



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIENCIA BIOLÓGICAS E SAÚDE DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA**

**ERIC ARAGÃO CORRÊA**

**STATUS AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO  
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Aracaju/Se  
2013

ERIC ARAGÃO CORRÊA

**STATUS AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO  
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Msc Valéria Maria Prado Barreto

Aracaju/Se  
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**STATUS AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO  
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aracaju, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Autor: Eric Aragão Corrêa

ERIC ARAGÃO CORRÊA

**STATUS AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO  
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Msc Valéria Maria Prado Barreto

Universidade Federal de Sergipe

**BANCA EXAMINADORA**

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

## RESUMO

A organogênese da orelha interna depende de uma correta proliferação e diferenciação celular sendo essa, regulada por um conjunto de fatores intrínsecos e extrínsecos. A deficiência de IGF-1 parece ser um fator importante para perda auditiva em populações com alterações do eixo GH-IGF-1. Evidências *in vitro* e *in vivo* mostraram que o IGF-1 tem a capacidade de estimular a proliferação das células neuronais, a diferenciação dos neurônios e o crescimento celular. Apesar do conhecimento da relação entre alterações do eixo GH-IGF-1 e sua função no desempenho da via auditiva ser um pouco mais antiga, até há pouco tempo não se sabia qual o tipo de perda, o grau e a localização do comprometimento auditivo (coclear ou retrococlear). Recentemente, alguns estudos vêm dando enfoque a essa investigação. A deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) é uma doença rara e não apresenta dados na literatura em relação à audição. Por falta desses dados, suscitou a curiosidade em relação ao perfil auditivo nessa população portadora de DIGH, pois em outras populações com deficiência de IGF-1, a audição está comprometida.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>07</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>10</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>15</b>
<b>NORMAS PARA PUBLICAÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL</b>	<b>23</b>
Introdução	
Sujeitos e Métodos	
Resultados	
Discussão	
Conclusão	
Referências	
Tabela	
Figuras	
Anexo	

## 1 INTRODUÇÃO

O processo de audição é resultado de uma série de eventos complexos que se inicia desde a captação do som ambiente ao envio e interpretação do córtex cerebral.

Todo o ouvido (externo, médio e interno) apresenta características morfológicas que funcionam como ressonâncias permitindo o ganho de intensidade de som proveniente do meio ambiente.

A orelha externa, composta pelo pavilhão auditivo e canal auditivo externo (CAE), é um órgão de recepção do som. 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 cavidade timpânica, três elementos importantes para a transmissão do som: a tuba auditiva, os músculos timpânicos e o sistema tímpano-ossicular. A orelha média permite que toda a energia sonora que chegou ao tímpano atinja a base do estribo, perilinfa e órgão de Corti.

A orelha interna é composta pelos canais semicirculares, vestíbulo e cóclea. Esta última é composta por três tubos que 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 contêm perilinfa, com composição semelhante ao meio extracelular (rico em sódio).

O canal coclear contém endolinfa, rica em íons potássio. Ele está separado do canal timpânico pela membrana basilar que contém o órgão de Corti. Sobre o órgão de Corti está uma outra membrana, a tectória. O som que é transmitido pelo sistema tímpano-ossicular provoca vibrações no estribo que penetram na perilinfa, a nível da janela oval. Nesse momento, há deslocamentos das membranas de Reissner (que separa a rampa vestibular do canal coclear) 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.

O conhecimento da anatomo-fisiologia nos permite entender o modo como são classificadas as perdas auditivas. Quanto à sua localização topográfica, são classificadas em condutiva, neurossensorial, mista e central. Em relação a sua intensidade, pode-se

apresentar leve (26 a 40 dB), moderada (41 a 70 dB), severa (71 a 90 dB) e profunda (acima de 91 dB).

Inúmeras são as causas das deficiências auditivas. Podemos agrupá-las em pré-natais, perinatais e pós-natais. Nas pré-natais, encontram-se causas congênitas como displasias clássicas (Treacher-Collins, Waardenburg) e congênitas infecciosas como rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus. Nas peri-natais, a prematuridade, trabalho de parto prolongado, icterícia e uso de aminoglicosídeos são causas 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-1 parece ser um fator importante para perda auditiva em populações com alterações do eixo GH-IGF-1, porém não mencionados na maioria dos achados patológicos (ROSEMBLOOM e CONNOR, 2007).

A primeira evidência do papel do IGF-1 na audição foi a descrição de um menino com deleção homozigótica parcial do gene do IGF-1 que apresentava surdez profunda (WOODS *et al.*, 1996). Há evidências da presença de receptores para IGF-1 no SNC e orelha interna de diferentes espécies (BONDY, 1991; FRAGO *et al.*, 1998; CAMARERO, 2001).

O IGF-1 pode ser considerado como fator essencial para o desenvolvimento da orelha interna além da sobrevivência, diferenciação e maturação das células cocleares em trabalhos experimentais com animais (CALDERON, 2007). Foi observado que ratos com ausência do gene do IGF-1 apresentaram desenvolvimento anormal de suas cócleas (CAMARERO, 2002).

A população com acentuada baixa estatura que vive em Itabaianinha-SE apresenta mutação IVS1+1G→A, no gene do receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRHR). Esse tipo de mutação leva a uma deficiência grave e isolada do hormônio do crescimento (DIGH). Observam-se como características dessa deficiência: baixa estatura severa e proporcionada (entre 105 e 135 cm), fronte proeminente, nariz pouco desenvolvido, órbitas rasas, pele precocemente enrugada, voz aguda rouca/áspera sopro e tensa, microcefalia, redução vertical da face, obesidade central e pressão sistólica elevada. (BARRETO-FILHO *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2003; BARRETO *et al.*, 2009).

A deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) é uma doença rara e não apresenta dados na literatura em relação à audição. Por falta desses dados, suscitou a curiosidade em relação ao perfil auditivo nessa população portadora de DIGH, pois em outras populações com deficiência de IGF-1, a audição está comprometida.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

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, 2007).

Dentre esses fatores, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGFs ou somatomedinas) 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-1 e IGF-2 e seus receptores: IR, IGF1R e o IGF2R, respectivamente (MURILLO-CUESTA *et al.*, 2011).

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1) medeia muitas das ações de crescimento promovidas pelo hormônio do crescimento (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 origem decorre da produção hepática, mas também pode ser produzido em uma variedade de tecidos. Sua ação dar-se a nível celular e é mediada principalmente por um receptor, o IGF1R. Este receptor está presente em vários tecidos neurais durante fase embrionária e sua expressão é de extrema importância para o desenvolvimento neuronal nesta fase (ABERG, 2010; SÁNCHEZ-CALDERON, 2007).

Evidências *in vitro* e *in vivo* mostraram que o IGF-1 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 vestibulococlear, e ainda é capaz de estimular a mielinização (LEON *et al.*, 1995). Além de agir diretamente no ciclo celular, o IGF-1 se faz necessário para que haja ação de outros fatores (SÁNCHEZ-CALDERON, 2007). Como resultado, a expressão do IGF-I está relacionada com o desenvolvimento cerebral enquanto que a redução dos níveis de IGF-1 resulta em decréscimo do crescimento cerebral (D'ERCOLE, 2008).

Durante a embriogênese, o IGF-1 e o seu receptor estão bastante expressados na região cerebral onde há um surgimento ativo dos gânglios sensoriais, nervos cranianos e espinhais. No entanto, a transcrição do IGF-1 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 maioria 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-1 ou até mesmo a nível hipotalâmico ( GHRH-hormônio liberador do hormônio de crescimento).

Apesar do conhecimento da relação entre alterações do eixo GH-IGF-1 e sua função no desempenho da via auditiva ser um pouco mais antiga, até há pouco tempo não se sabia qual o tipo de perda, o grau e a localização do comprometimento auditivo (coclear ou retrococlear). Recentemente, alguns estudos vêm dando enfoque a essa investigação (MURILLO-CUESTA *et al.*, 2011 ).

Em estudos em camundongos com mutação homozigótica do gene IGF-1 foram encontrados retardo no crescimento, tamanho do cérebro diminuído, hipomielinização e redução na velocidade de condução neuronal periférica (VARELA-NIETO *et al.*, 2003 e 2004; RIQUELME *et al.*, 2010). 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, 2001 e 2002).

Alterações eletrofisiológicas também puderam ser comprovadas nessas espécies de camundongos. Uma avaliação auditiva através do *auditory brainstem response* demonstrou perda auditiva neurossensorial bilateral e um atraso da resposta ao estímulo acústico (CEDIEL *et al.*, 2006).

Embora, não se tenha tanta informação disponível em seres humano, indivíduos com deficiência isolada de IGF-1 (mutações homozigótica no gene *IGF1*) parecem apresentar um maior comprometimento do crescimento pré-natal e posnatal além de um profundo retardo mental e perda auditiva neurossensorial bilateral. Até o momento, três diferentes mutações homozigóticas no gene *IGF-1* foram documentadas (WOODS *et al.*, 1996; BONAPACE *et al.*, 2003, WALENKAMP *et al.*, 2005).

Mutação heterozigótica para o gene *IGF-1* está associada com 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 posnatal e microcefalia, porém o atraso do desenvolvimento neurológico foi leve e os testes auditivos apresentaram-se normais. (VAN DUUVENVOORDE *et al.*, 2010).

Ainda não há relatos de seres humanos que nasceram com mutações que levem a ausência total da expressão IGF1R (mutação homozigótica). No entanto, em 2005, OKUBO *et al.* descreveram dois casos de mutação no gene responsável pelo receptor do IGF-1 (IGF1R), uma tendo como consequência uma menor expressão do receptor e a outra com uma maior expressão. Nos dois casos, os pacientes apresentavam níveis normais de GH e/ou IGF-1 e não foram encontrados alterações de afinidade entre o receptor e seu hormônio estimulador (IGF-1), mas sim diferença na quantidade de sítios de ligações (OKUBO, 2005)

Na criança com menor expressão, observou-se baixa estatura intra-uterina e posnatal (menos severo nesta fase), retardo no desenvolvimento da fala e da habilidade motora e distúrbio de aprendizagem. Contrariamente, a criança com maior expressão do gene IGF1R apresentou crescimento ao nascimento acima do percentil 99, pavilhão auditivo pequeno, porém, o desenvolvimento motor pós-natal e distúrbio de aprendizagem também se demonstraram pouco atrasados. Nestes dois casos não foram avaliados o componente auditivo.

Em 2009, Ester *et al.* relataram problemas de audição em dois casos de mutações IGF1R. Nos dois casos apresentados foi realizada a colocação dos tubos de ventilação e não houve relato de realização de audiogramas ou testes eletrofisiológicos. O fato de que as anomalias crânio faciais presentes estavam associada à realização do procedimento sugerem que a perda auditiva possa ser do tipo condutiva. Outros autores relatando mutações no receptor do IGF-1 não encontraram ou relataram perda auditiva (OKUBO, 2005; KLAMMT *et al.*, 2011)

Em pacientes com resistência/ insensibilidade ao hormônio do crescimento foram observados alterações sindrômicas inclusive auditivas (ATTIAS, 2012). Em mutações no Receptor do GH (síndrome de Laron), os achados de baixa estatura e déficit cognitivos apresentam-se menos severos ( LARON, 2004).

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 que após administração de GH exógeno (LARON, 2004).

O desenvolvimento neuromotor na infância é mais lentificado, no entanto, a inteligência nesses pacientes pode apresentar uma grande variedade, desde normal a retardo mental. Estudos realizados, por meio de RMN e TC de crânio, mostraram um retardo na maturação dos ossos do crânio e uma perda difusa do parênquima cerebral na maioria dos pacientes com essa síndrome (GALATZER, 1993; KORNREICH, 2002; LARON, 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 tratado 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 e ausência do reflexo estapédico. Destes, quatro mostraram perda auditiva coclear nas frequências altas e baixas e um, tratado tardiamente, mostrou apenas perda em baixas frequências. Nos tratados, a audição encontrava-se normal (ATTIAS, 2012).

O comprometimento do crescimento intra-uterino em pacientes com deficiência de produção de IGF-1 ou com mutações em seu receptor é diferente do encontrado em pacientes com deficiência congênita do hormônio do crescimento (GH) ou de seu receptor (GH resistente). Isto é sugestivo que “in utero” a produção do IGF-1 é menos dependente do GH. Porém, na fase posnatal, a deficiência de IGF-1 leva a um retardo do crescimento semelhante ao observado em pacientes com deficiência ou resistência ao GH, sugerindo que o crescimento nessa fase é resultado de um IGF-1 dependente do GH (LARON, 2004; OKUBO, 2003; BONAPACE, 2003; WALENKAMP *et al.*, 2005).

No homem, o pico de expressão do IGF-1 no sistema nervoso ocorre durante a fase tardia do período embrionário e o período neonatal. Nos adultos, sua expressão está diminuída, porém em áreas de alta plasticidade, como o bulbo olfatório e o hipocampo, sua expressão é mantida (ALEMAN AND TORRES-ALEMAN, 2009; ABERG, 2010).

Com a idade, há uma redução da função cognitiva assim como a perda auditiva e o surgimento de doenças degenerativas. Ultimamente, alguns trabalhos têm associado a diminuição dos níveis do IGF-1 com doenças neurodegenerativas como por exemplo o Alzheimer (BRIGHT *et al.*, 2009; TORRES-ALEMAN, 2010).

A descoberta de estratégias de aplicabilidade clínica, sob a forma de aplicação local, de agentes terapêuticos abriu uma nova janela para o tratamento de distúrbios do ouvido

interno. Com base em tal contexto, a utilização de polímeros biodegradáveis tem sido cada vez mais estudada. Recentes estudos vêm utilizando-se dessa técnica e o do conhecimento dos efeitos neuroprotetor do IGF-1.

IWAI *et. al.*, em 2006, avaliou a aplicabilidade clínica do rhIGF-1 (recombinante humano) contra a perda de audição induzida por ruído. Em seu trabalho foi demonstrado que a aplicação tópica do rhIGF-1 (sobre a membrana da janela redonda), três dias antes do trauma decorrente da exposição ruidosa, apresentou um efeito significativo na proteção auditiva quando comparado ao grupo controle. O efeito protetor pôde ser demonstrado através da realização do BERA e da análise histológica, ambos realizados no 7º e 30º dias após a exposição. Nos ratos onde se utilizou a aplicação tópica do rhIGF-1, observou-se após o sétimo dia de exposição uma menor variação do limiar (nas frequências de 8, 16 e 32 kHz). A análise histológica também demonstrou uma menor degeneração das células ciliadas externas.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ABERG, N. D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. **Endocr. Dev.** 17, 63–76, 2010.
- ALEMAN, A.; TORRES-ALEMAN, I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. **Progress in Neurobiology.** 89, 256–265, 2009.
- ATTIAS, J.; ZARCHI, O.; NAGERIS, B.I. et al. Cochlear hearing loss in patients with Laron syndrome. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 269:461-466, 2012.
- BARRETO-FILHO, J.A.S.; ALCÂNTARA, M.R.S.; SALVATORI, R. *et al.* Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity and dyslipidemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.87, n.5, p.2018-2023, 2002.
- BARRETO, V.M.P.; DÁVILA, J. S.; SALES, N.J. et al. Laryngeal and vocal evaluation in untreated growth hormone deficiency adults. **Otolaryngol Head Neck Surg.** V.140, n.1, p.37-42, 2009.
- BONAPACE, G.; CONCOLINO, D.; FORMICOLA, S. et al. A novel mutation in a patient with insuli-like growth factor 1 (IGF-1) deficiency. **J. Med. Genet.**, 40:913-917, 2003.
- BONDY, C.A. Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. **The Journal of Neuroscience.** v.11, p.3442-3455, 1991.
- BRIGHT, G. M.; MENDOZA, J. R.; AND ROSENFELD, R. G. Recombinant human insulin-like growth factor-1 treatment: ready for primetime. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.** 38, 625–638, 2009.
- CAMARERO, G.; VILLAR, M. A.; CONTRERAS, J. et al. Cochlear abnormalities in *insulin-like growth factor-1* mouse mutants. **Hear Res** 170: 2- 11, 2002.
- CAMARERO, G.; AVENDAÑO, C.; FERNÁNDEZ-MORENO, C. Delayed inner ear maturation and neuronal loss in postnatal Igf-1-deficient mice. **The Journal of Neuroscience** 21: 7630-41, 2001.
- CEDIEL, R.; RIQUELME, R.; CONTRERAS, J. et al. Sensorineural hearing loss in insulin-like growth factor I-null mice: a new modelo f human deafness. **European Journal of Neuroscience**, vol. 23, pp. 587-590, 2006.
- D'ERCOLE, A. J.; YE, P. Minireview: Expanding the Mind: insulin-Like Growth Factor I and Brain Developpment. **Endocrinology**, December, 149(12):5958–5962, 2008.
- ESTER, W.A.; VANDUYVENVOORDE, H. A.; DEWIT, C. C. et al. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1 receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 94, 4717–4727, 2009.

- FRAGO, L.M.; LEON, Y.; DE LA ROSA, E.J. 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.
- GALATZER, A.; ARAN, O.; NAGELBERG, N. et al. Cognitive and psychosocial functioning of young adults with Laron Syndrome. In *Lessons from Laron Syndrome*, edn 1, ch 24, pp 53–60. Eds Z Laron & JS Parks. Basel: Karger, 1993.
- IWAI, K.; NAKAGAWA, T.; ENDO, T. et al. Local IGF-1 Treatment for the Cochlea. **The Laryngoscope** 116: April 2006.
- KLAMMT, J.; KIESS, W.; PFAFFLE, R. IGF1R mutations as cause of SGA. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.** 25, 191–206, 2011.
- KORNREICH, L.; HOREV, G.; SCHWARZ, M. et al. Craniofacial and brain abnormalities in Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). **European Journal of Endocrinology** 146 499–503, 2002.
- LARON, Z. Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958–2003. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, (3):1031–1044 March 2004.
- LEÓN, Y.; VAZQUEZ, E.; SANZ, C. et al. Insulin-like growth factor-I regulates cell proliferation in the developing inner ear, activating glycosylphosphatidylinositol hydrolysis and Fos expression. **Endocrinology** 136: 3494-503, 1995.
- MURILLO-CUESTA, S.; La ROSA, L.R.; CEDIEL, R. et al. Insulin-like growth factor-I and hearing. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. vol. 4, article 11, July, 2011.
- OKUBO, Y.; SIDDLE, K.; FIRTH, H. 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. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 88:5981–5988, 2005.
- OLIVEIRA, H.A.; SALVATORI, R.; KRAUSS, M. P. 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.
- RIQUELME, R.; CEDIEL, R.; CONTRERAS, J. et al. A comparative study of age-related hearing loss in wild type and insulin-like growth factor I deficient mice. **Frontiers in Neuroanatomy**. v.4. article 27, June 2010.
- ROSENBLOOM, 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**. Informa Healthcare, New York-London, 2007, p. 65-99
- SÁNCHEZ-CALDERÓN, H.; MILO, M.; LEÓN, Y. et al. Growth factors in otic neurogenesis. **Int. J. Dev. Biol.** 51: 557-570, 2007.
- TORRES-ALEMAN, I. Mouse models of Alzheimer's Dementia: Current Concepts and New Trends. **Endocrinology** 149, 5952–5957, 2008.

VAN DUYVENVOODE, H. A.; VANSETTEN, P. A.; WALENKAMP, M. J. et al. Short stature associated with a novel heterozygous mutation in the *insulin-like growth factor1* gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 95, E363–E367, 2010.

VARELA-NIETO, I.; DE LA ROSA, E. J.; VALENCIANO, A. I. et al. Cell death in the nervous system: lessons from insulin and insulin-like growth factors. **Mol Neurobiol** 28: 23-50, 2003.

VARELA-NIETO, I.; MORALES-GARCIA, J. A.; VIGIL, P. et al. Trophic effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the inner ear. **Hear Res** 196: 19-25, 2004.

WALENKAMP, M.J.E.; KARPERIEN, M.; PEREIRA, A. M. et al. Homozygous and Heterozygous Expression of a Novel Insulin-Like Growth Factor-I Mutation **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 90(5):2855–2864, May 2005.

WOODS, K.A.; CAMACHO-HÜBNER, C.; SAVAGE, M.O. et al. Intrauterine Growth retardation and Postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. **The New England Journal of Medicine**, vol 335, n° 18, 1996.

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

### MANUSCRIPT PREPARATION

When preparing your manuscript for submission, please note the following guidelines. Original scientific manuscripts and review articles that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

**Title page** must be submitted as part of the manuscript. This should contain: 1) article title (< 100 characters, including spaces); 2) names of authors, their degrees and affiliations (dept., institution, city, state, country); 3) institution where the work was done (indicate which author is in which department); 4) a short running title of  $\leq 45$  letters and spaces; 5) source of financial support or funding (see Financial Disclosure Information); 6) and a footnote indicating the author to whom correspondence, reprint requests, and proofs will be sent, with complete address (including e-mail address and postal codes) and telephone/fax numbers. If the manuscript was presented at a meeting, give society name, city, state, country, and exact date when the meeting was held.

**Abbreviations:** Do not use abbreviations in the title or abstract. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. For commonly accepted abbreviations, consult *Logan's Medical and Scientific Abbreviations*.

**Text:** Manuscripts should be formatted according to the *American Medical Association Manual of Style* (9<sup>th</sup> ed.). See Article Categories for additional formatting requirements.

- Number all pages, beginning with the title page as #1.
- Double-space the manuscript (including references, figure legends, and tables) with minimum 1-inch margins.
- State all measurements in metric units, and if desired, add English units in parentheses.
- Begin each table on a separate page.
- Begin references on a separate page after acknowledgments.

**References:** The authors are responsible for the accuracy and completeness of their references. References should be formatted according to *American Medical Association Manual of Style* (9<sup>th</sup> ed.) Each reference should be identified in the text in numerical order and

should be identified by superscript Arabic numerals. Please begin the reference list on a separate page after the acknowledgments. Do not use “Endnotes” or similar programs for entering references.

When formatting references, provide all authors’ names when fewer than seven; when seven or more, list the first three and add et al. Any articles that are not in English must be translated. See *Cumulative Index Medicus* for abbreviating journal titles.

Examples of correct forms of references are:

#### *Journal Article*

Domenick NA, Johnson JT. Parotid tumor size predicts proximity to the facial nerve. *Laryngoscope* 2011; 121:2366–2370.

#### *Online Journals*

Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January 1988;71:22–37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

#### *Book Chapter*

Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. *Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:205–256.

#### *Entire Book*

Webster NR, Galley HF. *Anaesthesia Science*. Oxford, UK: Blackwell Publishing, Ltd.; 2006.

#### *Database*

CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

### *Software*

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

### *Web Sites*

Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [JAMA HIV/AIDS Web site]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 1997.

**Tables:** Data in tables should supplement, not duplicate, information provided in the text. Tables must be submitted in Excel or Word table format and not as images. Tables should contain at least 2 columns of data, and should not list qualitative information or single-column numeric data that can be easily described in the Results section. Put tables on separate pages and number them in order of their mention in the text. Provide a brief title for each table, and define any abbreviations in table footnotes. See Permissions for information on adapted/reproduced tables.

**Figures:** Figures must be uploaded separately, including the number of the figure in the description box (e.g., Figure 1).

Figures can be submitted as EPS, JPEG, and TIFF file types. Figures cannot be embedded in Microsoft programs (Word, PowerPoint, etc.) as this decreases resolution size.

Color illustrations online are free of charge. Authors will be charged for color illustrations in print. The Publisher will provide, upon request, an estimate of the cost of color artwork. Please note that some color figures submitted may be selected by the Editor to be in color for print.

CMYK and gray-scale images must be at least 300 dpi. Line art/bitmap images must be at least 1200 dpi.

Please refer to the following Web site for detailed information on digital figure preparation, and to check your figure instantly for printer compatibility: <http://rapidinspector.cadmus.com/RapidInspector/docs/index.html>

See Permissions for information on adapted/reproduced figures.

**Figure Legends:** A figure legend is required for each figure. If a figure has multiple panels (eg, left, right or A, B, C) please specify each panel in the legend. Figure legends should appear on a separate text page after the reference list. Please provide definitions for all abbreviations used in the figures, and provide description for all symbols.

**Permissions:** The author is responsible for obtaining written permission to reproduce previously published material, including figures and tables, from the copyright holder. Enclose all letters granting permission at the time the manuscript is submitted for publication. Any permissions fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use for the borrowed material, not the responsibility of the Triological Society or Wiley-Blackwell. Photographs of recognizable persons must be accompanied by a signed release from the patient.

For a photograph of a minor, signed parental permission is required.

**Pre-Submission English-Language Editing:** Authors for whom English is a second language are encouraged to have their manuscript professionally edited before submission. A list of independent suppliers of editing services can be found at [www.blackwellpublishing.com/bauthor/english\\_language.asp](http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/english_language.asp). Japanese authors can also find a list of local English improvement services at <http://www.wiley.co.jp/journals/editcontribute.html>. All services are paid for and arranged by the author. Use of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

**Supplementary Material:** Authors may publish additional article-related materials online that complement and reinforce information published in the print journal. Supplementary material posted online is intended to enhance print article content, and may include figures, tables, videos, animation, charts, surveys, data sets, etc.

All supplemental materials must be submitted with the original submission via ScholarOne for peer review and be approved by the Editor in order to be published online. Authors should reference the fact that they have supplied supplemental data with their submission in their cover letter as well as designate the files as Supplemental Files during upload.

Because all supplementary materials submitted for addition online are posted exactly as provided to the Publisher, authors are advised to review materials carefully. Data will be posted as it is submitted; it will not be professionally edited or proofread. No additional work

or file processing will be performed on any submission. The Publisher will not be responsible for errors or omissions.

**Audio and Video Files:** Short audio and video clips may be submitted for posting online as a .wav, .avi, .mov or .mpg file format. Audio and video files must be compressed to the smallest possible size that still allows for high resolution and quality presentation. The total size of all clips, along with other submitted files for any given article, should not exceed 5MB. File size limitation is intended to ensure that end-users are able to download and view files in a reasonable time frame.

## STATUS AUDITIVO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

**Valeria M. Prado-Barreto**, MD, Divisão de Otorrinolaringologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Roberto Salvatori**, MD, Divisão de Endocrinologia, Departamento de Medicina, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

**Ronaldo C. S. Júnior**, MD Divisão de Otorrinolaringologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Mariane B. Brandão-Martins**, MD, Divisão de Otorrinolaringologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Eric A. Correa**, MD, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Flávia B. Garcez**, MD, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Eugênia H.O Valença**, Msc, Departamento de Terapia da Linguagem, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Anita H. O. Souza**, MD, Divisão de Endocrinologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Rossana M.C. Pereira**, Msc, Departamento de Endocrinologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Marco A. P. Nunes**, MD, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

**Manuel H. Aguiar-Oliveira**, MD, PhD, Divisão de Endocrinologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

*Short title running:* Audição na Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento

Correspondência: Valéria M. Prado-Barreto Rua Cláudio Batista, S/N Santo Antônio, Aracaju-SE, 49060-100 email: valeriarbarreto11@gmail.com

**Introdução:** O IGF-1, principal efector circulante da ação do hormônio de crescimento (GH), é essencial para a diferenciação, sobrevivência e maturação das células e dos neurônios do ouvido interno. Deficiência congênita isolada do GH (DIGH) representa um modelo ideal para estudar o impacto da GH / IGF-1 no eixo auditivo. Aqui apresentamos o status auditivo

de indivíduos adultos com DIGH, todos pertencentes a uma população brasileira com uma mutação homozigótica no gene do receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRHR)

**Modelo do estudo:** Transversal

**Objetivo:** Avaliar o status auditivo de indivíduos com DIGH.

**Materiais e métodos:** Em 26 indivíduos adultos com DIGH (47,6 anos de idade  $\pm$  15,1, sendo 13 mulheres) e 25 controles (46,3 anos de idade  $\pm$  14,3, sendo 15 mulheres) foi realizado um questionário sobre queixas auditivas e história da saúde auditiva. Exames como Audiometria tonal, logaudiometria, imitanciometria eletroacústica e reflexo estapediano, emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT), produtos de distorção das emissões otoacústicas (EOAPD) e potencial auditivo evocado do Tronco Encefálico (PEATE ou BERA) foram realizados objetivando-se uma melhor análise do sistema auditivo.

**Resultados:** Misofonia e tontura foram as queixas mais frequentes no grupo DIGH ( $p = 0,011$ ). Na audiometria tonal, os indivíduos com DIGH apresentaram limiares mais elevados em 250Hz ( $p = 0,005$ ), 500Hz ( $p = 0,006$ ), 3 ( $p = 0,008$ ), 4 ( $p = 0,038$ ), 6 ( $p = 0,008$ ) e 8 KHz ( $p = 0,048$ ), e perda auditiva em frequências mais altas ( $p = 0,029$ ). Reflexo estapediano ( $p < 0,001$ ) e EOAT ( $p < 0,001$ ) foram mais freqüentes nos controles. Não houve diferenças nas EOAPD e limiares do BERA. A perda auditiva ocorreu mais cedo nos DIGH do que nos controles.

**Conclusão:** Indivíduos com DIGH apresentam mais misofonia e tontura, perda auditiva neurossensorial com predominância em frequências mais altas e ausência de reflexo estapediano e EOAT.

Palavras Chaves: Audição, perda auditiva, deficiência isolada do hormônio do crescimento

Nível de Evidência: 3b

## INTRODUÇÃO

O Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I, o IGF-I, medeia muitas das ações de crescimento promovidas pelo hormônio do crescimento (GH). Ele é um modulador essencial para a diferenciação, maturação e sobrevivência das células do ouvido interno<sup>1</sup>. Os camundongos com mutação do gene do IGF-I apresentam desenvolvimento anormal da cóclea<sup>1</sup>.

O IGF-I e seu receptor estão expressos no sistema nervoso, e nas células do ouvido interno, em várias espécies de animais<sup>2,3,4,5</sup>. Várias são as ações do IGF-I na audição: regulação da expressão do gene pró-apoptose, inibição da regulação negativa da expressão do gene pró-apoptótico e regulação dos transportadores de glicose das células ciliadas externas que interferem na sobrevivência neuronal<sup>6,7,8</sup>.

Embora a perda auditiva neurosensorial tenha sido reportada em um menino com deleção parcial do gene IGF-I (*IGF-1*)<sup>9</sup>, sujeitos com resistência ao GH, decorrente de uma mutação no gene do receptor do GH (*GHR*), apresentam somente uma perda auditiva coclear leve<sup>10</sup>, sugerindo que a deleção do *IGF-1* é mais deletéria para o sistema auditivo que a mutação do *GHR*. Diferentemente destas condições, as quais apresentam altas taxas de GH e baixos níveis de IGF-I, sujeitos com deficiência congênita isolada do GH (DIGH) representariam um modelo ideal de estudo sobre a influencia do eixo GH/IGF-I no sistema auditivo, combinando baixo níveis de GH e IGF-I. No entanto, DIGH é uma condição muito rara e costuma ser reconhecida e logo tratada na infância. Conseqüentemente, não há dados disponíveis na literatura sobre o status auditivo em sujeitos adultos não tratados com DIGH. Na cidade de Itabaianinha, estado de Sergipe e Nordeste do Brasil, nós temos identificados uma população com DIGH, cerca de 100 sujeitos observados em mais de sete gerações, causada por uma mutação homozigótica tipo *splicing* (c.57+1 G>A) no receptor do hormônio

liberador do GH (*GHRHR*) resultando em baixos níveis séricos de GH e IGF-I<sup>12</sup>. Esses sujeitos apresentam baixa estatura severa com média de estatura na fase adulta entre 105 e 135 cm, obesidade central, altos níveis de LDL colesterol, aumento da pressão arterial sistólica<sup>13</sup> sem evidências de aterosclerose prematura<sup>14</sup> ou resistência à insulina<sup>15</sup>. Eles também apresentam redução do volume cranial, fronte proeminente,<sup>16</sup> sinais de refluxo laringofaríngeo, constrição laríngea<sup>17</sup> e voz aguda/áspera em ambos os sexos<sup>17,18</sup>. O objetivo desse estudo é descrever o status auditivo dos adultos com DIGH.

## **SUJEITOS E MÉTODOS**

### **Sujeitos**

Vinte e seis indivíduos com deficiência congênita isolada do GH,  $47.62 \pm 15.07$  anos de idade (13 mulheres), e 25 controle,  $46.32 \pm 14.34$  anos de idade (15 homens) foram inscritos em um estudo transversal. Os sujeitos do grupo com DIGH e do controle foram recrutados através de um anúncio colocado na Associação dos Anões, prédio localizado na cidade de Itabaianinha (Nordeste do Brasil e estado de Sergipe), e pela divulgação local. Critérios de inclusão do grupo experimental: homozigose para o c.57+1 G>A mutação do GHRHR; possuir capacidade mental e física para responder ao questionário e para executar o protocolo, respectivamente. Critérios de exclusão foram: ter recebido reposição hormonal de GH; antecedente de cirurgia em ouvido; otite média crônica; uso de drogas ototóxicas e ilícitas, histórico de trauma em ouvido. Cada grupo teve dois professores e dois trabalhadores de olaria, ao passo que donas de casa e lavradores foram as profissões mais predominantes em ambos os grupos. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe. Todos participantes assinaram um consentimento informado.

### **Questionário**

Todos os indivíduos foram submetidos a um questionário com o objetivo de interrogar sobre a saúde auditiva e antecedentes audiológicos (ANEXO-1).

### **Avaliação Auditiva**

Audiometria tonal, logaudiometria, timpanometria, reflexo estapediano e o registro das Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAEs) foram realizadas em 24 indivíduos com DIGH (13 mulheres), os produtos de distorção em 18 DIGH ( 7 mulheres) e o potencial auditivo evocado do Tronco Encefálico (PEATE ou BERA) em 23 DIGH (13 mulheres). Todos os indivíduos do grupo controle se submeteram a todos os exames. As avaliações foram

executadas por dois audiologistas e um otorrinolaringologista experientes neste tipo de avaliação. Esses testes auditivos foram conduzidos após um exame otológico detalhado, realizado com um otoscópio fibrótico (25090 BI – Welch-Allyn – 3,5 V).

Cada sujeito foi submetido a testes auditivos em uma sala de som atenuado com audiômetro Interacoustics calibrados, tipo AD229e e fones de ouvido modelo TDH39. Os níveis de condução aérea e óssea para os tons puros foram testados na frequência de 0, 250-8 e 0,25-4 KHz, respectivamente, e medidos separadamente para cada orelha. O limiar de recepção da fala (SRT) para palavras dissilábicas e o teste de discriminação da fala para palavras monossilábicas foram incluídos. A função da orelha média foi avaliada pela timpanometria e reflexos acústicos estapediano contralateral e ipsilateral foram testados com um instrumento eletroacústico de imitanciometria, Dicton, CAT ZA 42, Brasil e fones de ouvido modelo TDH39. Para os reflexos estapediano (ASR), os estímulos auditivos consistia de tons puros nas frequências de 500 Hz, 1, 2 e 4 kHz. Ausência do ASR foi documentada quando nenhum reflexo foi gravado em resposta a estimulação máxima (110 dB nível de audição).

A perda auditiva foi definida de acordo com o tipo, severidade e configuração:

**Tipo:**

*Perda auditiva condutiva*: limiar auditivo de condução aérea igual ou maior a 25 dB, com condução óssea normal; *perda auditiva neurosensorial* : limiar auditivo de via óssea igual ou maior a 25 dB, com gap aéreo-ósseo menor ou igual a 10 dB; *perda auditiva mista*: limiar auditivo de via óssea igual ou superior a 25 dB, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 10 dB.

### **Severidade:**

Definida como a média das quatro frequências 500Hz, 1, 2 e 4KHz de acordo com o "Bureau International d'Audiophonologie", 1997 (BIAP)<sup>19</sup> como se segue:

*audição normal*: limiar de 20 dB ou menos; *perda auditiva leve*: limiar de 21-40 dB; *perda auditiva de grau moderado I*: limiar de 41-55 dB; *perda auditiva moderada grau II*: limiar de 56-70 dB; *perda auditiva severa grau I*: limiar de 71-80 dB; *perda auditiva severa grau II*: limiar de 81-90 dB; *perda auditiva profunda grau I*: limiar de 91-100 dB; *perda auditiva profunda grau II*: limiar de 101-110 dB; *perda auditiva profunda grau III*: limiar de 111-120 dB; *surdez*: limiar acima de 120 dB.

### **Configuração**

Definida como se segue: perda auditiva de baixa frequência é a perda entre 0.250-1KHz; perda auditiva em alta frequência, entre 3-8 kHz e perda auditiva tipo plana, frequências entre 0.25-8 kHz. Limiar de discriminação da fala foi considerado normal quando pontuação igual ou maior que 88% de precisão<sup>20</sup>.

Para avaliar a função auditiva da cóclea, emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e emissões otoacústicas por produto (EOAPD) foram gravadas usando-se um aparelho específico (SmartEP-ASSR-EOAPD-TrOAE, *Intelligent Hearing Systems*, Miami, Flórida, EUA). O critério PASSA /FALHA foi utilizado para EOAT; até 1.000 cliques de 75 dB foram apresentados separadamente para cada orelha. O método algoritmo de 3 dB (reprodutibilidade mais de 75% em pelo menos três faixas de frequências consecutivas com uma relação sinal-ruído de, pelo menos, 3 dB) foi aplicado como um critério para a presença. O gráfico do produto de distorção método E, intensidade L1-L2 de 10 dB com L1 = 65 dB e L2 = 55 dB, foi aplicado para os testes de EOAPD (relação f1/f2 de 1,22 foi utilizado com a duração máxima do ensaio de 90 segundos). O teste compreende as frequências de 1.000 a

8.000 Hz e os seus produtos de distorção, que foram considerados presentes quando a amplitude era superior a 10 dB e a diferença do sinal-ruído foi igual ou superior a 6 dB.

Para avaliar a atividade neural do nervo auditivo e do tronco encefálico em resposta a um estímulo acústico, foi registrado, em cada orelha, o *Brain Evoked Response Audiometry* ou potencial auditivo evocado do Tronco Encefálico (BERA ou PEATE) utilizando-se um instrumento (SmartEP-ASSR-EOAPD-TrOAE, *Intelligent Hearing Systems*, Miami, Florida, EUA). O teste foi realizado num ambiente silencioso, com o indivíduo deitado(a), sem sedação ou qualquer outro medicamento. A fim de capturar os potenciais elétricos, foram utilizados eletrodos de superfície não-descartáveis. O posicionamento dos eletrodos correspondeu às definições do sistema internacional 10/20, com os negativos fixados nas mastóides (A1 e A2), esquerda e direita - respectivamente, o positivo na testa, mais próximo do vértice (Cz) e o eletrodo de aterramento foi colocado na região frontal (Fpz). O estímulo foi o clique mono, com a intensidade de 80 dB, introduzido por um transdutor por, pelo menos, duas vezes em cada orelha, de modo a verificar se havia sobreposição de ondas. O espectro de frequência de estímulo foi entre 2000 e 4000 Hz. Os resultados foram vistos na janela de 10ms, usando-se um filtro passa-baixa em 3000 Hz. Os valores obtidos das latências absolutas I, III e V, valores interpicos I-III, III-V e I-V, bem como a diferença interaural da onda V foram analisados de acordo com a padronização do dispositivo (I: 1,3 a 1.9ms; III: 3,4 a 3.9ms; V: 5,3 a 5.9ms).

### **Estatística**

Devido ao fato de alguns participantes apresentarem uma diminuição assimétrica ou tipos diferentes de perda em cada orelha, os dados de cada ouvido (direito e esquerdo) foram analisados separadamente.

Os dados foram expressos em média e desvio padrão. Variáveis dependentes e independentes foram comparadas entre os dois grupos pelo teste  $t$  e Mann-Whitney, respectivamente. A análise estatística foi realizada pelo software SPSS / PC 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.). Valores de probabilidade inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as queixas auditivas e os antecedentes pessoais do grupo DIGH e do controle. A prevalência da hipoacusia foi semelhante nos dois grupos. Misofonia e tonturas foram mais frequentes em indivíduos DIGH. A otoscopia foi normal em todos os casos, sem evidência de doença da orelha média.

A Tabela 2 mostra os resultados da avaliação audiométrica. O grupo DIGH apresentou altos, porém normais, limiares nas frequências 250Hz e 500Hz. Também apresentou uma perda auditiva leve em frequências mais altas, 3 KHz, 4 KHz, 6KkHz e 8 KHz. A pontuação para a discriminação da fala foi menor em indivíduos com DIGH quando comparada com os do controle. De acordo com classificação BIAP para gravidade, o grupo DIGH apresentou perda auditiva leve ( $22,71 \text{ dB} \pm 12,58$  e  $17,57 \pm 10,18 \text{ dB}$ , DIGH vs controle, respectivamente,  $p = 0,029$ ). A média SRT não revelou diferença estatística entre os dois grupos. A deficiência auditiva observada no grupo DIGH foi: 16 orelhas (33,33%) tinham perda neurosensorial em altas frequências; 6 orelhas (12,5%) tinham perda neurosensorial em frequências baixas; 4 orelhas (8,33%) tinham perda neurosensorial combinada em alta / baixa frequências; 2 orelhas (4,16%) tinham perda neurosensorial tipo plana. Vinte orelhas (41,66%) apresentaram audição normal. A deficiência auditiva observada nos indivíduos do controle foi: 6 orelhas (12%) tinham perda neurosensorial combinada em alta / baixa frequências e 7 orelhas (14%) perda neurosensorial em altas frequências. Trinta e sete orelhas (74%) apresentaram audição normal.

A Tabela 3 mostra a predominância do tipo de curva no grupo DIGH; presença de reflexo acústico estapediano contralateral e ipsilateral e EOAT foram mais frequentes no grupo de controle. A Tabela 4 mostra os achados dos limiares do BERA.

A perda auditiva foi mais freqüente em indivíduos DIGH que nos controles: vinte e oito em quarenta e oito (58%) contra treze em cinquenta ouvidos (26%) do controle ( $p < 0,001$ ). O grupo DIGH também apresentou perda auditiva neurossensorial 12 anos mais cedo quando comparado com controle (52.82 anos vs 64.00 anos,  $p < 0,001$ ).

A Figura 1 mostra os limiares audiométricos dos 48 ouvidos do grupo DIGH e 50 do grupo controle.

## DISCUSSÃO

Na literatura existem fortes evidências sobre o importante papel do eixo GH-IGF-I no desenvolvimento e na função do sistema auditivo em diferentes espécies de animais<sup>1-8</sup>, incluindo os seres humanos<sup>9, 10</sup>. Nesse sentido, esperar-se-ia que a falta do GH causasse alterações auditivas. No entanto, DIGH é uma doença rara que ocorre em 1/3,480-1 / 10.000 nascidos vivos<sup>21, 22</sup>. Essa deficiência congênita é geralmente tratada na infância, logo após o diagnóstico e por esse motivo é difícil gerar dados sobre o efeito da deficiência GH na audição. Portanto, o grupo Itabaianinha oferece uma oportunidade única para estudar indivíduos adultos com vida, DIGH grave, que nunca receberam reposição de GH.

A tontura foi à queixa mais freqüente no grupo estudado sugerindo evidência de alterações auditivas<sup>23</sup>. Misofonia era a outra queixa mais freqüente no grupo. A tolerância diminuída ao som significa uma aversão do indivíduo quando é exposto a um determinado som como "freios de ônibus" ou "de músicas tocando na rua". Essas foram as queixas mais relatadas. Embora a misofonia também possa estar relacionada com alterações no sistema nervoso autonômico e límbico<sup>24</sup>, este sintoma parece não comprometer a qualidade de vida destas pessoas<sup>25</sup>.

A maioria dos indivíduos com DIGH apresentou perda auditiva neurosensorial em altas freqüências, ausência de reflexo acústico contra e ipsilateral e EOAT e limiars normais ao BERA. Os Limiars de recepção da fala mostraram-se consistente com os resultados encontrados nas audiometrias. Eles também apresentaram menores valores de escores de discriminação da fala, embora se mantendo dentro dos limites normais. A predominância de ausência de otoemissões acústicas transitórias (EOAT) e de achados normais ao BERA apóiam a idéia de que a origem para a perda auditiva seja coclear. Nas entrevistas, não havia

histórico de drogas ototóxicas ou exposição de ruído que pudessem explicar o comprometimento da região responsável pelas altas frequências.

Os pacientes estudados apresentaram perda auditiva neurosensorial em altas frequências com início mais cedo ( 12 anos) do que os controles, com ausência do reflexo estapediano ipsi e contralateral. Esse fato não é típico, uma vez que a perda auditiva neurosensorial progressiva em altas frequências (a perda relacionada à idade) está relacionada ao envelhecimento, ao estresse oxidativo e à exposição ao alto ruído ou doenças sistêmicas (presbiacusia) <sup>26,27</sup>.

O reflexo estapediano depende de uma função neurofisiológica adequada que envolve ouvido médio, os receptores sensoriais (cóclea), os neurônios aferentes (VIII nervo), os neurônios eferentes (VII nervo) e o músculo estapédio. Em geral, a ausência de reflexos estapediano ocorre em situações como a perda auditiva condutiva, moderada a severa perda auditiva neurosensorial, paralisia facial, ou neuropatia auditiva <sup>28</sup>. A perda auditiva encontrada nos participantes do grupo com DIGH era leve e não explicaria a ausência do arco reflexo. A perda deste reflexo estapediano já foi relacionada com alterações do cérebro (atrofia leve e difusa do parênquima cerebral e do cerebelo) e anormalidades craniofaciais em indivíduos resistentes GH <sup>10</sup>, mas a ressonância magnética do cérebro de nosso indivíduo DIGH mostrou somente uma hipoplasia pituitária <sup>29</sup>. É possível que as alterações craniofaciais apresentadas pelos indivíduos do grupo estudado, redução da profundidade do crânio e altura facial, possam contribuir para alterações neurológicas relacionadas com a ausência de reflexos estapediano <sup>16</sup>. Esta perda do reflexo nesses indivíduos também poderia contribuir para misofonia apresentada como um dos principais sintomas relacionados pelo grupo.

Outro achado do grupo DIGH foi a curva tipo “As”. A curva tipo “As” pode ocorrer na fixação ossicular, otosclerose, timpanosclerosis e no espessamento da membrana timpânica<sup>28</sup>. No entanto, não encontramos qualquer história ou evidência de perda auditiva condutiva ou mista, que possa ter contribuído para esta condição, no exame físico. Além disso, a maioria dos DIGH com o tipo de curva “As” apresentaram audição normal. Sugerimos que esta descoberta possa ser uma característica deste grupo.

Nossos dados auditivos (perda neurosensorial leve em frequências altas, ausência do reflexo acústico estapediano e EOAT e BERA normal) difere dos descritos em indivíduos GH resistentes (síndrome de Laron), que, apesar de EOAT e BERA normais, têm predominantemente perda neurosensorial leve em frequências baixas<sup>10</sup>. Os resultados auditivos dos DIGH foram menos graves do que a perda auditiva neurosensorial bilateral profunda descrita em um menino com deleção homozigótica do gene IGF-I<sup>9</sup>.

Tomados em conjunto, estas observações sugerem um efeito do eixo GH-IGF-I no status auditivo. As diferenças nos graus de deficiência auditiva, provavelmente, refletem os diferentes graus dos níveis de GH e de sua ação sobre o sistema auditivo, como nos indivíduos com mutações GHRHR que possuem baixos, mas detectáveis níveis de GH e IGF-I no soro, e, portanto, podem manter um efeito mínimo desses hormônios que carecem na ausência completa de seus receptores.

Em nossa coorte, a perda auditiva, nos indivíduos com DIGH, apareceu 12 anos mais cedo do que os controles, sugerindo que a redução da audição esteja relacionada a idade, assim como a função ovariana (climatério precoce) que envelhece mais rápido<sup>30</sup>, diferentemente da voz a qual parece envelhecer tardiamente (retardando ou aliviando o efeito dimórfico da idade na frequência fundamental)<sup>18</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Adultos com DIGH não tratados apresentaram queixas principalmente misofonia e tontura. Eles apresentam perda auditiva neurossensorial em frequências altas em idade mais precoce do que os controles, e uma curva tipo “As” vista na imitanciometria eletroacústica. Outros achados importantes são as ausências do reflexo acústico estapediano contra e ipsilateral e emissões otoacústicas evocadas transitórias. Estes dados sugerem um importante efeito do eixo GH-IGF-I na função auditiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Attias J, Zarchi O, Nageris BI, Laron Z. Cochlear hearing loss in patients with Laron Syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:461-466
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. Oliveira-Neto LA, Melo MFB, Franco AA et al. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. *Angle Orthodontist* 2011; 81(4):578-583

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron GP, Farquar GR. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 1977; 2:427-430.4
22. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. 1994 Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125:29-35
23. 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
24. Jastreboff MM, Jastreboff PJ. Decreased sound tolerance and Tinnitus Retraining Therapy (TRT). *Australian and New Zealand Journal of Audiology* 2002; 24(2):74-81

25. 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
26. Grastton MA, Vasquez AE. Age related hearing loss: current research. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11:367-371
27. Nevado J, Sanz R, Casqueiro JC, Ayala A, García-Berrocal J R, Ramírez-Camacho R. Ageing evokes an intrinsic apoptotic signaling pathway in rat cochlea. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:1134-1139
28. 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; pp 362-379
29. 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. *European Journal Endocrinology*, 2003; 148: 427-432
30. Menezes M, Salvatori R, Oliveira CRP et al. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. *Menopause* 2008; 15:743-747

**Tabela 1- Queixas auditivas e histórico auditivo em 26 indivíduos com DIGH e 25 controle ( os valores estatisticamente significativos,  $p < 0.05$ , estão em negrito)**

<b>Queixas Auditivas e histórico auditivo</b>	<b>DIGH (n=26)</b> (13 mulheres) 47.6 ( $\pm$ 15.0) anos de idade	<b>Controle (n=25)</b> (15 mulheres) 46.3 ( $\pm$ 14.3) anos de idade	<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>
Infecção	2	0	0.161
Ruído ocupacional	5	1	0.095
Ruído extra-ocupacional	1	1	0.327
Diabetes Mellitus	2	1	0.579
Hipertensão	6	2	0.143
Hipotireoidismo	1	1	0.978
Uso de drogas antihipertensivas	7	2	0.079
Tabagista	5	1	0.095

**Tabela 2- Média dos limiares ( $\pm$ DP) em todas as frequências da audiometria dos 24 DIGH e dos 25 controles – 48 orelhas e 50 orelhas, respectivamente (os valores estatisticamente significativos,  $p < 0.05$ , estão em negrito)**

<b>Frequencias</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>

**Tabela 3. Timpanometria, reflexo estapediano e emissões otoacústicas (EOAs) em 48 orelhas do grupo DIGH e em 50 orelhas do grupo controle (valores estatisticamente significativos,  $p < 0.05$ , estão em negrito)**

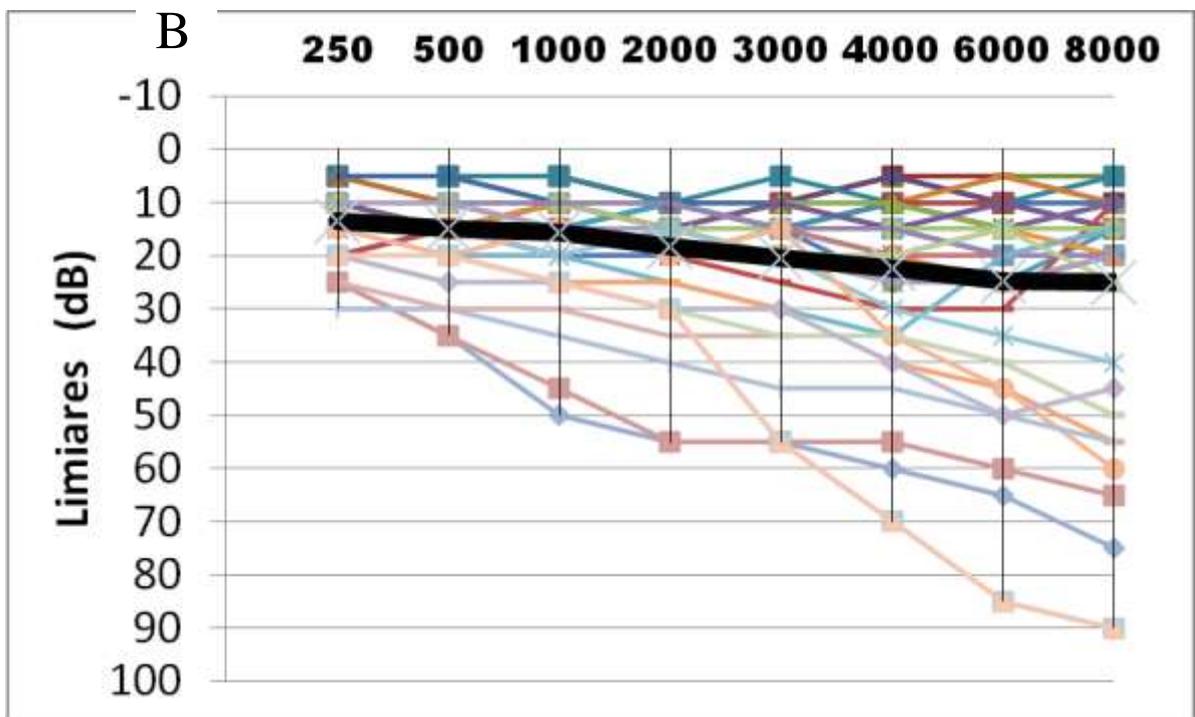
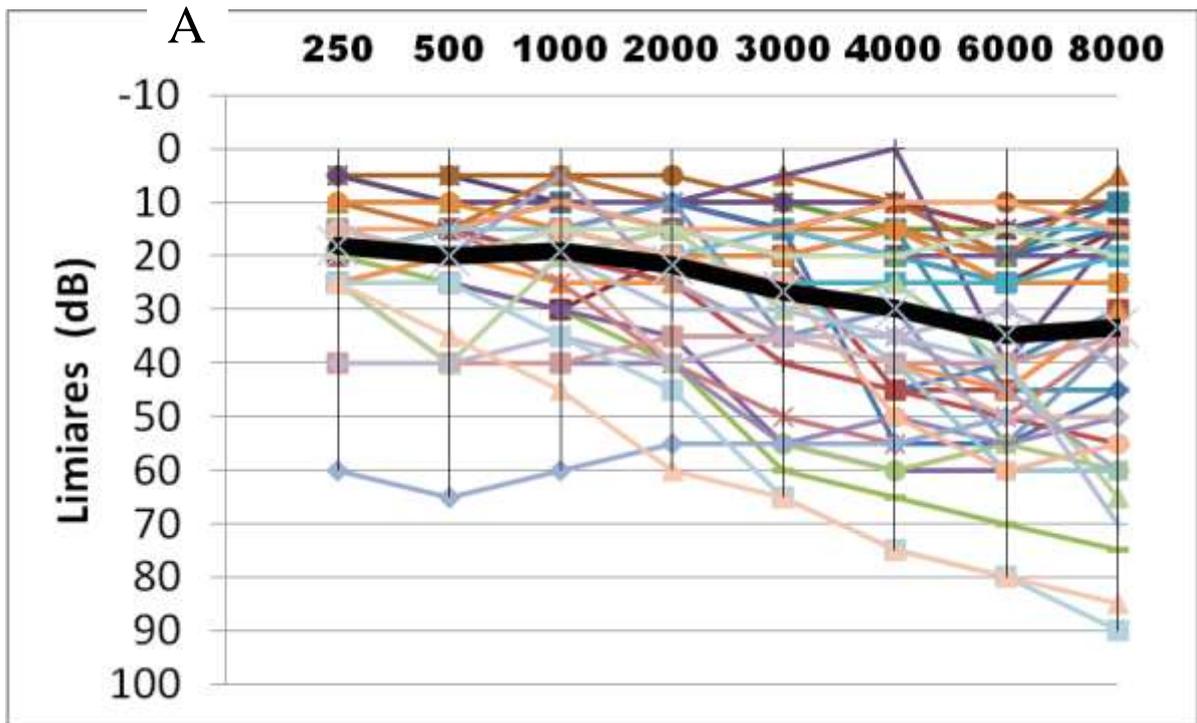
<b>Timpanometria, Reflexo Estapediano e EOAs</b>	<b>DIGH (n)*</b>	<b>Controle (n)*</b>	<b>P</b>
A	35 (48)	50 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Ad	0	0	1
As	13 (48)	0 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
C	0	0	1
B	0 (48)	0	1
Contra 500Hz	24 (48)	45 (50)	<b>&lt;0.0001</b>
Contra 1000Hz	24 (48)	46 (50)	<b>.000</b>
Contra 2000Hz	26 (48)	46 (50)	<b>.000</b>
Contra 4000Hz	20 (48)	44 (50)	<b>.000</b>
Ipsi 500Hz	26 (48)	46 (50)	<b>.000</b>
Ipsi 1000Hz	26 (48)	46 (50)	<b>.000</b>
Ipsi 2000Hz	28 (48)	44 (50)	<b>.000</b>
Ipsi 4000Hz	22 (48)	44 (50)	<b>.000</b>
EOATs	17 (48)	30 (50)	<b>.025</b>
EOAPDs	18 (36)	30 (50)	.295

(n)\* Número de orelhas avaliadas.

**Tabela 4 Audiometria do Tronco Cerebral (BERA/PEATE) em 46 orelhas do grupo DIGH e em 50 orelhas do grupo controle.**

<b>Limiares BERA</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



**ANEXO 1:****Questionário sobre doenças otológicas e histórico da saúde auditiva****Nome:****Sexo:****Idade:****Ocupação:****Queixas auditivas:**

Hipoacusia: Sim ( ) Não ( )

Audição flutuante: Sim ( ) Não ( )

Zumbido: Sim ( ) Não ( )

Plenitude auricular: Sim ( ) Não ( )

Dor de Ouvido: Sim ( ) Não ( )

Redução da tolerância auditiva (hiperacusia): Sim ( ) Não ( )

Tontura: Sim ( ) Não ( )

**História auditiva**

Infecção ( ) Trauma ( ) Drogas ototóxicas ( ) Ocupação com exposição ao ruído

( ) Ruído extra-ocupacional

Cirurgias Otológicas ( )

**Coormobidades:****Hábitos** Cigarro ( ) Etilismo ( ) :**Usa drogas:** Sim ( ) Não ( )**Exame Físico da ORL:**