

## 2.10 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

Em 1780, Luigi Galvani descobriu a atividade elétrica em tecidos orgânicos, descrevendo o fenômeno da bioeletrogênese. Richard Caton, em 1875, observou a presença de potenciais elétricos em cérebros animais. Hans Berger, em 1929, realizou o registro do primeiro encefalograma em humanos e, dez anos depois, foram descritas

alterações eletroencefálicas geradas no córtex auditivo, após estimulação sonora (SOUZA e ISAAC, 2011).

Na década de 1930, foram descritos o microfonismo coclear e o potencial de ação do nervo coclear. George Von Békésy, em 1950, relatou o potencial de somação. Na década de 1960, Portmann e Aran publicaram os primeiros trabalhos sobre o registro dos potenciais cocleares (SOUZA e ISAAC, 2011).

Em 1970, D.L. Jewett descreveu a presença de quatro ondas relacionadas a sítios específicos localizados no tronco encefálico, subsequentes a um primeiro potencial, o potencial de ação do nervo coclear (onda I) (SOUZA e ISAAC, 2011).

A pesquisa do PEATE permite a avaliação da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo desde a cóclea, nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior, núcleo do lemnisco lateral até o colículo inferior em nível de mesencéfalo. Uma série de sete ondas pode ser gerada. Essas ondas são denominadas com algarismos romanos e representam tratos sucessivos e/ou sinapses das vias auditivas (SOUZA e ISAAC, 2011) (Fig.12).

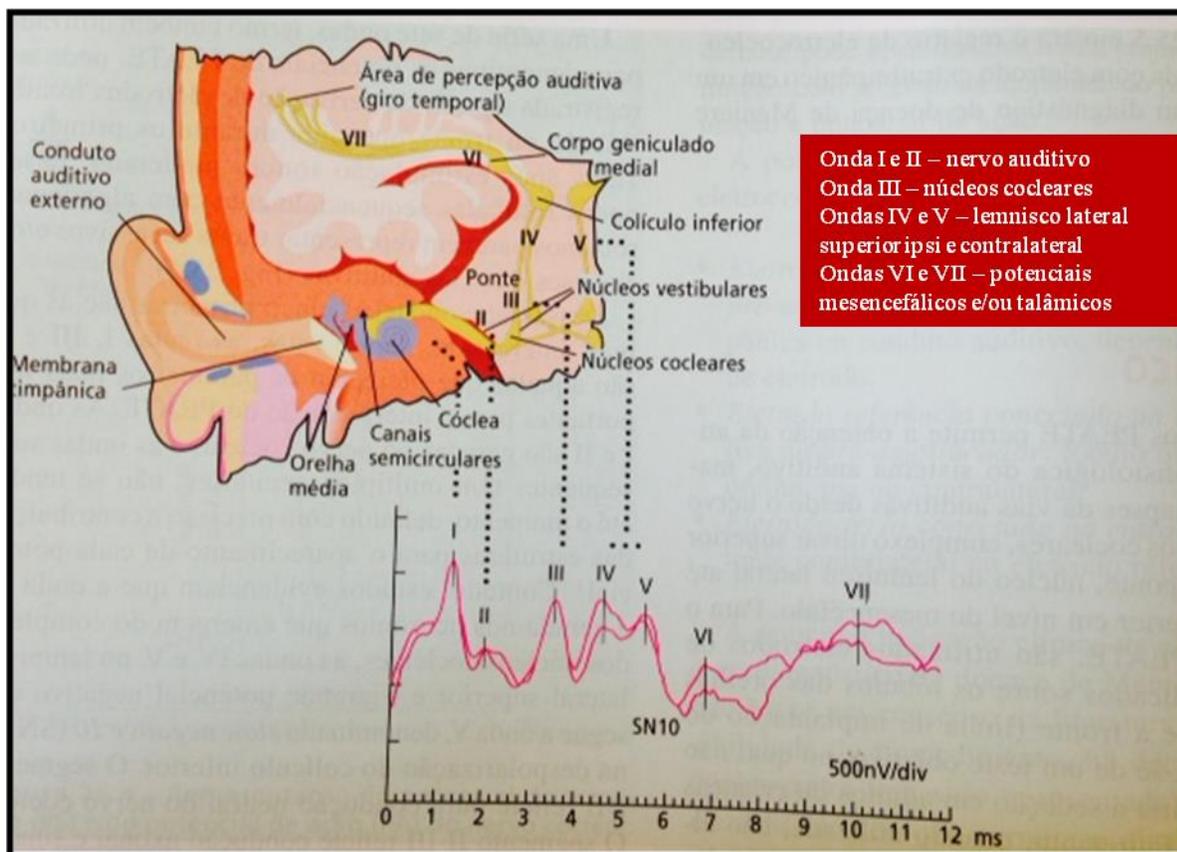


Figura 11 - PEATE  
 Fonte: (SOUZA e ISAAC, 2011).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar o perfil auditivo em indivíduos com DIGH

#### **3.2 Específicos**

1. Identificar as principais queixas auditivas em indivíduos adultos com DIGH.
2. Determinar a frequência da alteração auditiva em indivíduos com DIGH.
3. Caracterizar as alterações auditivas desses indivíduos.
4. Avaliar a função da orelha média
5. Avaliar a função coclear e atividade neural do nervo auditivo e tronco encefálico
6. Comparar a evolução da disfunção auditiva relacionada à idade em indivíduos com DIGH e controles.
7. Identificar possíveis fatores que possam estar relacionados à alteração auditiva nessa população

## 4 METODOLOGIA E CASUÍSTICA

### 4.1 Amostra

O município de Itabaianinha fica situado na zona oeste do Centro-Sul do Estado de Sergipe com cerca de 38 mil habitantes e área territorial de 479 km<sup>2</sup>, distando da capital Aracaju em 154 Km (fig. 12). As atividades agrícolas e artesanais englobam o principal sustento da região. Nessa região, foi detectada DIGH, uma doença autossômica recessiva com alto grau de consanguinidade (SALVATORI et al, 1999;. A frequência fenotípica é bastante elevada, chegando a 1:279. Se levar em consideração Carretéis, um aglomerado rural a 14 km ao norte desta região, a frequência chega a 1:32 A região é conhecida como “berço dos anões”. Essa coorte de 105 indivíduos com DIGH é a maior já descrita na literatura (AGUIAR-OLIVEIRA et al, 1999; SALVATORI et al, 1999). (Fig.12)



Figura 12 - Itabaianinha, Sergipe, Brasil

### **4.1.1 Indivíduos**

A amostra constou de 26 indivíduos com DIGH, média de idade  $47.62 \pm 15.07$  anos (13 mulheres) e 25 controles normais (15 mulheres), média de idade  $46.62 \pm 14.34$  anos, pareados por sexo e idade. O estudo realizado, neste trabalho, foi do tipo transversal. Tanto os indivíduos com DIGH como os controles foram recrutados na Associação dos Anões de Itabaianinha, localizada em Itabaianinha e por divulgação local.

Ambos os grupos foram genotipados para a mutação C.57+1 G>A do *GHRHR*. Os critérios de inclusão do grupo DIGH foram homozigose para a mutação C.57+1 G>A do *GHRHR* e para o grupo controle, ambos os alelos normais para o *GHRHR*. A habilidade física e mental também foi considerada, em ambos os grupos, como critérios de inclusão para responder o questionário e realizar o protocolo. Os critérios de não inclusão foram: terapia de reposição de GH, cirurgias otológicas prévias, otite média crônica, uso de drogas ototóxicas e ilícitas e trauma otológico. . O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe, sob o número 203/2011. Todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo R).

## **4.2 Protocolo**

### **4.2.1 Entrevista**

A entrevista constou de um questionário com dados relativos à idade, ao sexo, à profissão, às principais queixas auditivas, antecedentes pessoais e hábitos (Anexo A).

#### 4.2.2 Avaliação auditiva

A audiometria tonal, a vocal, a timpanometria, o reflexo estapediano e as emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAEvT) foram realizadas em 24 DIGH (13 mulheres) e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) em 23 DIGH (13 mulheres), respectivamente. Todos os controles realizaram os mesmos exames. As avaliações foram realizadas por dois audiologistas e um otorrinolaringologista experientes na área de audiologia. Os testes audiológicos foram feitos em uma clínica especializada, após exame otológico detalhado com um otoscópio Welch-Allyn 3,5 V e, caso houvesse a presença de cerúmen, este era prontamente removido (fig. 13)



Figura 13 - Remoção de cerúmen

Cada indivíduo realizou audiometria (fig.14) em uma cabine acústica por audiômetro Interacoustics, AD229e, Dinamarca e fones de ouvido TDH39. Os níveis de condução aérea e óssea para tons puros nas frequências de 0.250-8 e 0.250-4 KHZ, respectivamente, foram medidos separadamente para cada ouvido. Os limiares de

recepção da fala (SRT) de palavras dissilábicas e discriminação da fala de palavras monossilábicas foram incluídos. A função da orelha média foi avaliada por timpanometria e os reflexos ipsi e contralaterais foram testados por um instrumento de imitância eletroacústica, Dicton, CAT ZA 42, Brasil e fones de ouvido TDH39. Para os reflexos acústicos, o estímulo auditivo consistiu de tons puros nas frequências de 500, 1, 2 e 4 KHZ. A ausência de reflexo foi documentada quando não se observou a presença do mesmo em resposta à estimulação máxima em 110 dB.



Figura 14 - Audiometria

A perda auditiva foi classificada de acordo com o tipo, severidade e configuração da curva audiométrica.

**Tipo:**

*Perda auditiva condutiva:* via aérea maior do que 25 dB e via óssea menor ou igual a 25 dB com presença de gap aéreo-ósseo maior que 15 dB.

*Perda adutiva neurosensorial:* limiares de condução óssea iguais ou maiores do que 25dB, com gap aéreo-ósseo igual ou menor do que 10 dB;

*Perda auditiva mista*: limiares de condução óssea iguais ou maiores do que 25 dB, com gap aéreo-ósseo igual ou maior do que 10 dB

#### **Severidade:**

O grau severidade foi definido como a média das quatro frequências 500, 1, 2 e 4 kHz de acordo com o “Bureau International d’Audiophonologie, 1997 (BIAP):

*Audição normal*: limiares de 20 dB ou menos; *perda auditiva leve*: limiares de 21-40dB; *perda auditiva moderada grau I*: limiares de 41-55 dB; *perda auditiva moderada grau II*: limiares de 56-70 dB; *perda auditiva severa grau I*: limiares de 71-80 dB; *perda auditiva severa grau II*: limiares de 81-90 dB; *perda auditiva profunda grau I*: limiares de 91-100 dB; *perda auditiva profunda grau II*: limiares de 101-110 dB; *perda auditiva profunda grau III*: limiares de 110-120 dB; *surdez*: limiares acima de 120 dB.

#### **Configuração**

Perda auditiva em baixas frequências: perda auditiva entre 0.250-1 kHz, perda auditiva em altas frequências: perda auditiva entre 3-8 kHz; horizontal: perda auditiva entre 0.250-8 kHz. A discriminação de fala foi considerada normal com score igual ou maior a 88% de acurácia.

A avaliação da função das células ciliares externas da cóclea foi realizada por emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAEvT), utilizando-se do instrumento SmartEP-ASSR-DPOA E-TrOAE, Intelligent Hearing Systems, Miami, Flórida, EUA (fig.15). O critério passa/falha foi utilizado nas EOAEvT: até 1000 clicks a 75 dB foram apresentados para cada orelha. O método de algoritmo a 3 dB (reprodutibilidade acima de 75% em pelo menos 3 frequências consecutivas com sinal/ruído de 3 dB) foi aplicado como critério de presença. As emissões otoacústicas por produtos de distorção não foram realizadas por questões de disponibilidade do grupo de estudo.



Figura 15 - Emissões otoacústicas

A atividade neural do nervo auditivo e do tronco encefálico foi avaliada pelo Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), com o instrumento SmartEP-ASSR-DPOAE-TrOAE, Intelligent Hearing Systems, Miami, Flórida, EUA (fig 16). O teste foi conduzido em um ambiente silencioso, com o indivíduo decúbito dorsal, sem sedação ou qualquer outra medicação. A fim de capturar os potenciais elétricos, foram utilizados eletrodos de superfície não descartáveis. O posicionamento desses correspondeu à resolução do sistema internacional 10/20, com o eletrodo negativo posicionado na frente, próximo ao vértex (Cz) e o eletrodo terra na região frontal (Fpz). O estímulo foi click monoaural, na intensidade de 80 dB HL, por um transdutor, pelo menos por duas vezes em cada orelha, a fim de verificar a sobreposição das ondas. A frequência do espectro de estímulo foi entre 2,000 e 4,000 Hz. Os resultados foram vistos numa janela de 10ms e um filtro de frequências baixas a 3,000 Hz foi utilizado. A latência absoluta das ondas I, III e V, os intervalos interpicos I-III, III-V I-V assim como

diferença interaural da onda V foram analisados de acordo com os parâmetros (I: 1.3 a 1.9 ms; III: 3.4 a 3.9 ms; V: 5.3 a 5.9 ms).



Figura 16 - Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

#### **4.3 Análise estatística e referências**

Como alguns indivíduos apresentaram alterações assimétricas ou tipos diferentes de comprometimento auditivo, os dados foram incluídos separadamente para cada orelha na análise estatística.

Os dados foram expressos em média e desvio padrão. As variáveis de distribuição normal e não normal foram comparadas nos dois grupos pelos testes *t* e Mann-Whitney, respectivamente. A análise estatística foi realizada pelo software SPSS/PC 17.0 (SPSS inc., Chicago IL). As referências foram organizadas de acordo com a orientação do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina (NPGME) e Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT)

## 5 RESULTADOS

Os dados relativos a queixas auditivas, antecedentes, exame físico otorrinolaringológico, parâmetros audiométricos, impedanciometria, emissões otoacústicas (EOAEvT) e PEATE estão apresentados nos anexos B a Q de ambos os grupos. Em relação à profissão, cada grupo incluiu dois professores e dois trabalhadores em fábricas de cerâmica, enquanto que, dona de casa e trabalhadores rurais foram as profissões predominantes em ambos os grupos

A tabela 1 aponta as principais queixas auditivas. O grupo DIGH apresentou maior frequência de misofonia e tontura.

Tabela 1 - Queixas auditivas em 26 indivíduos com DIGH e 25 controles

<b>Queixas</b>	<b>DIGH (n=26)</b>	<b>Controles (n=25)</b>	<b>p</b>
Hipoacusia	8	6	0,592
Audição flutuante	0	0	1
Plenitude auricular	1	0	0,327
Zumbido	2	2	0,968
Otalgia	4	1	0,176
Misofonia	6	0	<b>0,011</b>
Tontura	6	0	<b>0,011</b>

A tabela 2 demonstra que não houve diferença estatística entre os grupos referente aos principais antecedentes pessoais e hábitos.

Tabela 2 - Antecedentes pessoais e hábitos 26 DIGH e 25 controles

<b>Antecedentes pessoais e Hábitos</b>	<b>DIGH (n=26)</b>	<b>Controles (n=25)</b>	<b>P</b>
Infecções otológicas	2	0	0,161
Ruído ocupacional	2	1	0,279
Ruido extraocupacional	1	1	0,327
Diabetes Mellitus	2	1	0,579
Hipertensão	6	2	0,143
Hipotireoidismo	1	1	0,978
Drogas antihipertensivas	7	2	0,079
Tabagismo	5	1	0,095

A tabela 3 mostra a média dos limiares auditivos e desvio padrão dos dois grupos em todas as frequências audiométricas. O grupo DIGH apresentou limiares maiores em 250 Hz, 500 Hz, 3 KHz, 4 KHz, 6 KHz e 8 KHz

Tabela 3 - Média dos limiares auditivos ( $\pm$ DP) em todas as frequências da audiometria em 24 DIGH e 25 controles – 48 orelhas e 50 orelhas, respectivamente

<b>Frequências</b>	<b>DIGH (n=48)</b>	<b>Controle (n=50)</b>	<b>p</b>
250Hz	18,02 dB $\pm$ 9,879	13,30 dB $\pm$ 6,227	<b>0,006</b>
500Hz	19,90 dB $\pm$ 11,369	14,70 dB $\pm$ 7,172	<b>0,008</b>
1kHz	19,17 dB $\pm$ 11,775	15,60 dB $\pm$ 9,238	0,098
2kHz	21,67 dB $\pm$ 13,182	17,90 dB $\pm$ 10,640	0,122
3kHz	26,67 dB $\pm$ 16,610	20,10 dB $\pm$ 12,956	<b>0,031</b>
4kHz	29,79 dB $\pm$ 19,514	22,20 dB $\pm$ 16,009	<b>0,038</b>
6kHz	34,90 dB $\pm$ 19,310	24,50 dB $\pm$ 18,742	<b>0,008</b>
8kHz	33,33 dB $\pm$ 22,345	24,50 dB $\pm$ 21,267	<b>0,048</b>

A tabela 4 demonstra os limiares encontrados para o SRT (ou LRF) e BIAP, observando-se valores significativos na média BIAP, com predominância de perda auditiva leve. O score para o IPRF foi menor no grupo DIGH.

Tabela 4 - SRT, BIAP e IPRF em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle

<b>Grupos</b>	<b>SRT (dB)</b>	<b>BIAP (dB)</b>	<b>IPRF (%)</b>
<b>DIGH (n=48)</b>	21,15	22,70	92,83±8,73
<b>Controle (n=50)</b>	17,70	17,57	99,2±5,85
<b>p</b>	0,089	<b>0,029</b>	<b>0,042</b>

O tipo de perda auditiva observada nos sujeitos com DIGH foi: 16 orelhas (33.33%) tiveram perda auditiva neurossensorial (PANS) em agudos; 6 orelhas (12,5%) PANS em graves; 4 orelhas (8,33%) PANS tanto em frequências agudas quanto graves (configuração descendente); 2 orelhas (4,16%) PANS em todas as frequências (curva plana); 20 orelhas (41.66%) apresentaram audição normal. Nos controles, o comprometimento auditivo observado foi: 6 orelhas (12%) tiveram PANS em frequências agudas e graves (configuração descendente) e 7 orelhas (14%) com PANS em agudos; 37 orelhas (74%) apresentaram audição normal.

Na figura 17, observa-se a média da curva audiométrica em 48 orelhas do grupo DIGH (A) e 50 orelhas do grupo controle (B).

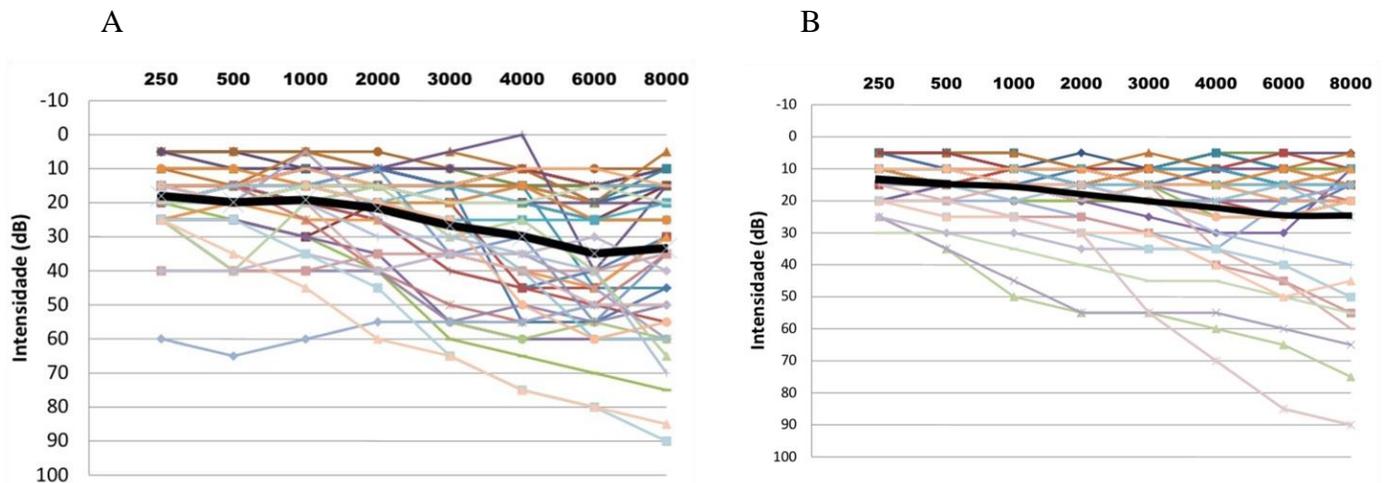


Figura 17 - Média das curvas audiométricas em 48 orelhas do grupo DIGH (A) e 50 orelhas do grupo controle (B)

A tabela 5 aponta a maior frequência de perda auditiva no grupo DIGH e a homogeneidade do grupo DIGH e controle quanto à idade.

Tabela 5 - Perda auditiva e média de idade em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle

	Grupo		Teste t	p	IC <sub>95%</sub>	
	DIGH	Controle			Minimo	Maximo
<b>Média de idade</b>	45,88	46,32	-0,15	0,880	-6,27	5,38
<b>Perda auditiva</b>						
<b>Não</b>	20(42%)	37(74%)				
<b>Sim</b>	28(58%)	13(26%)		<b>0,001</b>		
<b>Total</b>	48(100%)	50(100%)				

A tabela 6 evidencia a presença de perda auditiva, no grupo DIGH, aparentemente 11 anos mais cedo do que no grupo controle.

Tabela 6 - Presença de perda auditiva de acordo com a média de idade em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controles

	Perda auditiva		Teste-t	P value	CI <sub>95%</sub>	
	Não	Sim			Minimum	Maximum
<b>DIGH</b>	36,15a	52,82a	-4,58	< <b>0,001</b>	-24,00	-9,34
<b>Controle</b>	40,11a	64,00a	-9,66	< <b>0,001</b>	-28,92	-18,87

A tabela 7 demonstra as curvas timpanométricas nos grupos DIGH e controle, observando-se predominância da curva tipo A no grupo controle e DIGH e tipo As no grupo DIGH.

Tabela 7 - Timpanometria em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle

<b>Timpanometria</b>	<b>DIGH (n)*</b>	<b>Controle (n)*</b>	<b>p</b>
A	35 (48)	50 (50)	<b>&lt;0,0001</b>
Ad	0	0	1
As	13 (48)	0 (50)	<b>&lt;0,0001</b>
C	0	0	1
B	0 (48)	0	1

(n)\* Número de orelhas avaliadas

Na tabela 8, observa-se a predominância da ausência dos reflexos estapedianos contra e ipsilaterais no grupo DIGH.

Tabela 8 - Reflexo acústico estapediano em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle

<b>Reflexo estapediano</b>	<b>DIGH (n)*</b>	<b>Controle (n)*</b>	<b>P</b>
Contra 500Hz	24 (48)	45 (50)	<0,0001
Contra 1000Hz	24 (48)	46 (50)	<0,0001
Contra 2000Hz	26 (48)	46 (50)	<0,0001
Contra 4000Hz	20 (48)	44 (50)	<0,0001
Ipsi 500Hz	26 (48)	46 (50)	<0,0001
Ipsi 1000Hz	26 (48)	46 (50)	<0,0001
Ipsi 2000Hz	28 (48)	44 (50)	<0,0001
Ipsi 4000Hz	22 (48)	44 (50)	<0,0001

(n)\* Número de orelhas avaliadas

Na tabela 9, observa-se que a presença das EOAEvT foi predominante no grupo controle do que no grupo DIGH.

Tabela 9 - Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAEvT) em 48 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle (p significativo em negrito)

<b>Emissões Otoacústicas</b>	<b>DIGH (n)*</b>	<b>Controle (n)*</b>	<b>P</b>
EOAEvT	17 (48)	30 (50)	<b>0,025</b>

(n)\* Número de orelhas avaliadas

A tabela 10 não demonstra diferença das latências do PEATE entre os grupos DIGH e controle

Tabela 10 - PEATE em 46 orelhas do grupo DIGH e 50 orelhas do grupo controle

<b>PEATE</b>	<b>DIGH n=46</b>	<b>Controle n=50</b>	<b>P</b>
Onda I	1,75ms ± 0,28	1,72ms ± 0,17	0,630
Onda III	3,78ms ± 0,29	3,79ms ± 0,12	0,801
Onda V	5,75ms ± 0,33	5,72ms ± 0,549	0,777
Interpico I-III	2,08ms ± 0,3	2,07ms ± 0,12	0,806
Interpico III-V	1,97ms ± 0,14	2,01ms ± 0,19	0,265
Interpico I-V	4,01ms ± 0,16	4,06ms ± 0,12	0,064

ms= milisegundos

## 6 DISCUSSÃO

Há várias evidências do importante papel do eixo GH-IGF-I no desenvolvimento e função da audição nas diferentes espécies animais (BONDY, 1991; ARMSTRONG et al, 2000;; FRAGO et al, 2000; CAMARERO et al, 2001; CAMARERO et al, 2002; DE PABLO, 1995;; LINSEMAN et al, 2002; VARELA-NIETO et al, 2004) e em humanos (ATTIAS et al, 2012; WOODS et al, 1996; BONAPACE et al, 2003; WALENKAMP et al , 2005). Por consequência, poder-se-ia esperar alterações auditivas devido à deficiência do GH. No entanto, a DIGH é uma doença rara, com incidência entre 1/3.480 – 1/10.000 nascidos vivos (LINDSAY, 1994; VIMPANI, 1977). Além disso, a DIGH é geralmente tratada na infância logo após o seu diagnóstico. Por estas razões, torna-se difícil encontrar dados do efeito da deficiência do GH na audição. Portanto, a coorte de Itabaianinha oferece uma oportunidade única de estudar indivíduos adultos, com DIGH severa, que nunca receberam reposição do GH.

A hipoacusia foi uma queixa presente e frequente em ambos os grupos. É considerada a principal queixa relacionada à audição. A tontura foi um sintoma frequente relatada pelo grupo DIGH e não pelo controle. Se esta queixa é causada por alterações auditivas ou vestibulares (DORIGUETTO, 2011) ou anormalidades cardiovasculares, não é presentemente conhecido. Considerando-se que a função vestibular não foi avaliada, um estudo prévio dos indivíduos com DIGH pode fornecer uma possível explicação para este dado. Em 2002, Barreto-Filho submeteu os indivíduos com DIGH a stress ortostático e verificou-se que o decréscimo da pressão sistólica foi significativamente maior nesse grupo quando comparado com o grupo controle, e o aumento da pressão diastólica não foi observado no grupo DIGH. Além disso, a resposta da frequência cardíaca ao stress ortostático foi significativamente atenuada no grupo DIGH quando comparado ao controle (BARRETO-FILHO, 2002). Essas alterações são consistentes

com o comprometimento do controle do baroreflexo na pressão arterial, levando a tontura.

A misofonia foi outra queixa frequente relatada no grupo de estudo. Essa queixa consiste de intolerância reduzida a som e significa uma aversão a determinado tipo de som. Os indivíduos do grupo DIGH relataram sons como “freio de ônibus” e “música na vizinhança” como desagradáveis. A misofonia pode estar relacionada a alterações do sistema límbico e sistema nervoso autônomo levando a reações exageradas (JASTREBOFF, 2002), com impacto no ambiente profissional, familiar e social. No entanto, é interessante observarmos que este sintoma parece não afetar a qualidade de vida dos sujeitos com DIGH relatado por Barbosa e colaboradores (BARBOSA et al, 2009).

Os indivíduos com DIGH apresentaram maior frequência de PANS, leve, em agudos. A predominância da ausência das EOAEvT, das latências normais e morfologia das ondas sem alteração do PEATE e boa discriminação da fala, observados no grupo DIGH, sugerem uma origem coclear para essa perda auditiva, excluindo comprometimento retrococlear e, também, espectro da neuropatia auditiva. O PEATE é um teste objetivo que mapeia a atividade eletrofisiológica do sistema auditivo desde a cóclea até o colículo inferior em nível mesencefálico (EGGERMONT, 1992; JEWETT et al, 1970). No espectro da neuropatia auditiva, observa-se, geralmente, a presença de perda auditiva neurossensorial de grau variado, com discriminação vocal alterada, presença de EOAEvT, alterações como dissincronia no PEATE e alterações do reflexo acústico estapediano (SILVA et al, 2001). Como os indivíduos com DIGH apresentam baixos níveis de IGF-I e este está relacionado à hipomielinização dos neurônios e latências aumentadas no PEATE, em animais com deleção do gene do IGF-I (CAMARERO et al, 2002; RIQUELME et al, 2010), pode-se esperar uma maturação inadequada das vias auditivas e, conseqüentemente, neuropatia. No entanto, parece que os níveis reduzidos de IGF-I, nesse modelo humano, são capazes de manter a atividade neural íntegra do nervo auditivo e do tronco encefálico.

Essa população apresenta história de consanguinidade, a qual permite difundir doenças de caráter autossômico recessivo. Assim, não podemos excluir que outros genes envolvidos, no mesmo locus, não possam estar também envolvidos no fenótipo. No entanto, algumas similaridades com os anões de Laron (onde a deficiência de IGF-I é resultado da resistência ao GH e não da deficiência do GH) sugerem que a maioria das alterações no status auditivo são resultantes da ruptura do eixo GH-IGF-I e não de outros defeitos genéticos.

Um dos mais importantes achados nas pesquisas auditivas foi a descoberta dos mecanismos ativos da cóclea (DAVIS H, 1983). Em 1978, KEMP constatou e conseguiu registrar a presença de uma energia acústica produzida na orelha interna de forma espontânea ou em resposta a um estímulo sonoro. Com as emissões otoacústicas, é possível detectar pequenas mudanças no desempenho da orelha interna e, portanto, uma ferramenta indispensável no diagnóstico diferencial das disacusias neurosensoriais.

A maioria dos indivíduos com DIGH apresentou PANS em agudos e ausência EOAeVt, mesmo em perdas < 30 dB, sugerindo que a ausência das EOAeVt na DIGH (baixos níveis de GH e IGF-I) possa ser devido à deficiência do IGF-I, como foi também encontrado nos anões de Laron que apresentam altos níveis de GH e baixos níveis de IGF-I. Assim, baixos níveis de IGF-I são a característica comum das duas síndromes e talvez relacionadas à ausência das EOAeVt. Outrossim, no modelo de resistência ao GH (Síndrome de Laron), a administração do IGF-I corrigiu este achado (ATTIAS et al, 2012). Os efeitos do IGF-I na audição são múltiplos, envolvendo o resgate de células ciliadas em apoptose, inibição da regulação da expressão do gene pro-apoptótico e regulação dos transportadores de glicose para as células ciliadas externas promovendo sobrevivência neuronal, em estudos animais (CAMARERO et al, 2001 e 2002; VARELA-NIETO et al, 2002). Isto posto, a sua deficiência pode contribuir para as alterações na função coclear nos indivíduos com DIGH, evidenciada pela predominância da ausência das EOAeVt.

O grupo DIGH mostrou perda auditiva neurossensorial que começa 12 anos mais cedo do que o grupo controle acompanhada da ausência do reflexo ipsi e contralateral, o que parece não representar uma presbiacusia típica (GRASTON e VASQUES, 2003), que usualmente se inicia em idades mais avançadas e, na qual, o reflexo acústico está usualmente presente. Dada a predominância de perda auditiva neurossensorial em agudos, poder-se-ia especular outras causas como exposição ao ruído e/ou drogas ototóxicas. . Nas entrevistas, observamos 2 pacientes do grupo DIGH e 1 do grupo controle mais expostos ao ruído por trabalharem em fábricas caseiras de cerâmica, porém sem diferença estatística entre os grupos e sem história de exposição a drogas ototóxicas. Assim, estas observações sugerem que a PANS, como nos pacientes de Laron (ATTIAS et al, 2012), esteja mais relacionado à deficiência congênita do IGF-I.

Nossos dados sugerem um importante efeito do IGF-I no sistema coclear, como demonstrados em ratos (VARELA-NIETO et al, 2002), porém nessas espécies, o outro peptídeo, insulin-like growth factor II (IGF-II) desaparece após o nascimento (DE CHIARA et al, 1990) e a deficiência de IGF-I não pode ser compensada por uma residual mas significativa secreção de IGF-II, como encontrado no modelo humano de DIGH em Itabaianinha (AGUIAR-OLIVEIRA et al, 1999). Por consequência, em nosso modelo parece haver efeitos compensatórios não encontrados em modelos animais (DE CHIARA et al, 1990) e em modelos humanos com deleção congênita e severa do gene do IGF-I (WOODS et al, 1996; BONAPACE et al, 2003; WALENKAMP et al , 2005).

A presença do reflexo estapediano foi menor no grupo DIGH. Este reflexo depende de função neurofisiológica adequada que envolve o ouvido médio, receptores sensoriais (cóclea), neurônios aferentes (VIII par), neurônios eferentes (VII par) e músculo estapédio. Geralmente, a ausência do reflexo estapediano ocorre em situações como perda auditiva condutiva, perda auditiva neurossensorial moderada a severa, paralisia facial ou neuropatia auditiva (GRASEL , 2011). A PANS predominantemente leve e em agudos encontrada nos indivíduos com DIGH não foi suficiente para manter o arco reflexo íntegro. A ausência do reflexo estapediano pode estar relacionada a

anormalidades cranianas (atrofia leve e difusa do parênquima cerebral e cerebelar) e craniofaciais nos indivíduos com resistência ao GH (KORNREICH et al, 2002), mas a ressonância magnética realizada por Oliveira, em 2003, em nossos pacientes com DIGH mostrou apenas hipoplasia hipofisária (OLIVEIRA et al, 2003). É possível que as alterações craniofaciais desses indivíduos, com redução da profundidade do crânio e da altura facial (OLIVEIRA-NETO, 2011) possam contribuir para a ausência do reflexo estapediano assim como a alteração coclear evidenciada pela ausência das EOAEvT. Esta ausência do reflexo poderia estar contribuindo para a predominância da queixa de misofonia apresentada por esse grupo.

Outro achado nos pacientes com DIGH foi a frequência maior da curva timpanométrica tipo As. Jerger, em 1975, definiu a timpanometria como a medida da imitância acústica que verifica a variação da complacência decorrente da mudança de pressão no conduto auditivo externo, refletindo as mudanças nas propriedades físicas da membrana timpânica, da cadeia ossicular e das condições da orelha média (JERGER , 1975). A curva tipo As pode ocorrer em fixação ossicular, otosclerose, timpanosclerose ou perda auditiva condutiva ou mista (GRASEL, 2011). No entanto, não encontramos evidências na história ou exame físico, perda auditiva condutiva ou mista que pudessem contribuir para essa condição. Além disso, a maioria dos indivíduos com curva tipo As apresentou audição normal. Sugerimos que este achado possa ser uma característica do grupo DIGH ou, também, que as próprias alterações craniofaciais existentes no grupo DIGH possam estar contribuindo para redução da complacência da membrana timpânica.

Nossos dados (PANS leve em agudos, ausência do reflexo estapediano e EOAEvT e limiares normais do PEATE) são similares aos descritos nos indivíduos com resistência ao GH (síndrome de Laron), mas nosso grupo de estudo apresentou predominantemente PANS em agudos, enquanto que na Síndrome de Laron (ATTIAS J, 2012), houve predominância de PANS leve em graves. Os nossos achados são menos severos do que a PANS profunda descrita em indivíduos com mutações homozigóticas do gene IGF-I (BONAPACE et al, 2003; WALENKAMP et al, 2005; WOODS et al, 1996).

Estas observações, juntas, sugerem um efeito do eixo GH-IGF-I no status auditivo. As diferenças nos graus de comprometimento refletem provavelmente os diferentes graus do nível de GH no sistema auditivo. Os indivíduos com mutações no gene do GHRHR têm baixos níveis séricos, mas detectáveis de GH e IGF-I e, portanto, podem manter um mínimo efeito do GH e IGF-I, mesmo na ausência completa do receptor do GHRHR.

Em nossa coorte, a perda auditiva iniciou-se em uma média de idade em torno de 52.82 anos e no grupo controle 64.00 anos, sugerindo que a audição, assim como a função ovariana (climatério precoce), envelhece mais rápido nesse grupo do que nos indivíduos normais (MENEZES et al 2008). Isto difere de suas vozes, que parecem envelhecer tardiamente (atrasando ou abolindo o efeito dimórfico da idade na frequência fundamental). (VALENÇA et al, 2012)

Uma limitação possível do nosso trabalho é o tamanho da amostra o que pode ter reduzido o poder para revelar diferenças sutis entre os dois grupos. Porém, vale ressaltar que esse relato descreve o status auditivo no maior número de DIGH congênita até a presente data. Uma questão não respondida é se os achados auditivos na DIGH são consequência direta da falta do GH ou mediadas por outras consequências sistêmicas da DIGH, ações do GH e IGF-I atenuadas no grupo DIGH, tais como composição corpórea, anormalidades cardiovasculares, aumento da proteína C-reativa e alterações craniofaciais (BARRETO-FILHO et al, 2002; OLIVEIRA-NETO et al, 2011). É relevante lembrar que a função tireoidiana, importante na audição, está normal nesses indivíduos, com TSH normal, apesar da redução do tamanho da tireóide e leve redução do T3 e aumento do T4 livre, provavelmente devido a uma redução do sistema das deiodinase (ALCÂNTARA et al, 2006)

## 7 CONCLUSÕES

1. As principais queixas relatadas pelo grupo DIGH foram hipoacusia, tontura e misofonia. Em relação ao grupo controle, o grupo DIGH apresentou mais misofonia e tontura.
2. Os indivíduos com DIGH apresentaram frequência maior de perda auditiva.
3. O grupo DIGH apresentou predominantemente perda auditiva neurossensorial, leve, em agudos, de origem coclear.
4. Os indivíduos com DIGH apresentaram predominantemente curva timpanométrica tipo As e ausência do reflexo acústico estapediano.
5. O grupo DIGH demonstrou predominância da ausência das emissões otoacústicas transientes. No potencial evocado auditivo de tronco encefálico, o grupo não apresentou alteração significativa nas latências e morfologia das ondas quando comparado com o grupo controle.
6. A perda auditiva neurossensorial ocorreu em idade mais precoce no grupo DIGH do que no controle.
7. Os dados sugerem os efeitos do eixo GH-IGF-I na função auditiva e no envelhecimento da audição.

## REFERÊNCIAS

- ABERG, N. D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. **Endocr. Dev.**, v17, p.63–76, 2010.
- ATTIAS, J et al. Cochlear hearing loss in patients with Laron syndrome. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.** v. 269, p.461-466, 2012.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. et al. Effect of growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **J. Clin. Metabol.**, v.84, p.4118-4126, 1999.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. et al. Longevity in untreated growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **J. Clin. Metabol.**, v.95, n.2, p. 714-21, Feb. 2010.
- ALCÂNTARA, M.R.S. et al. Thyroid function in adults with untreated isolated growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, p. 860-864, 2006.
- ANSON, B.J.; DONALDSON, J.A. **The surgical anatomy of the temporal bone and ear.** Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1981.
- ARMSTRONG, C.S; WUARIN, L.; ISHII, D.N. Uptake of circulating insulin-like growth factor I into the cerebral spinal fluid of normal and diabetic rats and normalization of IGF-II mRNA content in diabetic rat brain. **J. Neurosci. Res.**, v.59, p.649-660, 2000.
- BARRETO-FILHO, J.A.S. et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity and dyslipidemia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.87, n.5, p.2018-2023, 2002.
- BARRETO, V.M.P. et al. Laryngeal and vocal evaluation in untreated growth hormone deficiency adults. **Otolaryngol. Head. Neck. Surg.**, v.140, n.1, p.37-42, 2009.
- BAUMANN, G; MAHESHWARI, H. The dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. **Acta Paediatr.**, v.423, Suppl., p.33-8, Nov. 1997.
- BARBOSA, JAR et al. CT. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology**, v.34 n.6, p.894-900, 2009.

BONAPACE, G.; CONCOLINO, D.; FORMICOLA, S. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF-1) deficiency. **J. Med. Genet.**, v. 40, p.913-917, 2003.

BONDY, C.A. Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. **J. Neurosci.** v.11, n.11, p.3442-3455, Nov 1991.

BUREAU International d'Audiophonologie (BIAP). [ Les recommandations][Internet]. Liège: BIAP; 1997. Recommendation BIAP n° 02/bis. Classification audiométrique des déficiences auditives: French. p.5 Disponível em: <<http://www.biap.org/recom02-1.htm>>. Acesso em: 03/02/2013.

CALHAU, C.M. et al. Perfil etiológico dos pacientes implantados do Programa de Implante Coclear. **Braz. J. of Otorhinolaryngol.**, v. 77, ed.1, p.13-18, 2011.

CAMARERO, G. et al. Cochlear abnormalities in *insulin-like growth factor-1* mouse mutants. **Hear. Res.**, v.170, p. 2- 11, 2002.

CAMARERO, G.; AVENDANO, C.; FERNÁNDEZ-MORENO, C. Delayed inner ear maturation and neuronal loss in postnatal Igf-1-deficient mice. **J. Neurosci.**, v. 21, p.7630-41, 2001.

CEDIEL, R. et al. Sensorineural hearing loss in insulin-like growth factor I-null mice: a new model of human deafness. **Eur. J. Neurosci.**, v. 23, p.587-590, 2006.

CUNEO, RC. The growth hormone deficiency in adults. **Clin. Endocrinol.**, v.37, p387-397, 1992.

DAVIS H. An active process in cochlear mechanisms. **Hear. Res.**, v.9, p.79-90, 1983.

DE CHAWLA, RK; PARKS, JS; RUDMAN, D. Structural variants of human growth hormone: biochemical, genetic and clinical aspects. **Ann. Rev. Med.**, v.34, p.519-547.

DE CHIARA, TM; EFSTRATIADIS, A; ROBERTSON, EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene. **Nature.** v. 345, p.78-80,1990

D'ERCOLE, A. J.; YE, P. Minireview: Expanding the Mind: Insulin-like growth factor I and Brain Development. **Endocrinology**, v.149, n.12, p.5958-5962, Dec 2008.

DE PABLO, F., DE LA ROSA, E.J.; The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors. **Trends. Neurosci.**, v.18, p. 143-150, 1995.

DORIGUETO, R.S., MEZZALIRA, R., SERRA, A.P. Semiology of hearing and balance. In: Caldas Neto S et al, eds. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, 2011; 362-379.

ESTER, W.A. et al. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1 receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 94, p. 4717–4727, 2009.

EGGERMONT, J.J. Development of auditory evoked potentials. **Acta Otolaryngol.**, v. 112, n.2, p.197-200, 1992.

FRAGO, L.M. et al. Nerve growth factor and ceramides modulate cell death in the early developing inner ear. **J. Cell. Sci.**, v.111, p.549-556, 1998.

GRASTON, M.A.; VASQUES, A.E. Age related hearing loss: current research. **Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.11, p.367-371, 2003.

GRASEL, S.S.; GUEDES, M.C.; ALMEIDA, E.R.; BECK, R.M.O. Acoustic impedance and tympanometry. In Caldas Neto S et al (ed) **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, Roca, 2011; pp 362-379.

GRIZ, S.M.S.; MENEZES, D.C.; MENEZES, P.L. Audiometry and Logoaudiometry. In: Caldas Neto S et al, eds. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: ed Roca. Vol I, 2nd ed, 2011; 389-411

IWAI, K. et al. Cochlear protection by local insulin-like growth factor-I application using biodegradable hydrogel. **Laryngoscope**, v.116, n.4, p. 529-533

JASTREBOFF, M.M.; JASTREBOFF, P.J. Decreased sound tolerance and Tinnitus Retraining Therapy (TRT). **Australian and New Zealand Journal of Audiology**, 24(2):74-81, 2002.

JERGER, J. **The handbook of clinical impedance audiometry**. 1.ed. Doobs-Fert: American Eletromedics Corporation, 235p, 1975.

- JEWETT, D.L.; ROMANO, M.N.; WILLISTON, J.S. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. **Science**, v.167, n.924, p.1517-1518, 1970.
- KATZ, J. Tratado de audiologia clínica. 4ed. São Paulo: ed Manole, p832-840, 1999.
- KLAMMT, J.; KIESS, W.; PFAFFLE, R. IGF1R mutations as cause of SGA. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 25, p. 191–206, 2011.
- KEMP, D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. **J. Acoust. Soc. Am.**, v. 64, n.5, p.1386-1391, Nov 1978.
- KORNREICH, L. et al. Craniofacial and brain abnormalities in Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). **Eur. J. Endocrinol.** v.146, p.499–503, 2002.
- LARON, Z. Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958–2003. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 3, p.1031–1044, Mar 2004.
- LINDSAY, R., FELDKAMP, M., HARRIS, D., ROBERTSON, J., RALLISON, M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. **J. Pediatr.**, v.125, p.29–35, 1994.
- LINSEMAN, D.A. et al. Insulin-like growth factor-I blocks Bcl-2 interacting mediator of cell death (Bim) induction and intrinsic death signaling in cerebellar granule neurons. **J. Neurosci.**, v.22, p.9287-9297, 2002.
- LLOYD, L. L.; KAPLAN, H. Audiometric interpretation: a manual o basic audiometry. University Park Press: Baltimore; 1978, p. 16-7, 94.
- MAHESHAWARI, H.G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by na inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of Sindh. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.83, p.4065-4074, 1998.
- MENEZES, M.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C.R.P.; PEREIRA, R.M.C.; SOUZA, A.H.O. et al. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. **Menopause**, 15:743-747, 2008.
- MURILLO-CUESTA, S et al. Insulin-like growth factor-I and hearing. **Front. Mol. Neurosci.**, v.4, n.11, Jul 2011.

NAKAGAWA, T. et al Topical insulin-like growth factor-I treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. **BMC Med.**, v.8, n.76, doi: 10.1186/1741-7015-8-76, 2010.

NETCHINE, I. et al. Partial primary deficiency of insulin-like growth factor (IGF)-I activity associated with IGF1 mutation demonstrates its critical role in growth and brain development. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 94, p.3913-3921, 2009.

NORTHEN, J. L.; DOWNS, M.P. Hearing in Children. 3<sup>a</sup>.ed. Williams & Wilkins: Baltimore; 1984. p. 89.

OKUBO, Y. et al. Cell proliferation activities on skin fibroblasts from a short child with absence of one copy of the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1R) gene and a tall child with three copies of the IGF1R gene. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.88, p.5981–5988, 2005.

OLIVEIRA, C.R.; SALVATORI, R., BARRETO-FILHO, J.A.; ROCHA, I.V.S.; MARI, A. et al. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.97, n.3, p.1013-1019, 2012.

OLIVEIRA, J.A.P. Fisiologia clínica da audição – cóclea ativa. In: CAMPOS, C.A.H; COSTA, H.O.O. **Tratado de otorrinolaringologia**, 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Roca, 2003, p.510-530.

OLIVEIRA, J.L.M. et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.91, p.2093-2099, 2006.

OLIVEIRA, H.A. et al. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. **Eur. J. Endocrinol.**, v.148, n.4, p.427-32, 2003.

OLIVEIRA-NETO, L.A. et al. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. **Angle Orthod.**, 81(4):578-583, 2011.

REITER, E.O.; L.E., ROSENFELD, R.G. Normal and aberrant growth. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. (eds). **Testbook of Endocrinology**. 8a ed. Philadelphia: W.B. Saunders CO, p.140-170, 2010.

- RIQUELME, R. et al. A comparative study of age-related hearing loss in wild type and insulin-like growth factor I deficient mice. **Front. Neuroanat.**, v.4, n. 27, Jun 2010.
- ROSEMBLOOM, A. L.; CONNOR, E. L. Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. In: LIFSHITZ, F.(ed) **Pediatric endocrinology**. Inform Healthcare, New York-London, 2007, p. 65-99.
- SALVATORI, R. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.84, p.917-23, 1999.
- SÁNCHEZ-CALDERÓN, H.; MILO, M.; LÉON, Y. Growth factors in otic neurogenesis. **Int. J. Dev. Biol.**, v.51, p.557-570, 2007.
- SILVA, M.C.S.; FÁVERO-BREUEL, M.L.; SPINELLI, M. Neuropatia auditiva: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v.67, n.6, p.863-867, nov/dez 2001.
- SMITH, R.J.; BALE, J.R., JF; WHITE, K.R. Sensorineural hearing loss in children. **Lancet**, v. 365, p 879-890, 2005.
- SOUZA, L.C.A.; ISAAC, M.L. Avaliação eletrofisiológica da audição – eletrococleografia, potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, resposta auditiva de estado estável, P300, latências médias e *Mismatch Negativity*. In Caldas Neto S et al (ed) **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, Roca, 2011, p.441-488.
- SOUZA, A.H.O et al. Hormônio do crescimento ou Somatotrófico: Novas Perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. **Arq. Bras. de Endocrinol. e Metabol.**, v.48, n.3
- VALENÇA, E.H.O. et al. Voice quality in short stature with and without GH deficiency. **J. Voice.**, v.26, n.5, p.673e13-673e19, Set 2012.
- VARELA-NIETO, I. et al. Cell death in the nervous system: lessons from insulin and insulin-like growth factors. **Mol. Neurobiol.**, v. 28, p. 23-50, 2003.
- VARELA-NIETO, I et al. Trophic effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the inner ear. **Hear. Res.**, v.196, p.19-25, 2004.

VIMPANI, G.V. et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency. **Br. Med. J.**, v.2, p.427-430.4, 1977.

WALENKAMP, M.J.E. et al. Homozygous and Heterozygous Expression of a Novel Insulin-Like Growth Factor-I Mutation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.90, n.5, p.2855-2864, Mai 2005.

WOODS, K.A. et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. **N. Eng. J. Med.**, v. 335, n. 18, p.1363-1367, Out 1996.

ZORZETTO, N.L. Anatomia da orelha humana. In Caldas Neto S et al (ed) **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, Roca, 2011, p.229-301.

ZUMA e MAIA, F.C. Emissões otoacústicas. In Caldas Neto S et al (ed) **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, Roca, 2011; pp 431-440.

## **ANEXOS**

## ANEXO A – Entrevista

Nome completo:

Idade:

Naturalidade:

Profissão:

Data da avaliação:

### 1. Queixas auditivas:

Perda auditiva: sim ( ) não ( ) lado: Há quanto tempo:

Instalação: lenta: ( ) súbita: ( )

Evolução: estável ( ) progressiva: ( )

Flutuação da audição sim ( ) não ( ) Há quanto tempo:

Plenitude auricular: sim ( ) não ( ) lado: Há quanto tempo:

Zumbido: sim ( ) não ( ) lado:

Caracterização: tipo: grave ( ) agudo ( ) contínuo ( ) intermitente ( )

Otorréia: sim ( ) não ( ) cor: odor: Há quanto tempo:

Otalgia; sim ( ) não ( ) Há quanto tempo:

Sensibilidade ao ruído (hiperacusia): sim ( ) não ( ) Há quanto tempo:

Sensação de dor na presença de sons fortes (algiacusia): sim ( ) não ( ) Há quanto tempo:

Misofonia: sim ( ) não ( )

Tontura: sim ( ) não ( )

Caracterização: rotatória ( ) não rotatória

Náuseas ( ) vômitos ( ) dores em região cervical ( ) cefaléia ( )

### 2. Passado otológico:

Infecções de ouvido recorrentes: sim ( ) não ( ) Quando?

Exposição a ruído ocupacional: sim ( ) não ( )

Uso de EPI: sim ( ) não ( ) Qual?

Exposição a ruído extra-ocupacional: sim ( ) não ( )

Cirurgias otológicas: sim ( ) não ( ) Quando? Qual? Lado operado:

Uso de ototóxicos (aminoglicosídeos, antineoplásicos, diuréticos, aas, etc):  
sim ( ) não ( )

Trauma em ouvido: sim ( ) não ( )

### **3. Antecedentes:**

Doenças prévias:

Uso de medicamentos de rotina:

Uso de drogas: sim ( ) não ( ) tipo: Quanto tempo?

Tabagismo: sim ( ) não ( )

Álcool: sim ( ) não ( ) Período: meses anos

Fez uso de GH: sim ( ) não ( )

### **4. Exame otorrinolaringológico geral:**

Otoscopia:

Rinoscopia anterior:

Oroscopia:

## ANEXO B – Queixas auditivas grupo DIGH

NOME	IDADE	SEXO	PROFISSÃO	HIPOACUSIA	FLUTUAÇÃO	PLENITUDE	ZUMBIDO	OTALGIA	MISOFONIA	TONTURA
JJCS	23	1	Estudante	1	1	1	1	1	1	1
WJS	27	1	Desempregado	1	1	1	1	1	1	1
JAM	28	2	do lar	1	1	1	1	1	1	1
CTJ	29	1	Oficina de confecção	1	1	1	1	1	1	1
CTJ	30	1	Comerciário	1	1	1	1	1	1	1
AFS	32	2	do lar	1	1	1	1	1	1	1
MFSN	33	2	do lar	1	1	1	1	2	2	2
JEJS	34	1	Balconista e motoboy	1	1	1	1	1	1	1
AEJS	38	1	Balconista	1	1	1	1	1	1	1
JBJS	38	1	Ceramista	1	1	1	1	1	1	1
MNN	43	2	Frentista	1	1	1	1	2	2	2
JS	43	2	do lar	1	1	1	1	1	2	1
JFC	43	1	Lavrador	2	1	1	1	1	2	1
NJS	51	1	Confecção de cerâmica	2	1	1	2	1	1	1
JAN	52	1	Autônomo	2	1	1	1	1	1	1
JDCS	53	1	Lavrador aposentado	1	1	1	1	2	1	1
MHCN	54	2	Professora	2	1	1	1	1	2	2
MJN	56	2	do lar	2	1	1	1	1	2	1
JFJ	56	2	Professora	1	1	1	1	1	1	1
JNC	58	2	Secretária	2	1	1	1	1	1	1
MJM	61	2	Lavradora	2	1	1	1	1	1	2
VMF	62	1	Agricultor	1	1	1	1	1	1	1
MNS	63	2	do lar	1	1	2	1	2	1	2
BNC	72	2	Aposentada	1	1	1	1	1	1	1
JFD	74	2	Aposentada	1	1	1	1	1	1	2
JDF	75	1	Agricultor aposentad	2	1	1	2	1	1	1

1=Não

2=Sim

## ANEXO C - Queixas auditivas grupo CONTROLE

IDADE		SEXO	PROFISSÃO	HIPOACUSIA	FLUTUAÇÃO	PLENITUDE	ZUMBIDO	OTALGIA	MISOFONIA	TONTURA
ENA	23	2	Estudante	1	1	1	1	1	1	1
FVFL	28	1	Agricultor	1	1	1	1	1	1	1
SRS	29	1	Estudante	2	1	1	1	1	1	1
LC	29	1	Agricultor	1	1	1	1	1	1	1
DMSC	31	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
KNS	32	1	Estudante	1	1	1	1	1	1	1
VSS	33	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
MPSM	36	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
JDC	37	1	agricutor	1	1	1	1	1	1	1
CBS	40	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
VMPB	43	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
JS	43	2	Secretária	1	1	1	1	2	1	1
PAB	47	1	agricultor	1	1	1	1	1	1	1
JPN	48	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
CBG	52	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
MSVBG	52	2	Professora	1	1	1	1	1	1	1
JTC	54	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
JG	54	1	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
MHAO	56	1	Agricultor	2	1	1	2	1	1	1
NJS	58	1	agricultor	2	1	1	2	1	1	1
JMCS	62	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
TBS	63	2	Do lar	1	1	1	1	1	1	1
RMJ	64	2	Do lar	2	1	1	1	1	1	1
MCS	69	2	Do lar	2	1	1	1	1	1	1
LSB	75	1	Agricultor	2	1	1	1	1	1	1

1=Não

2=Sim

## ANEXO D – Antecedentes grupo DIGH

NOME	IDADE	SEXO	INFEÇÃO	RUÍDO OCUPACIONAL	RUÍDO EXTRA-OCUPACIONAL	CIRURGIA OTOLÓGICAS	TRAUMA EM OUVIDO	DM	HAS	DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS	TABAGISMO
JJCS	23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
WJS	27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JAM	28	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CTJ	29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CTJ	30	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
AFS	32	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MFSN	33	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
JEJS	34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AEJS	38	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
JBJS	38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
MNN	43	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1
JS	43	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JFC	43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NJS	51	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2
JAN	52	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2
JDCS	53	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MHCN	54	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1
MJN	56	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1
JFJ	56	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1
JNC	58	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MJM	61	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1
VMF	62	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
MNS	63	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
BNC	72	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1
JFD	74	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2
JDF	75	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2

1=Não

2=Sim

## ANEXO E – Antecedentes grupo CONTROLE

NOME	IDADE	SEXO	INFECÇÃO	RUÍDO OCUPACIONAL	RUÍDO EXTRA-OCUPACIONAL	CIRURGIA OTOLÓGICAS	TRAUMA EM OUVIDO	DM	HAS	DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS	TABAGISMO
ENA	23	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
FVFL	28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SRS	29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LC	29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DMSC	31	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KNS	32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
VSS	33	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MPSM	36	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JDC	37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CBS	40	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
VMPB	43	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JS	43	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PAB	47	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JPN	48	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CBG	52	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MSVBG	52	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JTC	54	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
JG	54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
MHAO	56	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1
NJS	58	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
JMCS	62	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TBS	63	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
RMJ	64	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MCS	69	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LSB	75	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1

1=Não

2=Sim

## ANEXO F – Exame ORL grupo DIGH

NOME	IDADE	SEXO	MEMBRANA NORMAL	Neotímpano bilateral	Neotímpano direita	Retração de MT	Timpanosclerose
JJCS	23	1	2	1	1	1	1
WJS	27	1	2	1	1	1	1
JAM	28	2	2	1	1	1	1
CTJ	29	1	2	1	1	1	1
CTJ	30	1	2	1	1	1	1
AFS	32	2	2	1	1	1	1
MFSN	33	2	2	1	1	1	1
JEJS	34	1	2	1	1	1	1
AEJS	38	1	2	1	1	1	1
JBJS	38	1	2	1	1	1	1
MNN	43	2	1	1	1	1	2
JS	43	2	2	1	1	1	1
JFC	43	1	2	1	1	1	1
NJS	51	1	2	1	1	1	1
JAN	52	1	2	1	1	1	1
JDCS	53	1	2	1	1	1	1
MHCN	54	2	2	1	1	1	1
MJN	56	2	2	1	2	1	1
JFJ	56	2	2	1	1	1	1
JNC	58	2	2	1	1	1	1
MJM	61	2	2	1	1	1	1
VMF	62	1	2	1	1	1	1
MNS	63	2	2	1	1	1	1
BNC	72	2	2	1	1	1	1
JFD	74	2	2	1	1	1	1
JDF	75	1	2	1	1	1	1

**1=Não**

**2=Sim**

## ANEXO G – Exame ORL grupo CONTROLE

NOME	IDADE	SEXO	MEMBRANA NORMAL	Neotímpano bilateral	Neotímpano direita	Retração de MT	Timpanosclerose
ENA	23	2	2	1	1	1	1
FVFL	28	1	2	1	1	1	1
SRS	29	1	2	1	1	1	1
LC	29	1	2	1	1	1	1
DMSC	31	2	2	1	1	1	1
KNS	32	1	2	1	1	1	1
VSS	33	2	2	1	1	1	1
MPSM	36	2	2	1	1	1	1
JDC	37	1	2	1	1	1	1
CBS	40	2	2	1	1	1	1
VMPB	43	2	2	1	1	1	1
JS	43	2	2	1	1	1	1
PAB	47	1	2	1	1	1	1
JPN	48	2	2	1	1	1	1
CBG	52	2	2	1	1	1	1
MSVBG	52	2	2	1	1	1	1
JTC	54	2	2	1	1	1	1
JG	54	1	2	1	1	1	1
MHAO	56	1	2	1	1	1	1
NJS	58	1	2	1	1	1	1
JMCS	62	2	2	1	1	1	1
TBS	63	2	2	1	1	1	1
RMJ	64	2	2	1	1	1	1
MCS	69	2	2	1	1	1	1
LSB	75	1	2	1	1	1	1

1=Não

2=Sim

## ANEXO H – Audiometria em 48 orelhas grupo DIGH

ORELHAS	250 Hz	500 Hz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	BIAP	IPRF	SRT
orelha 1	15	20	15	10	15	10	20	15	15	96	15
orelha 2	25	25	30	20	20	20	25	15	23.75	100	15
orelha 3	10	10	10	10	15	10	15	15	10	100	10
orelha 4	5	5	10	10	15	10	15	10	11.25	100	10
orelha 5	5	5	5	10	10	15	15	15	8.75	100	5
orelha 6	5	5	5	5	10	10	10	10	6.25	100	5
orelha 7	10	10	10	10	15	15	15	10	11.25	100	10
orelha 8	10	10	10	15	15	15	15	10	12.5	100	15
orelha 9	5	10	10	10	10	15	15	15	11.25	100	10
orelha 10	5	10	10	10	10	10	15	10	10	100	10
orelha 11	15	15	10	15	15	15	20	10	13.75	96	15
orelha 12	10	15	5	10	5	10	20	5	10	92	10
orelha 13	15	15	10	10	15	15	20	15	12.5	96	20
orelha 14	15	15	10	10	15	10	15	15	11.25	96	20
orelha 15	15	20	15	15	15	15	25	25	16.25	96	15
orelha 16	15	15	10	10	5	0	40	15	8.75	96	10
orelha 17	15	20	15	15	20	15	45	45	16.25	96	20
orelha 18	20	15	15	15	15	15	20	20	15	100	20
orelha 19	15	20	15	10	15	55	55	45	25	92	20
orelha 20	20	15	15	15	20	45	45	30	22.5	92	15
orelha 21	10	10	15	20	20	20	20	20	16.25	96	20
orelha 22	20	15	20	15	15	20	20	20	17.5	100	20
orelha 23	15	15	20	15	15	20	25	25	17.5	100	20
orelha 24	10	10	15	20	20	15	25	25	13.75	96	20
orelha 25	15	15	20	25	40	45	40	30	26.25	96	20
orelha 26	15	15	20	25	40	45	50	55	26.25	92	20
orelha 27	20	25	30	40	60	65	70	75	40	84	30
orelha 28	25	25	30	35	55	60	60	60	37.5	88	30
orelha 29	25	20	20	20	25	25	25	20	21.25	96	25
orelha 30	25	20	25	25	35	40	45	30	27.5	92	30
orelha 31	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 32	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 33	20	20	15	10	35	30	55	35	18.75	100	20
orelha 34	20	15	25	40	50	55	50	35	33.75	100	25
orelha 35	25	40	40	40	55	60	55	60	45	76	40
orelha 36	25	40	40	40	55	50	55	50	42.5	76	20
orelha 37	15	20	15	20	15	20	15	15	18.75	100	20
orelha 38	15	15	10	15	15	10	10	15	12.5	100	20
orelha 39	60	65	60	55	55	55	50	50	58.74	68	60
orelha 40	40	40	40	35	35	40	40	35	40	80	45
orelha 41	25	40	20	15	30	25	40	65	25	84	20
orelha 42	15	20	5	25	35	35	45	60	21.25	96	15
orelha 43	20	15	15	20	25	40	60	60	22.5	92	15
orelha 44	15	20	15	20	25	50	60	55	26.25	92	20
orelha 45	15	20	20	30	30	35	40	70	26.25	92	25
orelha 46	15	20	20	40	35	40	50	50	30	88	25
orelha 47	20	20	15	15	20	20	15	20	17.5	96	20
orelha 48	40	40	35	40	35	35	30	40	37.5	88	40
orelha 49	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 50	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 51	25	25	35	45	65	75	80	90	45	72	35
orelha 52	25	35	45	60	65	75	80	85	53.75	68	45

999=missing value

## ANEXO I – Audiometria em 50 orelhas grupo CONTROLE

ORELHAS	Frequência de 250 Hz	Frequência de 500Hz	Frequência de 1kHz	Frequência de 2kHz	Frequência de 3kHz	Frequência de 4kHz	Frequência de 6kHz	Frequência de 8kHz	Média audiométrica	Discriminação	SRT
orelha 1	5	5	10	5	10	10	15	10	7.5	100	15
orelha 2	5	10	10	10	15	15	15	15	11.25	100	10
orelha 3	5	5	5	10	10	5	10	10	6.25	100	10
orelha 4	5	5	10	10	10	5	10	10	7.5	100	10
orelha 5	15	15	10	15	10	15	15	10	13.75	96	15
orelha 6	10	15	15	10	15	10	15	15	12.5	100	20
orelha 7	10	15	15	20	20	20	20	20	17.5	100	15
orelha 8	15	15	15	20	20	20	20	20	17.5	100	15
orelha 9	10	15	10	15	10	5	5	10	11.25	100	15
orelha 10	10	10	15	15	10	10	5	5	12.5	100	20
orelha 11	5	5	5	10	10	5	10	10	6.25	100	5
orelha 12	5	5	5	10	5	10	10	5	7.5	96	5
orelha 13	5	10	10	10	10	10	15	15	10	100	10
orelha 14	5	5	10	10	10	10	10	15	8.75	100	10
orelha 15	10	15	20	20	20	25	25	20	20	100	15
orelha 16	10	10	15	15	20	25	25	20	16.25	100	15
orelha 17	15	15	10	10	15	10	15	10	11.25	96	10
orelha 18	15	15	10	10	15	10	15	10	11.25	96	15
orelha 19	20	15	10	10	15	10	15	10	11.25	100	15
orelha 20	15	15	10	15	10	10	5	10	12.5	96	15
orelha 21	10	15	15	10	15	15	10	10	11.25	100	15
orelha 22	10	15	15	15	10	10	10	15	13.75	100	20
orelha 23	10	15	10	15	10	10	15	10	12.5	96	15
orelha 24	10	15	10	15	10	15	10	15	11.25	100	15
orelha 25	20	15	15	10	15	20	25	15	15	96	20
orelha 26	15	15	10	15	20	20	25	20	15	96	20
orelha 27	20	15	20	20	15	25	25	20	20	96	20
orelha 28	20	15	15	20	25	30	30	20	20	92	10
orelha 29	10	10	10	10	15	15	15	10	11.25	100	10
orelha 30	10	10	10	10	15	15	15	10	11.25	100	10
orelha 31	10	10	10	15	15	15	20	20	12.5	100	10
orelha 32	10	10	10	15	20	20	15	20	13.75	100	15
orelha 33	10	10	10	15	15	15	20	15	12.5	100	15
orelha 34	10	10	10	15	15	20	20	15	16.25	96	15
orelha 35	10	10	10	15	15	15	15	15	13.75	100	15
orelha 36	10	10	10	10	15	15	20	20	11.25	100	15
orelha 37	20	20	20	25	30	35	20	15	25	92	20
orelha 38	20	20	25	25	30	40	45	55	27.5	88	25
orelha 39	25	35	50	55	55	60	65	75	50	76	50
orelha 40	25	35	45	55	55	55	60	65	47.5	80	45
orelha 41	10	10	15	15	20	20	15	25	15	100	15
orelha 42	10	10	15	15	20	25	25	20	16.25	100	15
orelha 43	15	15	20	15	20	30	35	40	20	92	20
orelha 44	15	20	15	20	15	35	45	50	22.5	92	20
orelha 45	30	30	35	40	45	45	50	55	37.5	84	35
orelha 46	25	30	30	35	35	35	40	50	32.5	88	30
orelha 47	20	25	25	30	35	35	40	50	28.75	88	25
orelha 48	20	25	25	30	30	40	50	45	30	88	25
orelha 49	20	20	25	30	55	70	85	90	36.25	88	30
orelha 50	20	20	25	30	55	70	85	90	36.25	88	30

## ANEXO J – Imitanciometria grupo DIGH

ORELHAS	Curva tipo A	Curva tipo Ad	Curva tipo Ar	Curva tipo B	Curva tipo C
orelha 1	2	1	1	1	1
orelha 2	2	1	1	1	1
orelha 3	2	1	1	1	1
orelha 4	2	1	1	1	1
orelha 5	2	1	1	1	1
orelha 6	2	1	1	1	1
orelha 7	2	1	1	1	1
orelha 8	2	1	1	1	1
orelha 9	2	1	1	1	1
orelha 10	2	1	1	1	1
orelha 11	1	1	2	1	1
orelha 12	1	1	2	1	1
orelha 13	2	1	1	1	1
orelha 14	2	1	1	1	1
orelha 15	1	1	2	1	1
orelha 16	1	1	2	1	1
orelha 17	2	1	1	1	1
orelha 18	2	1	1	1	1
orelha 19	2	1	1	1	1
orelha 20	2	1	1	1	1
orelha 21	1	1	2	1	1
orelha 22	1	1	2	1	1
orelha 23	2	1	1	1	1
orelha 24	2	1	1	1	1
orelha 25	1	1	2	1	1
orelha 26	1	1	2	1	1
orelha 27	2	1	1	1	1
orelha 28	2	1	1	1	1
orelha 29	2	1	1	1	1
orelha 30	2	1	1	1	1
orelha 31	999	999	999	999	999
orelha 32	999	999	999	999	999
orelha 33	1	1	2	1	1
orelha 34	1	1	2	1	1
orelha 35	2	1	1	1	1
orelha 36	2	1	1	1	1
orelha 37	2	1	1	1	1
orelha 38	2	1	1	1	1
orelha 39	2	1	1	1	1
orelha 40	2	1	1	1	1
orelha 41	1	1	2	1	1
orelha 42	1	1	2	1	1
orelha 43	2	1	1	1	1
orelha 44	2	1	1	1	1
orelha 45	2	1	1	1	1
orelha 46	2	1	1	1	1
orelha 47	2	1	1	1	1
orelha 48	1	1	1	2	1
orelha 49	999	999	999	999	999
orelha 50	999	999	999	999	999
orelha 51	2	1	1	1	1
orelha 52	2	1	1	1	1

999=missing value

## ANEXO K – Imitanciometria grupo CONTROLE

ORELHAS	Curva tipo A	Curva tipo Ad	Curva tipo Ar	Curva tipo B	Curva tipo C
orelha 1	2	1	1	1	1
orelha 2	2	1	1	1	1
orelha 3	2	1	1	1	1
orelha 4	2	1	1	1	1
orelha 5	2	1	1	1	1
orelha 6	2	1	1	1	1
orelha 7	2	1	1	1	1
orelha 8	2	1	1	1	1
orelha 9	2	1	1	1	1
orelha 10	2	1	1	1	1
orelha 11	2	1	1	1	1
orelha 12	2	1	1	1	1
orelha 13	2	1	1	1	1
orelha 14	2	1	1	1	1
orelha 15	2	1	1	1	1
orelha 16	2	1	1	1	1
orelha 17	2	1	1	1	1
orelha 18	2	1	1	1	1
orelha 19	2	1	1	1	1
orelha 20	2	1	1	1	1
orelha 21	2	1	1	1	1
orelha 22	2	1	1	1	1
orelha 23	2	1	1	1	1
orelha 24	2	1	1	1	1
orelha 25	2	1	1	1	1
orelha 26	2	1	1	1	1
orelha 27	2	1	1	1	1
orelha 28	2	1	1	1	1
orelha 29	2	1	1	1	1
orelha 30	2	1	1	1	1
orelha 31	2	1	1	1	1
orelha 32	2	1	1	1	1
orelha 33	2	1	1	1	1
orelha 34	2	1	1	1	1
orelha 35	2	1	1	1	1
orelha 36	2	1	1	1	1
orelha 37	2	1	1	1	1
orelha 38	2	1	1	1	1
orelha 39	2	1	1	1	1
orelha 40	2	1	1	1	1
orelha 41	2	1	1	1	1
orelha 42	2	1	1	1	1
orelha 43	2	1	1	1	1
orelha 44	2	1	1	1	1
orelha 45	2	1	1	1	1
orelha 46	2	1	1	1	1
orelha 47	2	1	1	1	1
orelha 48	2	1	1	1	1
orelha 49	2	1	1	1	1
orelha 50	2	1	1	1	1

## ANEXO L– Reflexo acústico estapediano grupo DIGH

ORELHAS	Contra 500Hz	Contra 1000Hz	Contra 2000Hz	Contra 4000Hz	Ipsi 500Hz	Ipsi 1000Hz	Ipsi 2000Hz	Ipsi 4000Hz
orelha 1	1	1	1	1	2	2	2	2
orelha 2	2	2	2	2	1	1	1	1
orelha 3	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 4	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 5	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 6	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 7	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 8	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 9	1	2	2	2	2	2	2	2
orelha 10	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 11	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 12	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 13	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 14	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 15	2	1	2	1	2	2	2	2
orelha 16	2	2	2	1	2	2	2	2
orelha 17	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 18	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 19	1	1	1	1	2	2	2	2
orelha 20	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 21	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 22	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 23	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 24	1	1	1	1	1	1	2	1
orelha 25	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 26	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 27	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 28	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 29	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 30	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 31	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 32	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 33	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 34	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 35	2	2	2	1	2	2	2	1
orelha 36	2	2	2	1	2	2	2	1
orelha 37	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 38	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 39	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 40	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 41	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 42	2	1	2	2	2	2	2	2
orelha 43	2	2	2	1	2	2	2	1
orelha 44	2	2	2	1	2	2	2	1
orelha 45	1	1	1	1	1	1	2	1
orelha 46	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 47	1	1	2	2	1	1	1	1
orelha 48	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 49	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 50	999	999	999	999	999	999	999	999
orelha 51	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 52	1	1	1	1	1	1	1	1

999=missing value

## ANEXO M – Reflexo acústico estapediano grupo CONTROLE

ORELHAS	Contra 500Hz	Contra 1000Hz	Contra 2000Hz	Contra 4000Hz	Ipsi 500Hz	Ipsi 1000Hz	Ipsi 2000Hz	Ipsi 4000Hz
orelha 1	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 2	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 3	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 4	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 5	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 6	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 7	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 8	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 9	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 10	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 11	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 12	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 13	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 14	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 15	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 16	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 17	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 18	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 19	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 20	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 21	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 22	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 23	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 24	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 25	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 26	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 27	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 28	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 29	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 30	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 31	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 32	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 33	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 34	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 35	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 36	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 37	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 38	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 39	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 40	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 41	1	2	2	2	2	2	2	2
orelha 42	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 43	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 44	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 45	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 46	2	2	2	2	2	2	2	2
orelha 47	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 48	1	1	1	1	1	1	1	1
orelha 49	2	2	1	1	2	2	1	1
orelha 50	2	2	1	1	2	2	1	1

## ANEXO N – Emissões otoacústicas transientes (EOAEvT) grupo DIGH

ORELHAS	EOAEvT
orelha 1	1
orelha 2	1
orelha 3	2
orelha 4	2
orelha 5	2
orelha 6	2
orelha 7	2
orelha 8	2
orelha 9	2
orelha 10	2
orelha 11	1
orelha 12	1
orelha 13	1
orelha 14	1
orelha 15	2
orelha 16	2
orelha 17	1
orelha 18	1
orelha 19	1
orelha 20	1
orelha 21	2
orelha 22	2
orelha 23	1
orelha 24	1
orelha 25	999
orelha 26	999
orelha 27	1
orelha 28	1
orelha 29	1
orelha 30	1
orelha 31	999
orelha 32	999
orelha 33	1
orelha 34	1
orelha 35	1
orelha 36	1
orelha 37	2
orelha 38	2
orelha 39	1
orelha 40	1
orelha 41	1
orelha 42	1
orelha 43	1
orelha 44	1
orelha 45	1
orelha 46	1
orelha 47	2
orelha 48	1

**999=missing value**

## ANEXO O – Emissões otoacústicas transientes (EOAEvT) grupo CONTROLE

ORELHAS	EOEvT
orelha 1	2
orelha 2	2
orelha 3	2
orelha 4	2
orelha 5	2
orelha 6	2
orelha 7	2
orelha 8	2
orelha 9	2
orelha 10	2
orelha 11	2
orelha 12	2
orelha 13	2
orelha 14	2
orelha 15	2
orelha 16	2
orelha 17	2
orelha 18	2
orelha 19	2
orelha 20	2
orelha 21	2
orelha 22	2
orelha 23	2
orelha 24	2
orelha 25	1
orelha 26	1
orelha 27	1
orelha 28	1
orelha 29	2
orelha 30	2
orelha 31	2
orelha 32	2
orelha 33	1
orelha 34	1
orelha 35	2
orelha 36	2
orelha 37	1
orelha 38	1
orelha 39	1
orelha 40	1
orelha 41	1
orelha 42	1
orelha 43	1
orelha 44	1
orelha 45	1
orelha 46	1
orelha 47	1
orelha 48	1
orelha 49	1
orelha 50	1

## ANEXO P – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) grupo DIGH

ORELHAS	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
orelha 1	1.65	3.8	5.75	2.15	1.95	4.1
orelha 2	1.6	3.65	5.65	2.05	2	4.05
orelha 3	1.7	3.7	5.8	2	2.1	4.1
orelha 4	1.6	3.9	5.67	2.3	1.77	4.07
orelha 5	1.52	3.55	5.4	2.02	1.85	3.88
orelha 6	1.6	3.45	5.28	1.85	1.83	3.68
orelha 7	1.6	3.73	5.67	2.13	1.95	4.07
orelha 8	1.6	3.7	5.6	2.1	1.9	4
orelha 9	1.73	3.55	5.5	1.82	1.95	3.77
orelha 10	1.48	3.7	5.47	2.23	1.77	4
orelha 11	1.47	3.6	5.77	2.13	2.17	4.3
orelha 12	1.4	3.37	5.1	1.97	1.73	3.7
orelha 13	1.7	3.75	5.83	2.05	2.08	4.13
orelha 14	1.73	3.85	5.75	2.13	1.9	4.02
orelha 15	1.53	3.63	5.83	2.1	2.2	4.3
orelha 16	1.47	3.67	5.87	2.2	2.2	4.4
orelha 17	1.88	3.92	5.83	2.05	1.9	3.95
orelha 18	1.77	3.85	5.92	2.08	2.07	4.15
orelha 19	1.8	3.85	5.75	2.05	1.9	3.95
orelha 20	1.63	3.67	5.72	2.05	2.05	4.1
orelha 21	1.57	3.7	5.42	2.13	1.72	3.85
orelha 22	1.6	3.63	5.4	2.02	1.78	3.8
orelha 23	1.45	3.65	5.42	2.2	1.77	3.97
orelha 24	1.88	3.88	5.67	2	1.8	3.8
orelha 25	999	999	999	999	999	999
orelha 26	999	999	999	999	999	999
orelha 27	2.3	4.35	6.38	2.05	2.03	4.08
orelha 28	2.4	4.4	6.35	2	1.95	4.08
orelha 29	1.55	3.3	5.33	2	2.03	4.03
orelha 30	1.65	3.4	5.4	1.75	2	3.75
orelha 31	999	999	999	999	999	999
orelha 32	999	999	999	999	999	999
orelha 33	1.6	3.4	5.47	3.87	2.07	3.87
orelha 34	1.75	3.4	5.47	1.65	2.07	3.72
orelha 35	1.77	3.85	5.75	2.08	1.9	3.98
orelha 36	1.88	3.83	5.78	1.95	1.95	3.9
orelha 37	1.75	3.95	5.75	2.2	1.8	4
orelha 38	1.75	3.7	5.88	1.95	2.17	4.13
orelha 39	1.65	3.7	5.67	2.05	1.97	4.02
orelha 40	1.65	3.7	5.67	2.05	1.97	4.02
orelha 41	1.37	3.37	5.4	2	2.03	4.03
orelha 42	2.13	3.8	6.13	1.67	2.33	4
orelha 43	1.75	3.92	5.95	2.17	2.03	4.2
orelha 44	1.73	3.9	5.92	2.17	2.02	4.2
orelha 45	2.58	4.55	6.63	1.97	2.08	4.05
orelha 46	2.63	4.58	6.67	1.95	2.1	4.05
orelha 47	1.77	3.88	5.92	2.1	2.05	4.15
orelha 48	1.63	3.7	5.83	2.08	2.13	4.2
orelha 49	999	999	999	999	999	999
orelha 50	999	999	999	999	999	999
orelha 51	2.1	4.28	6.08	2.18	1.8	3.98
orelha 52	2.23	4.28	6.28	2.05	2	4.05

**999=missing value**

## ANEXO Q – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) grupo CONTROLE

ORELHAS	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
orelha 1	1.75	3.8	5.63	2.05	1.83	3.88
orelha 2	1.7	3.75	5.65	2.05	1.9	3.95
orelha 3	1.75	3.83	5.78	2.08	1.95	4.03
orelha 4	1.77	3.67	5.83	1.9	2.15	4.05
orelha 5	1.63	3.85	5.95	2.22	2.1	4.33
orelha 6	1.8	3.83	5.97	2.03	2.15	4.17
orelha 7	1.73	3.83	5.8	2.1	1.97	4.07
orelha 8	1.65	3.72	5.85	2.07	2.13	4.2
orelha 9	1.45	3.55	5.55	2.1	2	4.1
orelha 10	1.48	3.58	5.72	2.1	2.15	4.25
orelha 11	1.77	3.8	5.85	2.02	2.05	4.07
orelha 12	1.65	3.8	5.72	2.15	1.92	4.07
orelha 13	1.75	3.75	5.72	2	1.97	3.97
orelha 14	1.75	3.75	5.75	2	2	4
orelha 15	1.7	3.83	5.85	2.13	2.02	4.15
orelha 16	1.77	3.8	5.72	2.02	1.92	3.95
orelha 17	1.7	3.73	5.8	2.03	2.07	4.1
orelha 18	1.7	3.75	5.8	2.05	2.05	4.1
orelha 19	1.73	3.75	5.78	2.02	2.03	4.05
orelha 20	1.65	3.73	5.58	2.08	1.85	3.93
orelha 21	1.6	3.7	5.6	2.1	1.9	4
orelha 22	1.68	3.65	5.67	1.97	2.02	4
orelha 23	1.55	3.67	2.12	2.12	1.8	3.92
orelha 24	1.63	3.75	5.63	2.13	1.68	4
orelha 25	1.75	3.8	6.03	2.05	2.23	4.28
orelha 26	1.57	3.85	5.8	2.28	1.95	4.22
orelha 27	1.57	3.85	5.8	2.28	1.95	4.22
orelha 28	1.77	3.85	5.83	2.08	1.98	4.05
orelha 29	1.63	3.83	5.78	2.2	1.95	4.15
orelha 30	1.75	3.8	5.8	2.05	2	4.05
orelha 31	1.65	3.68	5.75	2.23	1.88	4.1
orelha 32	1.82	3.9	5.8	2.07	1.9	3.97
orelha 33	1.8	3.98	5.78	2.18	1.8	3.98
orelha 34	1.77	3.88	5.95	2.1	2.08	4.18
orelha 35	1.63	3.83	5.8	2.1	1.97	4.07
orelha 36	1.75	3.82	5.8	2.07	2.13	4.2
orelha 37	1.73	3.88	5.83	2.15	1.95	4.1
orelha 38	1.77	3.85	5.9	2.08	2.95	4.13
orelha 39	2.33	4.1	6.38	1.77	2.28	4.05
orelha 40	2.52	4.28	6.5	1.75	2.22	3.98
orelha 41	1.88	3.92	5.8	2.05	1.88	3.92
orelha 42	1.65	3.83	5.83	2.18	2	4.18
orelha 43	1.6	3.58	5.67	1.98	2.1	4.07
orelha 44	1.6	3.68	5.78	2.27	1.9	4.18
orelha 45	1.73	3.83	5.5	2.1	1.67	3.77
orelha 46	1.82	3.58	5.47	1.75	1.9	3.65
orelha 47	1.8	3.7	5.95	1.9	2.25	4.15
orelha 48	1.63	3.9	5.85	2.27	1.95	4.22
orelha 49	1.75	3.75	5.85	2	2.1	4.1
orelha 50	1.82	3.88	5.92	2.05	2.05	4.1

## **ANEXO R – Termo de consentimento livre e esclarecido**

Convidamos vocês a participar da Pesquisa “**Perfil auditivo em indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH)**”. Como se sabe, a audição é um dos cinco sentidos básicos e necessária à comunicação humana. Ela pode estar comprometida em indivíduos com este tipo de deficiência. Em trabalhos na literatura, a deficiência de GH pode alterar a audição.

Assim, nosso trabalho pretende verificar o perfil auditivo nessa população. Através desse estudo, poderemos saber se a DIGH pode levar a um comprometimento auditivo e, assim, trabalharmos para melhorá-lo.

Esta análise será feita através de exames audiométricos, impedanciométricos, emissões otoacústicas e audiometria de tronco cerebral, por fonoaudiólogo. Estes exames são rápidos, indolores e não invasivos.

Estes exames serão realizados no Hospital Universitário, na presença da Dra. Valéria Barreto (Otorrinolaringologista) e Dra. Micheline (Fonoaudióloga) e alguns estudantes de medicina da Universidade Federal de Sergipe. Nenhuma informação pessoal será divulgada. Vocês não terão gasto com as despesas de transporte de Itabaianinha para Aracaju. A equipe estará à disposição para esclarecer qualquer dúvida sobre os exames e vocês terão o direito de desistir da pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo algum.

Eu li o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento realizarei. Eu concordo em participar da pesquisa.

---

Assinatura do responsável

Aracaju,        de        de  
Dra. Valéria Barreto – Pesquisadora  
Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira – Orientador da pesquisa Telefone para  
contato: (79)9988-8084 / (79)3213-8205

## Hearing status in adult individuals with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency

### ABSTRACT

**Objective** To evaluate the hearing status of growth hormone (GH)-naïve adults with isolated growth hormone (GH) deficiency (IGHD) belonging to an extended Brazilian kindred with a homozygous mutation in the GH releasing hormone receptor gene.

**Study-design** Cross-sectional.

**Setting** Divisions of Endocrinology and Otorhinolaryngology of Federal University of Sergipe

**Subjects and Methods** 26 IGHD individuals (47.6±15.1 years, 13 females) and 25 controls (46.3±14.3 years, 15 females) were administered a questionnaire on hearing complaints and hearing health history. We performed pure-tone audiometry, logaudiometry, electroacoustic immittance, and stapedial reflex. To assess outer hair cell function in the cochlea, transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) were done. To assess the auditory nerve and auditory brainstem, auditory brainstem evoked responses (ABR) were obtained.

**Results** Misophonia and dizziness complaints were more frequent in IGHD than in controls (p=0.011). IGHD subjects presented higher thresholds in 250Hz (p=0.005), 500Hz (p=0.006), 3 (p=0.008), 4 (p=0.038), 6 (p=0.008) and 8 KHz (p=0.048), and mild high-tones hearing loss (p=0.029). Stapedial reflex (p<0.001) and TEOAEs (p=0.025) were more frequent in controls. There were no differences in ABRs latencies. Hearing loss in IGHD occurred earlier than controls (p<0.001).

**Conclusion** Compared with controls of the same area, subjects with untreated, congenital lifetime IGHD report more misophonia and dizziness, have predominance of mild high-tones sensorineural hearing loss, absence of stapedial reflex and of TEOAEs.

## INTRODUCTION

Insulin-like growth factor I (IGF-I), the main circulating effector of growth hormone (GH) action, is essential for the differentiation and survival of neurons and for the maturation of inner ear cells<sup>1</sup>. IGF-I and its receptor are expressed in central nervous system, in the developing inner ear, and the postnatal cochlear and vestibular ganglia of various species<sup>2,3,4,5</sup>. Mice with targeted disruption of the IGF-I gene present abnormal development of the cochlea<sup>1</sup>. IGF-I effects on hearing are multiple, involving rescuing hair cells from apoptosis, inhibition of down regulation of pro-apoptotic gene expression, and regulation of glucose transporters of the outer hair cells promoting neuronal survival<sup>6,7,8</sup>.

Although severe sensorineural deafness was reported in individuals with mutations of the IGF-I gene (*IGF-I*)<sup>9,10,11</sup>, subjects with GH resistance [Laron Syndrome (LS)] due to mutations in the GH receptor gene (*GHR*) have only mild cochlear hearing loss<sup>12</sup>, suggesting that *IGF-I* deletion is more deleterious than *GHR* mutations on auditory function. Differently from these conditions, which present high GH and low IGF-I levels, congenital isolated GH deficiency (IGHD) represents an ideal model to study the impact of the GH/IGF-I axis on hearing, combining both low GH and IGF-I. However, IGHD is a very rare condition, and mostly treated in childhood in the Western world. Consequently, no data are available on hearing status in untreated adult IGHD subjects. In Itabaianinha County, in the Northeastern Brazilian state of Sergipe, we have identified an extended kindred with approximately 100 subjects over seven generations with congenital IGHD caused by a homozygous splice mutation (c.57+1 G>A) in the GH releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene (*GHRHR*)<sup>13</sup>. This results in very low serum

levels of GH and IGF-I<sup>14</sup>. These IGHD subjects present severe dwarfism with adult final height ranging between 105 to 135 cm, central obesity, high LDL cholesterol levels, increased systolic blood pressure<sup>15</sup>, but without evidence of premature atherosclerosis<sup>16</sup> or insulin resistance<sup>17</sup>. They also present cranial volume reduction, frontal bossing, reduction of the depth of the skull and of facial height<sup>18</sup>, signs of laryngopharyngeal reflux, laryngeal constriction<sup>19</sup> and high pitched voice in both genders<sup>19, 20</sup>. The aim of this study was describe the hearing status of adult GH-naïve IGHD individuals of both genders from this cohort.

## **SUBJECTS AND METHODS**

### **Subjects**

Twenty-six IGHD GH-naive adults,  $47.62 \pm 15.07$  years old (13 females), and 25 normal age and sex matched controls,  $46.32 \pm 14.34$  years old (15 females) were enrolled in a cross-sectional study. IGHD subjects and controls were recruited by an ad placed in the local Dwarfs' Association building located in Itabaianinha (Northeastern Brazilian state of Sergipe), and by word of mouth. Both groups were genotyped for the C.57+1 G>A *GHRHR* mutation. Inclusion criteria were: homozygosity for the C.57+1 G>A *GHRHR* mutation in the IGHD group, and homozygosity for the normal allele in the control group; mental and physical ability to answer the questionnaire and to perform the protocol in both groups. Exclusion criteria were: GH replacement therapy; previous ear surgeries, chronic otitis media; ototoxic drugs and illicit drugs use, and history of ear trauma. Each group included two teachers and two pottery workers, whereas housewife and farm worker were the predominant professions in both groups. The protocol was approved by Ethics Committee of Federal University of Sergipe. All subjects signed a written informed consent.

### **Questionnaire**

A questionnaire on hearing complaints and hearing health history was administered to all individuals (Appendix).

### **Hearing evaluation**

Pure-tone audiometry, logo audiometry, tympanometry and stapedial reflex and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) were performed in 24 IGHD (13 females), while

auditory brainstem evoked responses in 23 IGHD (13 females). All the control individuals performed all the hearing tests. All the evaluations were performed by two audiologists and one otorhinolaryngologist experienced in this type of assessment. These auditory tests were conducted after a detailed otology examination with a fiberoptic otoscope (25090 BI – Welch-Allyn – 3, 5 V) and the wax was removed when necessary at a specialized audiology clinic.

Each subject underwent auditory tests in a sound-attenuated room with calibrated Interacoustics audiometer, AD229e, Denmark and TDH39 headphones. The air and bone conduction levels for pure tones in the frequency range of 0.250-8 and 0.25-4 KHz, respectively, were measured separately for each ear. Speech reception threshold (SRT) of disyllabic words and speech discrimination of monosyllabic words were included. Middle ear function was assessed by tympanometry and contralateral and ipsilateral stapedial acoustic reflexes were tested with an electroacoustic immittance instrument, Dicton, CAT ZA 42, Brazil and TDH39 headphones. For acoustic stapedial reflexes (ASR), the auditory stimuli consisted of pure tones at frequencies 500 Hz, 1, 2 and 4 kHz. Absence of ASR was documented when no reflex was recorded in response to maximal stimulation (110 dB hearing level).

Hearing loss (HL) was categorized according to type, severity and configuration:

**Type:**

*Conductive hearing loss*: air conduction thresholds equal to or greater than 25 dB, with normal bone conduction; *sensorineural hearing loss* (SNHL): bone conduction thresholds equal to or greater than 25 dB, with air-bone gap equal or less than 10 dB; *mixed hearing loss*: bone conduction thresholds equal to or greater than 25 dB, with air-bone gap equal or greater than 10 dB.

**Severity:**

Defined as the mean of the four frequencies 500Hz, 1, 2 and 4KHz in according to the “Bureau International d’Audiophonologie”, 1997 (BIAP)<sup>21</sup> as follows:

*normal hearing*: threshold of 20 dB or less; *mild hearing loss*: threshold of 21-40 dB; *moderate hearing loss degree I*: threshold of 41-55 dB; *moderate hearing loss degree II*: threshold of 56-70 dB; *severe hearing loss degree I*., thresholds of 71-80 dB; *severe hearing loss degree II*: threshold of 81-90 dB; *profound hearing loss degree I*: thresholds of 91-100 dB; *profound hearing loss degree II*: threshold of 101-110 dB; *profound hearing loss degree III*: threshold of 111-120 dB; *deafness*: threshold over 120 dB.

**Configuration:**

*Low-tone* HL was HL in the frequency range of 0.250-1 kHz, *high tone* HL was HL in the frequency range of 3-8 kHz; *flat* HL was HL in the frequency range of 0.25-8 kHz. Speech discrimination was considered normal with score equal to 88% accuracy or more<sup>22</sup>.

To assess the outer hair cell function in the cochlea, transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) were recorded using an instrument (SmartEP –ASSR- DPOAE-TrOAE, Intelligent Hearing Systems, Miami, Florida, USA). The pass/fail criterion was used in TEOAEs testing; up to 1,000 clicks at 75 dB were presented separately for each ear. The 3 dB algorithm method (reproducibility over 75% in at least three consecutive frequency bands with a signal-to-noise of at least 3 dB) was applied as a criterion for presence.

To evaluate neural activity of the auditory nerve and auditory brainstem in response to an acoustic stimulus, auditory brainstem evoked responses (ABRs) were recorded from each ear

using an instrument (SmartEP-ASSR-DPOAE-TrOAE, Intelligent Hearing Systems, Miami, Florida, USA). The test was carried out in a silent environment, with the individual laying on his/her back, without sedation or any other medication. In order to capture the electrical potentials we used non-disposable surface electrodes. The positioning of the electrodes corresponded to the definitions from the 10/20 international system, with the negative ones fixed to the mastoids (A1 and A2), left and right - respectively, the positive on the forehead, closer to the vertex (Cz) and the ground electrode was placed on the frontal region (Fpz). The stimulus was the monaural click, at the intensity of 80 dB HL, introduced by a transducer for at least two times in each ear, in order to check for wave overlapping. The stimulus frequency spectrum was between 2,000 and 4,000 Hz. The results were seen in 10ms window, and we used a low pass filter at 3,000 Hz. The absolute latency values of waves I, III and V; the I-III, III-V and I-V interpeak values, as well as wave V interaural difference were analyzed according to the standardization of the device. (I: 1.3 to 1.9ms; III: 3.4 to 3.9ms; V: 5.3 to 5.9ms). Vestibular function was not assessed.

### **Statistics**

Because some subjects presented asymmetric impairments or a different type of impairment in each ear, data for each ear were included separately in the statistical analysis

Data are expressed in mean and standard deviation. Variables with normal and not normal distribution were compared in the two groups by *t* test and Mann-Whitney test, respectively. Statistical analysis was performed for the software SPSS/PC 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL.). Probability values less than 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

Table 1 shows the hearing complaints and self-reported health history in IGHD and controls. Prevalence of hypoacusis was similar in the two groups. Misophonia and dizziness were more frequent in IGHD. Two IGHD reported dizziness and hypertension. Two reported misophonia and hypertension and one reported all the three conditions. Otoscopy was normal in all cases without evidence of middle ear disease.

Table 2 shows the results of the audiometric evaluation. The IGHD group presented higher but normal thresholds in 250Hz and 500Hz. They presented mild hearing loss thresholds in higher frequencies, 3 KHz, 4 KHz, 6 KHz, and 8 KHz. The score for speech discrimination was lower in IGHD than controls ( $92.83 \pm 8.73$  and  $99.2 \pm 5.85$ , respectively,  $p=0.042$ ). As per BIAP severity classification, the IGHD group presented mild hearing loss ( $22.71 \text{ dB} \pm 12.58$  and  $17.57 \text{ dB} \pm 10.18$ , IGHD vs. control, respectively,  $p=0.029$ ). Mean SRT revealed no statistical difference between the two groups. The hearing impairment observed in IGHD group was: 16 ears (33.33%) had high-tone SNHL; 6 ears (12.5%) had low-tone SNHL; 4 ears (8.33%) had combined high/low-tone SNHL; 2 ears (4.16%) had flat SNHL. Twenty ears (41.66%) presented normal hearing. The hearing impairment observed in controls was: 6 ears (12%) had combined high/low-tone SNHL and 7 ears (14%) high-tone SNHL. Thirty-seven ears (74%) presented normal hearing. Table 3 shows the predominance of the curve type As in IGHD group; presence of contralateral and ipsilateral acoustic stapedial reflex and TEOAEs were more frequent in the control group. Table 4 shows the ABRs findings.

Hearing loss was more frequent in IGHD ears (28 ears, 58% of 48 ears) than controls (13 ears, 26% of 50 ears),  $p < 0.001$ . IGHD group presented SNHL 12 years earlier than controls (52.82yrs vs. 64.00yrs,  $p < 0.001$ ).

Figure 1 shows the audiometric thresholds of the 48 IGHD ears and 50 controls ears.

## DISCUSSION

There is abundant evidence of an important role of the GH-IGF-I axis in the development and function of the hearing system in different animal species<sup>1-8</sup> and in humans<sup>9,10,11,12</sup>. Therefore, one would expect hearing abnormalities to be caused by lack of GH. However, IGHD is a rare disease occurring in 1/3,480–1/10,000 live births<sup>23,24</sup>. Furthermore, IGHD is commonly treated in childhood upon diagnosis. For these reasons, it is difficult to generate data on the effect of GHD on hearing. Therefore, the Itabaianinha cohort offers a unique opportunity to study adult subjects with lifetime, severe IGHD, who have never received GH replacement.

We found that dizziness was more frequent in IGHD group. If this complaint is caused by hearing or vestibular impairment<sup>25</sup> or cardiovascular abnormalities, it is presently unknown. While the assessment of the vestibular function was not performed, a previous study of these IGHD individuals can offer a possible explanation of this complain. During passive orthostatic stress, the decrease in systolic blood pressure was significantly higher in IGHD subjects than in normal controls, and the increase in diastolic blood pressure observed in the control group was not observed in the IGHD group. Moreover, the heart rate response to orthostatic stress was significantly blunted in the IGHD compared with the controls<sup>15</sup>. These abnormalities are consistent with compromise of the baroreflex control of blood pressure, possibly leading to dizziness.

Misophonia was the other more frequent complaint in IGHD group. It is a decreased sound tolerance and means a dislike to a certain sound. Some IGHD individuals reported “bus brakes” in the streets and “neighbor playing music”, as common discomfort sounds. Misophonia

can be related to limbic and autonomic nervous system changes and may have profound impact on quality of life of patients with normal GH/IGF-I axis, as restraining exposure to louder professional, familiar and social environments,<sup>26</sup>. Interestingly, this symptom seems not impair the general quality of life of these IGHD individuals, which is normal<sup>27</sup>.

Most IGHD subjects presented mild high-tone SNHL, and absence of TEOAEs, suggesting that the absence of TEOAEs in IGHD (low GH and IGF-I levels) may be due to IGF-I deficiency, as it was also found in Laron dwarfs who present high GH levels, (but not active due to the lack of its receptor), and low IGF-I levels. Therefore, low IGF-I levels are the common feature of the two syndromes, and maybe related to the absence of TEOAEs. Furthermore, in the GH resistant model, IGF-I administration model corrected this finding<sup>12</sup>. As this population has a history of consanguinity, which has allowed the spread of the autosomal recessive character, we cannot exclude that other gene(s) in linked loci may be also involved in the phenotype. However, some of the similarities with Laron's dwarves (where IGF-I deficiency is caused by GH resistance rather than GH deficiency) suggest that most of the hearing changes are due disruption of GH-IGF-I axis rather than other genetic defects.

SRT showed consistency with the audiometric findings. They also presented lower values of scores for speech discrimination, although remaining within the normal limits. We also found normal latencies of ABR. The predominance of absence of TEOAEs and normal ABR findings and good speech discrimination support a cochlear origin for hearing loss, excluding retrocochlear impairment.

The IGHD patients showed mild high-tone SNHL that starts earlier (by 12 years) than controls, with absence of ipsi and contralateral stapedial reflex. This does not represent a typical presbycusis<sup>28</sup>, which usually starts at older ages, and in which the acoustic reflex is frequently present. Given the predominance of high-tone SNHL, one could expect exposure to noise and/or ototoxic drugs. However, in the interviews, there was no history of such exposures. Therefore, these observations suggested that SNHL, as seen LS patients<sup>12</sup>, is most likely due to the congenital deficiency of GH and IGF-I. Our data suggest an important effect of IGF-I on the cochlear system, as also shown in mice<sup>8</sup>. In this species, insulin-like growth factor II (IGF-II) disappears after birth<sup>29</sup>, and therefore IGF-I deficiency cannot be compensated by a residual but significant IGF-II secretion. On the contrary, adult individuals with IGHD from Itabaianinha exhibit an up-regulation of serum IGF-II to compensate for the much diminished IGF-I concentrations<sup>14</sup>. Therefore, our model may have compensatory hearing effects not found in the animal<sup>8</sup> and human models of severe and congenital IGF-I gene deletion<sup>9, 10, 11</sup>.

The frequency of stapedial reflex was lower in IGHD. This reflex depends on the adequate neurophysiologic function that involves middle ear, sensory receptors (cochlea), afferent neurons (VIII nerve), efferent neurons (VII nerve) and stapedial muscle. In general, the absence of stapedial reflexes occurs in situations like conductive hearing loss, moderate to severe sensorineural hearing loss, facial palsy, or auditory neuropathy<sup>30</sup>. IGHD subjects presented mild high-tone SNHL and this was not sufficient to keep the integrate arc reflex. Absence of stapedial reflex was reported to be related to brain (mild diffuse brain parenchymal and cerebella atrophy) and craniofacial abnormalities in GH resistant individuals<sup>12, 31</sup>, but brain MRI's of our IGHD

individuals show only marked pituitary hypoplasia<sup>32</sup>. It is possible that the craniofacial changes presented by the IGHD individuals, with reduction of the depth of the skull and facial height, may contribute to the absence of the stapedial reflexes<sup>18</sup>. The absence of the stapedial reflex in IGHD subjects could also contribute for misophonia presented as one of the main symptoms related by the IGHD group.

Another finding in IGHD group was curve type As. The curve type As can occur in ossicular fixation, otosclerosis, tympanosclerosis and thickening of tympanic membrane<sup>30</sup>. However, we did not find any history or physical exam evidence of conductive or mixed hearing loss that might contribute to this condition. Furthermore, most IGHD individual with curve type As presented normal hearing. We suggest that this finding can be a characteristic of this IGHD group.

Our hearing data (SNHL, absence of stapedial acoustic reflex and TEOAEs and normal ABRs findings) are similar to those described in GH-resistant individuals (LS), but our IGHD individuals have predominantly mild high-tone SNHL, while LS have predominantly mild low-tone SNHL<sup>12</sup>. The IGHD hearing findings are less severe than the profound bilateral SNHL described in individuals with homozygous mutations of the IGF-I gene<sup>9, 10, 11</sup>.

Taken together, these observations suggest an effect of the GH-IGF-I axis in the hearing status. The differences in degrees of hearing impairment probably reflect the different degrees of GH level and action on the auditory system, as subjects with *GHRHR* mutations have low but detectable serum GH and IGF-I, and therefore may maintain a minimal effect of these hormones which lack in the complete absence of their receptors.

In our IGHD cohort the hearing loss appeared in an average age of 52.82 years vs. 64.00 years in controls, suggesting that hearing, like ovarian function (early climacteric), ages more rapidly than in normal subjects <sup>33</sup>. This differs from their voice <sup>18</sup>, which seems to age later (delaying or abolishing the dimorphic effect of aging on fundamental frequency).

A possible limitation of our work is the sample size, which may have underpowered us in finding additional differences between the 2 groups. However, this report describes hearing findings in the largest number of congenital IGHD adults reported to date. One unanswered question is whether the hearing findings in IGHD are the direct consequence of lack of GH, or are mediated by other systemic consequence of IGHD, actions of GH and IGF-I blunted in the IGHD group, such as body composition, lipid and cardiovascular abnormalities <sup>15</sup>, high C reactive protein<sup>16</sup>, and cephalometric changes <sup>18</sup>. It is relevant to remember that thyroid function, very important for the hearing function, is thought to be normal in these IGHD individuals, as shown by normal serum TSH despite reduction of thyroid size and mild reduction of serum total T3 and increase of serum free T4, likely due a reduction of the deiodinase system<sup>34</sup>.

## **CONCLUSION**

Adults with lifetime congenital and untreated IGHD present cochlear high-tones sensorineural hearing loss at earlier age than controls, and an electroacoustic immittance type As curve. Other important findings are the absence of contra and ipsilateral acoustic stapedial reflex and transient evoked otoacoustic emissions. They also reported more misophonia and dizziness, although it remains unclear whether that is caused by hearing or vestibular impairment, or cardiovascular abnormalities.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We are grateful to the audiologists Mrs. Micheline Pereira and Mrs. Isabel Cecília P. de Oliveira for their support in the hearing tests.

## REFERENCES

1. Camarero G, Villar MA, Contreras J et al. Cochlear abnormalities in insulin-like growth factor I mouse mutants. *Hear Res.* 2002; 170:2-11
2. Bondy CA. Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. *J Neurosci.* 1991; 11:3442-3455
3. De Pablo F, de la Rosa EJ. The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors. *Trends Neurosci.* 1995; 18: 143-150
4. Frago LM, Camarero G, Canon S et al. Role of diffusible and transcription factors in inner ear development: implications in regenerations. *Histol Histopathol* 2000; 15:657-666
5. Camarero G, Avendano C, Fernandez-Moreno C et al. Delayed inner ear maturation and neuronal loss in postnatal Igf-1-deficiency mice. *J. Neurosci.* 2001; 21:7630-7641
6. Armstrong CS, Wuarin L, Ishii DN. Uptake of circulating insulin-like growth factor I into the cerebral spinal fluid of normal and diabetic rats and normalization of IGF-II mRNA content in diabetic rat brain. *J Neurosci Res.* 2000; 59:649-660
7. Linsemann DA, Phelps RA, Bouchard RJ et al. Insulin-like growth factor-I blocks Bcl-2 interacting mediator of cell death (Bim) induction and intrinsic death signaling in cerebellar granule neurons. *J Neurosci.* 2002; 22:9287-9297
8. Varela-Nieto I, Morales-Garcia JM, Vigil P et al. Trophic effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the inner ear. *Hear Res.* 2004; 196:19-25

9. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor-I gene. *N Engl J Med.* 1996; 335:1363-1367
10. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF-1) deficiency. *J Med Genet.* 2003; 40:913-917
11. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Metab.* 2005; 90:2885-2864
12. Attias J, Zarchi O, Nageris BI, Laron Z. Cochlear hearing loss in patients with Laron Syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269:461-466
13. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH et al. Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:917-23
14. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, de A Barreto ES et al. Effect of growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4118-26
15. Barreto-Filho JA, Alcântara MR, Salvatori R et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity and dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2018-2023

16. Oliveira JLM, Marques-Santos C, Barreto-Filho JA et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2093-2099
17. Oliveira CR, Salvatori R, Barreto-Filho JA et al. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):0000–0000
18. Oliveira-Neto LA, Melo MFB, Franco AA et al. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. *Angle Orthod.* 2011; 81(4):578-583
19. Barreto VMP, D'Ávila JS, Sales NJ et al. Laryngeal and vocal evaluation in untreated growth hormone deficient adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 140:37-42
20. Valença EHO, Oliveira AH, Valença SL et al. Voice quality in short stature with and without GH deficiency. *J Voice.* 2012; Sep 26(5):673e13-673e19
21. Bureau International d'Audiophonologie (BIAP). [ Les recommandations][Internet]. Liège: BIAP; 1997. Recommendation BIAP n° 02/bis. Classification audiométrique des déficiences auditives: p.5 Available from: <http://www.biap.org/recom02-1.htm>.  
French
22. Griz SMS, Menezes DC, Menezes PL. Audiometry and Logaudiometry. In: Caldas Neto S et al, eds. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: ed Roca. Vol I, 2nd ed, 2011: 389-411

23. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron GP, Farquar GR. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J.* 1977; 2:427–430.4
24. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994; 125:29–35
25. Dorigueto RS, Mezzalira R, Serra AP. Semiology of hearing and balance. In: Caldas Neto S et al, eds. *Tratado de Otorrinolaringologia.* São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, 2011: 362-379
26. Jastreboff MM, Jastreboff PJ. Decreased sound tolerance and Tinnitus Retraining Therapy (TRT). *Australian and New Zealand Journal of Audiology.* 2002; 24(2):74-81
27. Barbosa JAR, Salvatori R, Oliveira CRP et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2009; Jul, 34 (6):894-900
28. Grastton MA, Vasquez AE. Age related hearing loss: current research. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11:367-371
29. De Chiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene. *Nature* 1990. 345:78–80

30. Grasel SS, Guedes MC, Almeida ER, Beck RMO (2011). Acoustic impedance and tympanometry. In Caldas Neto S et al (ed) *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: ed Roca. vol I, 2nd ed, Roca, 2011: 362-379
31. Kornreich L, Horev G, Schwarz M, Karmazin B, Laron Z. Craniofacial and brain abnormalities in Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). *Eur J Endocrinol*. 2002 146(4):499-503
32. Oliveira HA, Salvatori R, Krauss MP, Oliveira CRP, Silva PRC, Aguiar-Oliveira MH. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148: 427-432
33. Menezes M, Salvatori R, Oliveira CRP et al. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. *Menopause*. 2008; 15:743-747
34. Alcântara, MRS; Salvatori, R; Alcântara, PRS et al. Thyroid and function in adults with untreated isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 860–864

**Table 1. Hearing complaints and health history in 26 IGHD and 25 controls (significant p values are in bold)**

<b>Hearing complaints and health history</b>	<b>IGHD (n=26)</b> (13 females) 47.6 ± 15.0 years	<b>Control (n=25)</b> (15 females) 46.3 ± 14.3 years	<b>P</b>
Hypoacusis	8	6	0.592
Fluctuating hearing	0	0	1
Ear fullness	1	0	0.327
Tinnitus	2	2	0.968
Earache	4	1	0.176
Misophonia	6	0	<b>0.011</b>
Dizziness	6	0	<b>0.011</b>
Infections	2	0	0.161
Occupational noise	2	1	0.279
Extra occupational noise	1	1	0.327
Diabetes Mellitus	2	1	0.579
Hypertension	6	2	0.143
Hypothyroidism	1	1	0.978
Anti-hypertensive drugs	7	2	0.079
Smoking	5	1	0.095

**Table 2. Mean thresholds ( $\pm$ SD) across all frequencies of audiometry in 24 IGHD and 25 controls – 48 ears and 50 ears, respectively (significant P values are in bold)**

<i>Frequencies</i>	<i>IGHD (n=48)</i>		<i>Control (n=50)</i>		<i>p</i>
<i>250Hz</i>	<i>18.02 dB</i>	<i>9.879</i>	<i>13.30 dB</i>	<i>6.227</i>	<b><i>0.006</i></b>
<i>500Hz</i>	<i>19.90 dB</i>	<i>11.369</i>	<i>14.70 dB</i>	<i>7.172</i>	<b><i>0.008</i></b>
<i>1KHz</i>	<i>19.17 dB</i>	<i>11.775</i>	<i>15.60 dB</i>	<i>9.238</i>	<i>0.098</i>
<i>2KHz</i>	<i>21.67 dB</i>	<i>13.182</i>	<i>17.90 dB</i>	<i>10.640</i>	<i>0.122</i>
<i>3KHz</i>	<i>26.67 dB</i>	<i>16.610</i>	<i>20.10 dB</i>	<i>12.956</i>	<b><i>0.031</i></b>
<i>4KHz</i>	<i>29.79 dB</i>	<i>19.514</i>	<i>22.20 dB</i>	<i>16.009</i>	<b><i>0.038</i></b>
<i>6KHz</i>	<i>34.90 dB</i>	<i>19.310</i>	<i>24.50 dB</i>	<i>18.742</i>	<b><i>0.008</i></b>
<i>8KHz</i>	<i>33.33 dB</i>	<i>22.345</i>	<i>24.50 dB</i>	<i>21.267</i>	<b><i>0.048</i></b>

**Table 3. Tympanometry, stapedal reflex and otoacoustic emissions (OAEs) in 48 IGHD ears and 50 controls ears (significant P values are in bold)**

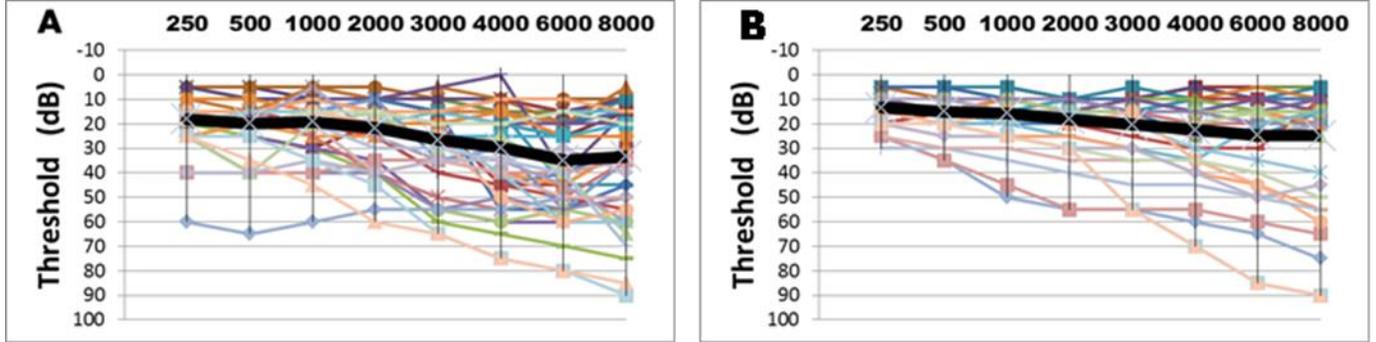
<b>Tympanometry, Stapedial Reflex and OAEs</b>	<b>IGHD (n)*</b>	<b>Control (n)*</b>	<b>P</b>
A	35 (48)	50 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Ad	0	0	1
As	13 (48)	0 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
C	0	0	1
B	0 (48)	0	1
Contra 500Hz	24 (48)	45 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Contra 1000Hz	24 (48)	46 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Contra 2000Hz	26 (48)	46 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Contra 4000Hz	20 (48)	44 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Ipsi 500Hz	26 (48)	46 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Ipsi 1000Hz	26 (48)	46 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Ipsi 2000Hz	28 (48)	44 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Ipsi 4000Hz	22 (48)	44 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
TEOAEs	17 (48)	30 (50)	<b>0.025</b>

(n)\* Number of evaluated ears

**Table 4. Auditory Brainstem Responses in 46 IGHD ears and 50 control ears**

<b>ABRs thresholds</b>	<b>IGHD n=46</b>	<b>Control n=50</b>	<b>p</b>
Wave I	1.75ms $\pm$ 0.28	1.72ms $\pm$ 0.17	0.630
Wave III	3.78ms $\pm$ 0.29	3.79ms $\pm$ 0.12	0.801
Wave V	5.75ms $\pm$ 0.33	5.72ms $\pm$ 0.549	0.777
Interpeak I-III	2.08ms $\pm$ 0.3	2.07ms $\pm$ 0.12	0.806
Interpeak III-V	1.97ms $\pm$ 0.14	2.01ms $\pm$ 0.19	0.265
Interpeak I-V	4.01ms $\pm$ 0.16	4.06ms $\pm$ 0.12	0.064

ms= milliseconds



**Figure 1:** 48 IGHD\* (A) and 50 control (B) ears thresholds with the mean in large black line

\*Isolated growth hormone deficiency

**Appendix: Questionnaire on hearing complaints and hearing health history**

**Name:** \_\_\_\_\_ **sex:** \_\_\_\_\_ **Age:** \_\_\_\_\_

**Occupation:** \_\_\_\_\_

**Hearing complaints:**

Hearing loss:

Yes (  ) No (  )

Fluctuating hearing

Yes (  ) No (  )

Tinnitus:

Yes (  ) No (  )

Ear fullness:

Yes (  ) No (  )

Earache:

Yes (  ) No (  )

Decreased sound tolerance:

Yes (  ) No (  )

Dizziness:

Yes (  ) No (  )

**Hearing healthy**

Infections (  ) Trauma (  ) Ototoxic drugs (  ) Occupational noise (  ) Extra- Occupational noise

Otologic surgeries (  )

**Previous disease:**

**Habits:**

Smoking (  ) Alcoholism (  )

**Used drugs:**

Yes (  ) No (  )

**ENT physical examination**