**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FÁTIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA

**Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com
deficiência de IgA, imunodeficiência comum variável e
agamaglobulinemia**

**Ribeirão Preto
2020**

FÁTIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA

Versão Corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

**Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com
deficiência de IgA, imunodeficiência comum variável e
agamaglobulinemia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Pêrsio Roxo Júnior

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

De Oliveira, Fátima Teresa Lacerda Brito

Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiência de IgA, imunodeficiência comum variável e agamaglobulinemia. Fátima Teresa Brito de Oliveira / Orientador: Pêrsio Roxo Júnior. Ribeirão Preto, 2020.

126p.; 10 ll; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Programa Saúde da Criança e do Adolescente. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

1. Imunidade. 2. Perda auditiva. 3. Imunodeficiência.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: DE OLIVEIRA, Fátima Teresa Lacerda Brito

Título: Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiência de IgA, imunodeficiência comum variável e agamaglobulinemia.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do adolescente.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Pêrsio Roxo-Júnior

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Prof. Dr Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Instituição: Universidade Estadual de Campinas

Julgamento_____

Prof. Dr. Eduardo Tanaka Massuda

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Dedicatória

A Deus, pelo dom da vida, pelo perdão e pela fé.

Aos meus pais, pelo apoio, pelo caráter e pela integridade. Ensinaram-me a fé, a perseverança e o amor ao próximo.

Agradecimentos

Primeiramente, à minha família, que conduz o cerne da minha vida, como um caule e raiz forte. Incentivaram-me em toda formação e a viver com coerência.

Ao meu pai, inspiração da minha profissão, que tem seus ensinamentos podados na elegância do olhar cauteloso.

À minha mãe, de quem guardo orgulhosamente seus traços de entusiasmo e positividade. Possui a coragem galgada em Deus, com uma fé capaz de transportar montanhas. Ensinou-nos a audácia de buscar o futuro promissor com a garra de um leão, objetivando construir uma vida de caráter e estudos.

Aos meus irmãos, Carmelita Angélica e Afonso Henrique, que são meu orgulho constante e que juntos nos alegramos com a verdade, justiça e caridade.

À Dra. Andreia Ardevino de Oliveira (otorrinolaringologista) e à Pamela Papile Lunardelo da Silva (fonoaudióloga), anjos iluminados, direcionados divinamente. Sem elas esta pesquisa não seria possível. Há coisas que nunca poderão ser avaliadas, como o amor, a amizade e a caridade, e estes são o que tenho a retribuir. Pelo simples gesto de doação, delicadeza e dedicação vocês estiveram comigo idealizando e construindo esta pesquisa.

Ao Prof. Dr Pérsio Roxo Júnior e à Profa. Dra. Myriam de Lima Isaac, pela chefia e idealização, sentando comigo tantas vezes em um gesto de doação.

A todos que compõem o CEOF, que me acolheram com gratidão, fazendo-me encantar cada vez mais pela medicina e pela especialidade da otorrinolaringologia.

Às minhas amigas Raquel e Maria Isabel, minha segunda família nesta cidade adorada, dividimos a mesma casa por estes anos, compartilhando histórias de trabalho, de amigos, angústias e lazer.

Aos que indiretamente conviveram comigo nestes anos áureos Ribeirão Pretanos. Tenho tanto a agradecer pelos anos construídos nesta cidade. Fizeram-me um indivíduo melhor cientificamente e espiritualmente.

E mais ainda aos pacientes, que pela inestimada boa vontade, se deslocaram de seu domicílio para contribuir com esta pesquisa.

Epígrafe

“A qualidade do teu olho diz da
qualidade que tu haverás de enxergar.”

Padre Airton Freire

“É graça divina começar bem.
Graça maior persistir na caminhada
certa.
Mas graça das graças é não desistir
nunca.”

Dom Helder Câmara

Apoio Financeiro

Agradeço à **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Resumo

DE OLIVEIRA, F. T. L. B. **Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiência de IgA, imunodeficiência comum variável e agamaglobulinemia.** 2020. 126f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

As imunodeficiências primárias (IDP) são um conjunto de doenças com apresentações clínicas heterogêneas, nas quais os defeitos da imunidade humoral representam o grupo mais frequente. As principais manifestações clínicas são infecções de repetição de vias respiratórias. **Objetivo:** Identificar a ocorrência de alterações otorrinolaringológicas e audiológicas em pacientes com agamaglobulinemia, imunodeficiência comum variável e deficiência de IgA (seletiva e parcial). **Pacientes e Métodos:** Os pacientes foram avaliados por meio de: otoscopia, audiometria tonal e vocal, imitânciometria e registro de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) estímulo clique. **Resultados:** Foram avaliados 30 pacientes, sendo 19 do sexo masculino. Desses, quatro apresentaram alterações auditivas nos exames de audiometria e foram excluídos para a análise de PEATE. A faixa etária variou entre 10-47 anos (média 22,4 anos), sendo a maioria maiores de 15 anos. À otoscopia foram identificados dois pacientes com otite média aguda, um paciente com otite média serosa e cinco pacientes com perfuração em membrana timpânica em pelo menos uma das orelhas. Na análise de PEATE houve diferença estatística na comparação eletrofisiológica das latências absolutas de onda I -OD, onda III- OD, onda III-OE e interpicos I-III-OE entre os sexos. Para a comparação de pacientes submetidos ao tratamento com imunoglobulinas, observou-se diferença estatisticamente significativa no PEATE em latência de onda III- OE, o mesmo tendo sido observado para pacientes com agamaglobulinemia. **Conclusões:** Os achados deste estudo evidenciam a necessidade de atenção a esta população, com protocolos clínicos de avaliação otológica e audiológica de rotina. Considerando a importância do diagnóstico precoce das IDP, novos estudos para avaliação do comprometimento auditivo central e subcortical serão necessários.

Palavras-chave: Imunidade. Perda auditiva. Imunodeficiência.

Abstract

DE OLIVEIRA, F. T. L. B. **Otological and audiological findings in patients with IgA deficiency, common variable immunodeficiency and agammaglobulinemia.** 2020. 126f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

Primary immunodeficiencies (PID) are a group of diseases with heterogeneous clinical presentations, which humoral immunity defects represent the most frequent group. The main clinical manifestations are recurrent infections of the upper and lower respiratory tracts. **Objective:** Identify the occurrence of otorhinolaryngological and audiological findings in patients with agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency and IgA deficiency (selective and partial). **Patients and Methods:** Patients were evaluated by means of: otoscopy, tonal and vocal audiometry, immittance testing and recording of Auditory Brain stem response (ABR) click stimulus. **Results:** Thirty patients were evaluated, 19 male and 11 female, however, four presented auditory alterations in the audiometry exams and were excluded for the ABR analysis. The age range varied between 10-47 years (average 22.4 years), the majority being over 15 years old. Otoscopy identified two patients with acute otitis media, one patient with secretory otitis media and five patients with tympanic membrane perforation in at least one ear. In the ABR analysis there was a statistical difference in the electrophysiological comparison of the absolute latencies of wave I - RE, wave III-RE, wave III-LE and interpeaks I-III-LE between genders. Comparing patients undergoing treatment with immunoglobulins, there was a statistically significant difference in ABR in wave latency III-LE and this result has also been observed in patients with agammaglobulinemia. **Conclusions:** The findings of this study show the need for attention to this population, with clinical protocols for routine otological and audiological evaluation. Considering the importance of early diagnosis of PID, further studies to assess central and subcortical hearing impairment will be necessary.

Keywords: Immunity. Hearing loss. Immunodeficiency.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Anatomia do sistema auditivo	33
Figura 2 -	Otoscopia normal	35
Figura 3 -	Geradores neurais do potencial evocado de tronco cerebral encefálico (PEATE) e forma de onda do sinal	39
Figura 4 -	Anatomia e fisiologia do sistema auditivo central	40
Figura 5 -	Audiômetro MEDSEN Astera 2 e cabina acústica	49
Figura 6 -	Audiograma normal	50
Figura 7 -	Imitanciômetro - Aparelho MEDSEN Zodiac 901	52
Figura 8 -	Timpanograma e Reflexo acústico	53
Figura 9 -	Registro de PEATE em aparelho SMART	54
Figura 10 -	Fluxograma da seleção da casuística do estudo	58

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação do grau da perda auditiva para adultos - OMS, 2014.....	50
Tabela 2 - Classificação do grau da perda auditiva para crianças - OMS, 2014.....	51
Tabela 3 - Parâmetros de registro do PEATE por estímulo clique.....	55
Tabela 4 - Valores absolutos de latências de onda I, III, V e interpicos I-III, III-V, I-V no <i>Smart EP</i> (IHS, 2017)	55
Tabela 5 - Manifestações clínicas infecciosas e não infecciosas encontradas nos 30 pacientes até o diagnóstico da imunodeficiência	62
Tabela 6 - Estratificação da amostra por tipos de infecções respiratórias e número de infecções respiratórias por cada paciente até o diagnóstico	63
Tabela 7 - Valores descritivos de média, mediana, desvio-padrão, valores máximos e mínimos das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA	64
Tabela 8 - Comparativo das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA por sexo.	65
Tabela 9 - Correlação entre idade e as latências absolutas I, III, V e valores interpicos I-III, III-V, I-V de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA.	66
Tabela 10 - Comparação entre as latências absolutas I, III, V e valores interpicos I-III, III-V, I-V entre os tipos de imunodeficiência em 80 dBNA.	67
Tabela 11 - Comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA nos pacientes que apresentaram otites/sinusites até o diagnóstico da imunodeficiência.	68
Tabela 12 - Comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA, nos pacientes que tiveram atraso diagnóstico maior que dois anos.	69
Tabela 13 - Comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA, nos pacientes que fizeram reposição de imunoglobulina.	70

Lista de Quadros

Quadro 1 -	Diagnóstico diferencial das hipogamaglobulinemia	30
Quadro 2 -	Dez sinais de alerta para imunodeficiências primárias (IDP) (crianças menores que 10 anos)	46
Quadro 3 -	Dez sinais de alerta para imunodeficiências primárias (IDP) (adulto)	47
Quadro 4 -	Características da amostra segundo idade, faixa etária, sexo, achados otológicos e audiológicos	59
Quadro 5 -	Distribuição por sexo, idade, tipo de doença, idade de início dos sintomas, idade do diagnóstico, intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, uso atual de reposição de imunoglobulina	61

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADIP-	Ambulatório de Deficiências Imunológicas Primárias
ALX-	Agamaglobulinemia ligada ao X
BRAGID-	Grupo Brasileiro de Imunodeficiência Primária
CEOF-	Centro Especializado de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia
dB-	Decibéis
DlgA-	Deficiência de IgA total
daPa-	Medida de pressão decaPascal
ESID-	Sociedade Europeia de Imunodeficiência
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
ICON-	Consenso Internacional para Imunodeficiência Comum Variável
ICV-	Imunodeficiência Comum Variável
IDP-	Imunodeficiências primárias
IDPA-	Ambulatório de Imunodeficiências Primárias
IgA-	Imunoglobulina A
IgG-	Imunoglobulina G
IgM-	Imunoglobulina M
IUIS-	União Internacional das Sociedades de Imunologia
JCIH-	<i>Joint Committe on Infant Hearings</i>
LRF-	Limiar de reconhecimento de fala
ms-	Millessegundos
MT-	Membrana timpânica
OD-	Orelha direita
OE-	Orelha esquerda
OMA-	Otite Média aguda

OMS-	Otite média supurativa
ParclgA-	Deficiência parcia de IgA total
PEATE-	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PNM-	Pneumonia
SAME-	Serviço de Arquivos Médicos
SNC-	Sistema nervoso central
WHO-	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1. Deficiência de IgA.....	26
2.2. Imunodeficiência comum variável.....	28
2.3. Agamaglobulinemia ligada ao X	31
2.4. Sistema auditivo	32
2.4.1. Otoscopia.....	34
2.4.2. Audiometria.....	35
2.4.3. Imitanciometria.....	36
2.4.4. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico estímulo clique.....	37
2.5. Imunodeficiência e perda auditiva	41
2.6. Relevância.....	41
3. OBJETIVOS	42
3.1. Objetivo geral	43
3.2. Objetivos específicos.....	43
4. PACIENTES E MÉTODOS	44
4.1. Modelo e população do estudo	45
4.2. Materiais e métodos	46
4.2.1. Revisão de prontuário	47
4.2.2. Anamnese.....	47
4.2.3. Exame otorrinolaringológico.....	48
4.2.4. Audiometria tonal e vocal.....	48
4.2.5. Imitanciometria.....	51
4.2.6. Registro de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico estímulo clique	53
4.3. Análise estatística.....	55
5. RESULTADOS.....	57
5.1. Caracterização da amostra.....	58
6. DISCUSSÃO	71
7. CONCLUSÕES	78
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
9. ANEXO.....	87
10. APÊNDICES	91

1. *Introdução*

Os erros inatos da imunidade ou imunodeficiências primárias (IDP) são deficiências de um ou mais setores da resposta imunológica sem causa extrínseca, muitas vezes, herdadas geneticamente, resultando em maior suscetibilidade para infecções. As manifestações clínicas podem iniciar na infância ou na vida adulta (TANGYE et al., 2020; WU et al, 2016). Dentre as IDP, as mais frequentes são as deficiências predominantemente de anticorpos (BOUSFIHA et al., 2015; LATYSHEVA et al., 2016), que representam mais da metade dos casos de imunodeficiência, com incidência variando de 1:500 a 1:25.000 em toda a população (PICARD et al., 2018). Algumas dessas doenças são causadas por defeitos no desenvolvimento das células B ou por ativação anormal das células B ou produção de anticorpos (AZIZI et al., 2018).

As deficiências predominantemente de anticorpos mais comuns, segundo Genez, Baker e Maglione (2018) e Tavakol et al. (2014) incluem:

- Imunodeficiência comum variável (ICV);
- Deficiência parcial e seletiva de IgA (DIgA); (ParclgA);
- Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX);
- Síndrome de hiper-IgM (Imunoglobulina M);
- Deficiência específica de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas.

As manifestações clínicas das deficiências predominantemente de anticorpos são muito variáveis e as complicações infecciosas e não infecciosas podem ocorrer devido ao atraso no diagnóstico e inadequado manejo desses pacientes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; PICARD et al., 2015).

As infecções mais frequentes acometem as vias respiratórias superiores e inferiores, incluindo sinusites, otites médias, pneumonias (PNM) e, menos frequentemente, sepse e meningite (PICARD et al., 2015). As infecções de orelha média, nariz, faringe, adenoide e tonsilas, podem ser, frequentemente, as primeiras manifestações nesses pacientes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; TAVAKOL et al., 2014). Picard et al. (2015) observaram que otite média esteve presente em 32% dos pacientes, seguida de sinusite (15%) e mastoidite (3,6%).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado da IDP reduz os episódios anuais de otites. O tratamento adequado da ALX reduziu o número de otites médias de 3,6 para 0,7 episódios por ano. Para a ICV, a redução foi de 3,8 para 0,65 episódios por ano e para a DIgA, o decréscimo foi mais discreto, sendo de 2,2 para 1,6 infecções por ano (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

A otite media aguda é o segundo diagnóstico pediátrico mais comum nos serviços de emergência, seguida de outras infecções do trato respiratório superior (DANISHYAR; ASHURST, 2017; GRAYDON et al., 2017). Mais de 80% de crianças imunocompetentes menores de três anos, poderão desenvolver otite média aguda (OMA) e até 40% poderão desenvolver seis ou mais recorrências antes dos sete anos (VERGISON et al., 2010; ZERNOTTI et al., 2017).

Estimativas da *World Health Organization* (WHO) sugerem que 65 a 330 milhões de indivíduos em todo o mundo que desenvolvem otite média crônica supurativa (OMS), 60% serão acometidos de deficiência auditiva (VERGISON, 2010). Esses dados sugerem que as complicações otológicas e os diferentes tipos de perda auditiva (condutiva, sensorineural ou mista), associados com infecções das mucosas das vias respiratórias superiores, podem ser um achado relativamente comum (PICARD et al., 2015).

A literatura atual apresenta poucos estudos abordando a temática da alteração auditiva nessa população. Considerando-se o número aumentado de infecções de repetição em vias respiratórias neste grupo de pacientes, a ocorrência de complicações relacionadas às doenças da rinofaringe, adenoide e orelha média, bem como a ocorrência de alterações relacionadas à audição, optou-se por se avaliarem pacientes portadores de DIgA (seletiva e parcial), ICV e ALX, por serem doenças frequentes no Ambulatório de Imunodeficiências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

2. Revisão de Literatura

A catalogação das IDP foi iniciada a partir de 1970 sob orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e vinte anos após, a União Internacional das Sociedades de Imunologia (IUIS) assumiu esta função (PICARD et al., 2018).

Em 2017, o Comitê de Especialistas em Imunodeficiência Primária da IUIS, sugeriu uma mudança na nomenclatura do grupo de “Imunodeficiências primárias” para “Erros Inatos da Imunidade”, abrangendo o reconhecimento das doenças com desregulação imune, susceptibilidade à infecção, autoinflamatórias e interferonopatias (PICARD et al., 2018).

A classificação atualizada dos Erros inatos da imunidade/Imunodeficiências primárias descreveu as principais características clínicas e laboratoriais de 416 erros inatos e 64 defeitos genéticos (TANGYE et al., 2020). A categorização foi realizada conforme o principal e mais pronunciado defeito:

1. Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral;
2. Imunodeficiências combinadas com características sindrômicas ou associadas;
3. Deficiências predominantemente de anticorpos;
4. Doenças de imunodesregulação;
5. Defeitos congênitos do número e função dos fagócitos;
6. Defeitos intrínsecos da imunidade inata;
7. Doenças autoinflamatórias;
8. Deficiências do complemento;
9. Defeitos de falha da medula óssea;
10. Fenocópias dos erros inatos da Imunidade.

2.1 Deficiência de IgA (DIgA)

A DIgA é a mais frequente das IDP (YAZDANI et al., 2017). A IgA é a imunoglobulina mais abundante nas secreções do trato respiratório e gastrointestinal (DE OLIVEIRA-SERRA, 2017). É definida como absoluta/seletiva ou parcial quando o nível sérico de IgA é <7 mg/dL, ou valores séricos maiores que 7mg/dL, porém inferiores a dois desvios-padrão para a idade em crianças acima de quatro anos,

respectivamente. Compreende um grupo heterogêneo de apresentações que engloba diferentes fenótipos clínicos, desde assintomáticos, diagnosticados, em sua maioria, em triagem laboratorial aleatória, até aqueles com variáveis graus de infecções leves de repetição sinopulmonares, gastrointestinais, alergias e autoimunidade (BALEVA et al., 2016; YAZDANI et al., 2017). Poucos dados estão disponíveis sobre a deficiência seletiva parcial de IgA, pois provavelmente a maioria das crianças com dosagem baixa de IgA sérica é raramente encaminhada para acompanhamento especializado. A DlgA pode estar associada a outras imunodeficiências e também progredir para ICV (BALEVA et al., 2016). É caracterizada por um defeito na diferenciação final dos linfócitos levando à diminuição da IgA sérica e secreção em mucosa (BALEVA et al., 2016). A incidência mundial varia dependendo da origem étnica (BALEVA et al., 2016):

- 1:651 no Irã;
- 1:143 na Península Árábica;
- 1:163 na Espanha;
- 1:252 na Nigéria;
- 1:875 na Inglaterra;
- 1:965 no Brasil.

Devido ao grande número de pacientes oligosintomáticos, estima-se que a prevalência possa ser ainda maior (BALEVA et al., 2016). Em países com altas taxas de casamento consanguíneo, a probabilidade de múltiplos casos em uma família é maior (YAZDANI et al., 2017). Fatores associados com a prevalência de DlgA incluem a história familiar e o país de origem (BALEVA et al., 2016).

Os critérios diagnósticos para DlgA, segundo a nova classificação do ESID (Sociedade Europeia de Imunodeficiência) incluem:

1. História de susceptibilidade às infecções e/ou manifestações autoimunes e/ou história familiar positiva;
2. Idade superior a quatro anos; gênero feminino ou masculino;
3. Níveis séricos de IgA menores que 7mg/dL ou 2 desvios padrão abaixo para a idade; níveis séricos normais de IgM e IgG (medidos pelo menos duas vezes com intervalo mínimo de três semanas);

4. Resposta vacinal normal.

As infecções sinopulmonares recorrentes são as mais comuns (BOUSFIHA et al., 2015). A maioria é causada por bactérias extracelulares (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). A probabilidade de que essas infecções ocorram é maior em indivíduos que têm associação com deficiência das subclasses de IgG, especialmente IgG2 e IgG3. Como a DIgA pode estar associada a danos do trato respiratório superior e inferior, o seguimento periódico e a avaliação de alterações pulmonares é essencial nesses pacientes (BALEVA et al., 2016). A DIgA também está associada ao aumento na frequência de várias condições autoimunes, incluindo anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica juvenil e artrite reumatoide (ESKI et al., 2017).

2.2 Imunodeficiência comum variável (ICV)

A ICV se refere a um grupo de deficiências de anticorpos sem classificação genética ou fenotípica específica (BOUSFIHA et al., 2015). Engloba um grupo de doenças caracterizadas por hipogamaglobulinemia. É a imunodeficiência sintomática mais frequentemente diagnosticada na idade adulta (ABBOTT; GELFAND, 2015).

Há uma grande limitação geográfica e de base de dados, dificultando a determinação exata da incidência/prevalência (NONAS, 2015). Nos países europeus, estima-se de 0,07 a 0,98 pacientes por 100.000 habitantes (ABBOTT ; GELFAND, 2015). No Japão, a incidência é de aproximadamente 0,25:100.000. A prevalência estimada na população geral varia de 1:100.000 a 1:10.000 (ABBOTT; GELFAND, 2015).

De acordo com o Consenso Internacional para Imunodeficiência Comum Variável (ICON), são critérios para ICV (BONILLA et al., 2016):

1. Manifestações clínicas de infecções de repetição, autoimunidade, linfoproliferação ou pacientes assintomáticos com história familiar positiva que preencham os critérios 2 a 5, a seguir:
2. Hipogamaglobulinemia: redução dos níveis séricos de IgG (medidos pelo menos duas vezes com intervalo mínimo de três semanas);

3. Níveis séricos de IgA ou IgM podem estar baixos (preferencialmente IgA);
4. Deficiência demonstrável de resposta a pelo menos um tipo de antígeno (T-dependente ou T-independente);
5. Outras causas de hipogamaglobulinemia devem ser descartadas, conforme Quadro 1;
6. Estudos genéticos para investigar formas monogênicas de ICV ou para polimorfismos modificadores da doença não são usualmente necessários para o diagnóstico e seguimento na maioria dos pacientes; especialmente daqueles com apenas infecções, sem imunodesregulação única, autoimunidade, malignidade ou outras complicações.

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial das hipogamaglobulinemia**Induzido por drogas**

- Agentes antimaláricos
- Captopril
- Carbamazepinas
- Glicocorticoides
- Fenclofenaco
- Sais de ouro
- Derivados da penicilina
- Fenitoína
- Carbamazepina
- Sulfassalazina
- Anti-CD 20 (rituximab)

Defeitos genéticos ou outros defeitos

- Ataxia telangiectasia
- Formas autossômicas-recessivas de SCID e outras formas de Imunodeficiência combinada
- Síndrome de hiper-IgM
- Deficiência de transcobalamina II e hipogamaglobulinemia
- Agamaglobulinemia ligada ao X
- Desordens linfoproliferativas ligadas ao X (Associado ao EBV)
- SCID ligada ao X
- Algumas desordens metabólicas

Anomalias cromossômicas

- Síndrome cromossomo 18q
- Monossomia 22
- Trissomia 8
- Trissomia 21

Doenças Infeciosas

- HIV
- Infecção congênita por rubéola
- Infecção congênita por citomegalovírus
- Infecção congênita por *Toxoplasma gondii*
- EBV

Malignidade

- Leucemia linfocítica crônica
- Imunodeficiência com linfoma
- Linfoma não-hodgkin
- Gamopatias monoclonais (Mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Wandenstrom)

Outras desordens sistêmicas

- Imunodeficiência causada pela baixa secundária de imunoglobulinas (nefropatias, queimaduras graves, lingangiectasias, enteropatias perdedoras de proteína)
- SCID - Imunodeficiência combinada grave
- EBV – *Epstein Baar vírus*

Fonte: (BONILLA et al., 2016).

Como o diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia é bastante amplo em crianças pequenas, o ICON recomenda considerar pacientes com idade acima de quatro anos.

A concentração sérica de IgM é normal em quase metade dos pacientes. Anormalidades no número ou função de células T são comuns. A maioria dos pacientes tem número normal de células B; no entanto alguns apresentam células B reduzidas ou ausentes (ABBOTT; GELFAND, 2015). O início das manifestações clínicas e as alterações laboratoriais não necessariamente coincidem e podem ocorrer em qualquer idade, desde a infância até a idade adulta (NONAS, 2015).

A susceptibilidade de infecções para germes encapsulados e bactérias extracelulares ocorre com manifestações clínicas principalmente do trato respiratório (NONAS, 2015). O fenótipo é muito amplo, variando de infecções bacterianas leves a condições graves, semelhante à imunodeficiência combinada grave (BONILLA et al., 2016). As otites médias e rinossinusites encontram-se frequentemente entre as infecções recorrentes do trato respiratório superior (ABBOTT; GELFAND, 2015).

Os defeitos imunológicos primários comumente levam a manifestações autoimunes, que podem ser primeira manifestação de imunodeficiência e afetam 20% dos pacientes com ICV. A patogênese da autoimunidade ainda não é clara.

O tratamento padrão-ouro para os pacientes com ICV é a terapia de reposição com gamaglobulina, que pode ser realizada por via endovenosa (mensalmente) ou subcutânea (semanalmente). Esta modalidade de tratamento é responsável pela redução do número e da gravidade das infecções, bem como de hospitalizações devido às infecções. Não há consenso quanto à profilaxia com antibióticos para otite média e rinossinusite crônica ou recorrente, apesar de muitos especialistas tratarem com ampla experiência (NONAS, 2015; SORENSEN; EDGAR, 2019).

2.3 Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX)

A ALX é uma imunodeficiência predominantemente de anticorpos, cujo defeito genético compromete a maturação dos linfócitos B, resultando na ausência dessas células no sangue periférico e hipogamaglobulinemia profunda (ABBAS; LICHTMAN;

PILLAI, 2019; GIORGETTI et al., 2016). É causada por mutação recessiva no gene *BTK*, localizado no cromossoma X. Sendo a mãe portadora do gene, há probabilidade de ocorrência da doença em 50% dos filhos do sexo masculino (GIORGETTI et al., 2016). A taxa de ocorrência é de aproximadamente 1 em 200.000 nascidos vivos e uma frequência de 1 em 100.000. Acomete pacientes do sexo masculino e não apresenta predisposição étnica (PICARD et al., 2015; SINGH et al., 2016). Habitualmente os níveis séricos de IgG são inferiores a 200 mg/dL, os de IgM e IgA são, geralmente, menores que 20 mg/dL, a produção de anticorpos específicos às vacinas é insuficiente e os valores de linfócitos B maduros (CD19+ ou CD20+) no sangue periférico são menores que 2% (SINGH et al., 2016).

A maioria dos pacientes com ALX podem desenvolver infecções respiratórias recorrentes (otites, sinusites e pneumonias), com início nos dois primeiros anos de vida (SINGH et al., 2016). Os organismos mais comuns são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus da hepatite e infecções por enterovírus do sistema nervoso central (SNC) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; GIORGETTI et al., 2016; SINGH et al., 2016). Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam uma infecção grave, muitas vezes com neutropenia. A infecção do trato gastrointestinal é muito frequente nesses pacientes (SINGH et al., 2016). Da mesma forma que para ICV, o tratamento padrão-ouro na ALX é a terapia de reposição de gamaglobulina a partir do diagnóstico. A redução da morbidade e mortalidade e a melhora da qualidade de vida estão relacionadas com o diagnóstico precoce e tratamento imediato.

2.4 Sistema auditivo

A orelha externa inclui o pavilhão auricular e o canal auditivo externo que captura, amplifica e transmite o som para a membrana timpânica (MT). Através da MT, a onda sonora se propaga por meio dos ossículos (martelo, bigorna e estribo) na orelha média até a janela oval (PAUL; WHITELOW, 2010). Os três ossículos da orelha média agem como amplificadores das vibrações da onda sonora. Dessa forma, a onda sonora inicial, transmitida pelo ar é transformada em uma vibração mecânica, amplificada e repassada para os líquidos, endolinfa e perilinfa, no ouvido

interno através do estribo. O sistema periférico, portanto, atua como amplificador de som, melhorando a intensidade do sinal em até 20 decibéis (dB) e também a percepção de sons fracos. O ouvido interno (cóclea) funciona como um conversor de ondas sonoras transmitidas por líquidos a sinais elétricos que ativam as fibras nervosas no oitavo nervo craniano (nervo auditivo) (SKAGERSTRAND et al., 2018). A anatomia do sistema auditivo é esquematizada na Figura 1.

Figura 1 - Anatomia do sistema auditivo.

Fonte: (D'AMATO, 2017).

A integridade de todo o sistema, da captação do sinal acústico na orelha externa à transformação deste estímulo em elétrico no ouvido interno e à codificação dos impulsos nervosos no córtex influencia diretamente no desenvolvimento da linguagem, tornando possível o contato com o mundo (ALVARES Jr et al., 2017; DESSEN; BRITO, 2009). Para uma pessoa ter audição normal é necessário que todas as estruturas do sistema auditivo desde a orelha externa até o córtex auditivo estejam íntegras e em funcionamento adequado (MUNHOZ et al., 2003).

Os testes básicos para a avaliação auditiva são: audiometria tonal e vocal, medidas de imitância acústica e pesquisa do reflexo do estapédio (GANANÇA et al., 2005). A integridade das vias auditivas, desde a sua porção periférica até o córtex auditivo, pode ser avaliada por: testes de audiometria de altas frequências, otoemissões acústicas, eletrococleografia, respostas auditivas de tronco encefálico, respostas auditivas de média latência, respostas auditivas de longa latência exógena e endógena (GANANÇA et al, 2005; KAPPEL; MORENO; BUSS, 2011).

2.4.1 Otoscopia

A otoscopia é um recurso semiológico importante para a avaliação da orelha. A MT possui forma de disco, semitransparente, branco acinzentado, e separa a orelha externa da orelha média (Figura 2). Apresenta uma depressão central (umbigo), que corresponde ao cabo do martelo, com a presença do triângulo luminoso, e é composta por duas porções: uma maior e inferior chamada parte tensa e outra menor e superior chamada parte flácida, separada pelos ligamentos tímpano-maleolares (ENDO; CURI, 1998). A presença de cerúmen pode impedir a realização de alguns testes e comprometer os achados. A MT patológica pode apresentar retração parcial ou total, espessamento, alteração na coloração e perfuração em vários graus. Se há obstrução tubária sem a presença de líquido, a MT fica retraída, mas mantém, em geral, a transparência, indicando ausência de efusão na orelha média (ENDO; CURI, 1998).

Figura 2 - Otoscopia normal.

Fonte: (TALLER DE OTOSCOPIA, s/d).

2.4.2 Audiometria

A audiometria é a pesquisa dos limiares mínimos de audição percebidos pelo indivíduo (FUKUDA, 2003). É um exame subjetivo da audição (depende da resposta do paciente), com a finalidade de mensurar a intensidade mínima audível. O equipamento utilizado é chamado de audiômetro. Para realizar a avaliação, o paciente fica dentro de uma sala, ou cabina, acusticamente isolada. A técnica consiste na audiometria tonal e audiometria vocal.

A audiometria tonal avalia a resposta do paciente a tons puros por via aérea (por meio de fones) e por via óssea (por meio de vibradores), emitidos em diversas frequências (ZABONI; IORIO, 2009). Esta técnica permite a avaliação condutiva (estruturas do ouvido externo e médio) e sensorial (ouvido interno e 8º nervo craniano), separadamente para cada ouvido (FUKUDA, 2003). A audiometria vocal tem como objetivo avaliar a habilidade de perceber e reconhecer os sons da fala (MUNHOZ et al., 2003).

A avaliação audiológica básica geralmente inclui:

1. Limiar de Reconhecimento de Fala ou Speech Reception Threshold;
2. Limiar de Detecção de Fala ou Speech Detection Threshold;

3. Índice Percentual de Reconhecimento da Fala ou índice percentual de discriminação.

2.4.3 Imitanciometria

A Imitanciometria é um exame realizado por meio do aparelho Imitanciômetro, com a função de avaliar a integridade do sistema tímpano-ossicular e da via do reflexo do estapédio em resposta a graduais variações de pressão no meato acústico externo (SILVEIRA, 2017). O aparelho registra os movimentos do sistema tímpano-ossicular em resposta a incrementos de pressão positiva e negativa, traçando uma curva denominada timpanométrica, que traduz o grau de resistência do sistema a esses deslocamentos. A curva é disposta em um gráfico cujo eixo horizontal corresponde aos diferentes níveis pressóricos, expressos em decaPascals (daPa). O eixo vertical corresponde à compliância do sistema tímpano-ossicular, expressa em ml (ml) mobilidade (GANANÇA et al., 2005; KAPPEL; MORENO; BUSS, 2011). Possui dois componentes recíprocos: a impedanciometria e a admitanciometria. A admitanciometria é a medida do fluxo de energia através da orelha média, e a impedância é a aferição da resistência a esse fluxo. Essas medidas são utilizadas clinicamente desde 1970 para avaliar a função da orelha média e da tuba auditiva, quando não há perfuração do tímpano. O sistema de pressão promove variação de ar no meato acústico externo, gerando diferentes graus de compressão da MT com mudança em seu estado de mobilidade (GANANÇA et al., 2005; KAPPEL; MORENO; BUSS, 2011).

Cada forma de curva estaria associada às diferentes condições da orelha média. A classificação das curvas de Jerger (1970), em A, B e C, amplamente empregada, está baseada em dois pontos: altura do pico e a linha horizontal. A curva B seria uma curva que não tem pico (achatada) e está associada à presença de efusão na orelha média (ENDO; CURI, 1998). Os valores de pressão devem estar entre -100 e +100 daPa e volume entre 0,3 e 1,5 ml para serem julgados como normais (SILVEIRA, 2017).

A pesquisa de reflexo acústico é realizada a partir de estímulo para tom de forte intensidade, de forma que possibilite a contração dos músculos da orelha

média, principalmente o estapédio (MUNHOZ et al., 2003; TEIXEIRA et al., 2013). Permite o diagnóstico diferencial de perdas auditivas, fornece informações sobre a integridade do tronco encefálico e possibilita uma estimativa objetiva do grau de perda auditiva, porque esse reflexo é acionado com sons 70 a 90 dB acima do limiar tonal. O exame deve ser realizado como complemento à audiometria (GANANÇA et al., 2005; KAPPEL; MORENO; BUSS, 2011).

2.4.4 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico estímulo clique

A resposta auditiva de tronco encefálico avalia os potenciais elétricos gerados no nervo auditivo e nas estações neuronais da via auditiva no tronco encefálico. Por meio de eletrodos colocados na superfície do couro cabeludo e nos lóbulos das orelhas permite medir o tempo decorrido entre o estímulo e a resposta (latência) do nervo auditivo até estruturas cerebrais: complexo olivar, lemnisco lateral, colículo inferior (GANANÇA et al., 2005).

Os potenciais evocados auditivos são reconhecidos de acordo com quatro classificações: dependente da fonte geradora (resposta pode ser oriunda do potencial coclear e nervo auditivo ou do potencial de tronco encefálico ou dos potenciais subcorticais e corticais); dependente da posição dos eletrodos e da fonte geradora (potencial de campo próximo ou campo distante); baseado no padrão do estímulo gerador (potencial exógeno, que depende de um estímulo externo, ou endógeno, que depende de uma demanda interna durante o exame, por exemplo, da atenção ao som); de acordo com a latência (potenciais de curta, média e longa latência) (SILVEIRA, 2017). Consideram-se potenciais de curta latência os captados entre zero e 10 milissegundos (ms); de média latência, entre 10 e 60 ms; de longa latência de 80 a 600 ms (ALVARES Jr et al., 2017; GONÇALVES, 2009; SILVEIRA, 2017). Esses testes têm importância no contexto na quantificação do limiar de detecção do sinal acústico e a inferência sobre a integridade neurofisiológica dos componentes neurais das vias auditivas (GANANÇA et al., 2005; MATAS et al., 2005; SILVEIRA, 2017).

O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) ou *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) é considerado um potencial de curta latência.

As ondas obtidas como resposta podem ser observadas nos primeiros 10 ms após a apresentação do estímulo acústico. As ondas obtidas como resposta são rotuladas sequencialmente com algarismos romanos (SILVEIRA, 2017) e representam as estruturas da via auditiva com os seguintes locais geradores: onda I - porção distal do nervo coclear, onda II - porção proximal do nervo coclear, onda III - gerada no núcleo coclear, onda IV: complexo olivar superior; onda V: lado lemnisco; onda VI: colículo inferior; onda VII: corpo geniculado medial (Figuras 3 e 4) (FERNANDES et al., 2013). Assim, a onda I representa a resposta da periferia auditiva (até o oitavo nervo), enquanto a onda V representa, tanto a periférica quanto a central (tronco cerebral). A diferença na latência entre as ondas I e V (o intervalo I-V) é conceituada como o tempo de transmissão do tronco cerebral, representando mudanças puramente centrais (ANIAS; LIMA; KOS, 2004; BURKARD; SIMS, 2001).

Tanto a comparação das latências absolutas das ondas I, III e V como a análise dos valores dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V e da diferença interaural da latência absoluta da onda V são dados de extrema relevância para o diagnóstico da condução neural. Para a pesquisa da condução neural ou integridade de via auditiva, utiliza-se a apresentação monoaural do estímulo clique na intensidade de 80 dBNA para a captação do registro das ondas e para sua análise (MATAS et al, 2005).

A principal aplicação clínica do PEATE é o diagnóstico diferencial entre alterações cocleares e retrococleares (FERNANDES et al., 2013). A otite média é um tipo de doença que causa perda auditiva do tipo condutiva e as alterações que ocorrem no registro de PEATE são o aumento do valor de latências das ondas I, III e V com interpicos normais I-III, III-V e I-V (MATAS et al., 2005).

Para aumentar a sensibilidade do teste, consideraram-se apenas dois desvios padrões. A diferença interaural de latência absoluta entre as ondas V deve ser igual ou menor que 0,20 ms para se considerar como normal a integridade funcional entre nervo auditivo e via auditiva do tronco encefálico (SILVEIRA, 2017).

Figura 3 - Geradores neurais do potencial evocado de tronco cerebral encefálico (PEATE) e forma de onda do sinal elétrico.

Fonte: (TAVARES, 2011)

Figura 4 - Anatomia e fisiologia do sistema auditivo central

Fonte: (NETTER, 2008).

2.5 Imunodeficiência e perda auditiva

A perda auditiva é o déficit sensorial mais comum e resulta na restrição das habilidades de se comunicar pela linguagem falada (GODINHO; KEOGH; EAVEY, 2003). A classificação audiológica do tipo de perda auditiva, segundo Silman e Silverman (1997), permite o topodiagnóstico da alteração, sendo:

- Perda auditiva condutiva - acomete estruturas até orelha média;
- Perda auditiva sensorioneural - acomete células ciliadas na cóclea;
- Perda auditiva mista - combinação da perda condutiva e sensorioneural.

Estima-se que aproximadamente 31 em cada 10.000 pessoas com diferentes tipos de otite média apresentam perda auditiva prejudicial >25 dBNA. Mesmo em casos não complicados, vários estudos têm mostrado que a otite média pode levar a sequelas, incluindo perda auditiva, zumbido e sintomas vestibulares (KASEMODEL et al., 2019). Sabe-se que a OMA leva à perda auditiva condutiva na fase aguda da doença. No entanto, estudos recentes também demonstram graus variados de perda auditiva sensorioneural, especialmente em altas frequências (2 a 8 kHz) em pacientes com histórico de OMA aguda ou recorrente (CORDEIRO et al., 2018).

A opsonização realizada por anticorpos para a eliminação de patógenos bacterianos encapsulados tem papel fundamental na depleção das infecções, uma vez que as toxinas bacteriológicas em orelha média podem afetar a cóclea (TAVAKOL et al., 2014). As infecções de repetição que acometem o grupo de pacientes com imunodeficiências, podem aumentar o risco de alterações auditivas e complicações futuras se não acompanhados regularmente.

2.6 Relevância

Pacientes portadores de IDP com infecções de repetição de vias respiratórias, especialmente otites de repetição, podem apresentar sequelas auditivas. O risco de infecções graves e o pequeno número de estudos que avaliaram a presença de sequelas auditivas neste grupo de pacientes justifica a realização deste estudo.

3. *Objetivos*

3.1 Objetivo geral

Identificar a ocorrência de alterações otorrinolaringológicas e audiológicas em pacientes com DIgA (seletiva e parcial), ICV e ALX.

3.2 Objetivos específicos

1. Comparar os achados obtidos no PEATE estímulo clique entre os sexos (masculino e feminino);
2. Correlacionar os achados obtidos no PEATE estímulo clique com as idades dos pacientes com DIgA (Seletiva e Parcial), ICV e ALX;
3. Comparar os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o tipo de imunodeficiência;
4. Comparar os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o número de otites/sinusites observados até o diagnóstico da imunodeficiência;
5. Comparar os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o atraso no diagnóstico por mais de dois anos;
6. Comparar os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o tratamento com reposição de imunoglobulina.

4. *Pacientes e Métodos*

4.1 Modelo e população do estudo

Estudo observacional, prospectivo, transversal e analítico. Foram convidados para participar do estudo os pacientes com diagnósticos confirmados de DIgA (seletiva e parcial), ICV e ALX, em seguimento regular na Divisão de Imunologia e Alergia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria e na Divisão de Alergia e Imunologia do Departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP. O período de recrutamento dos pacientes ocorreu entre 01 de janeiro de 2016 e 31 de janeiro de 2018. Os exames foram realizados no Centro Especializado de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia do HCFMRP-USP (CEOF-HCFMRP-USP).

Os critérios de inclusão foram: pacientes que preenchiam os critérios de definição de acordo com o ESID/ICON (BONILLA et al., 2016) para as doenças DIgA (seletiva e parcial), ICV e ALX.

Os critérios de exclusão/não inclusão foram:

- 1) Crianças com indicadores de risco para perda auditiva, segundo os critérios do *Joint Committe on Infant Hearings* (JCIH, 2007):
 - História familiar de perda auditiva permanente na infância.
 - Permanência em UTI neonatal por mais de cinco dias, ou presença de: ventilação mecânica, exposição a drogas otológicas e hiperbilirrubinemia que necessitasse de exsanguíneo transfusão.
 - Infecções congênitas como: citomegalovírus, herpes, rubéola, sífilis e toxoplasmose.
 - Anomalias craniofaciais, incluindo alterações no canal auditivo, marcas auriculares, *pits* de orelha.
 - Achados físicos tais como alterações de pigmento, de anexos, osteomusculares associados a alguma síndrome relacionada com deficiência auditiva sensorineural ou perda auditiva condutiva permanente.

2) Pacientes que se recusaram a participar da pesquisa devido a indisponibilidade de deslocamento entre as cidades para a realização dos exames.

3) Estado de saúde no momento do exame livre de processos febris, infecções de vias aéreas ativas ou otites em geral.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP (Processo HCRP 4733/2017) (Anexo A). Os participantes maiores de 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e o Termo de Assentimento (Apêndice B) foi assinado pelo responsável dos pacientes menores de 18 anos. Todos foram devidamente esclarecidos quanto aos objetivos e procedimentos do estudo.

4.2 Materiais e métodos

A revisão do prontuário do paciente foi realizada exclusivamente no Serviço de Arquivos Médicos (SAME), localizado nas dependências físicas do próprio hospital. Foram consideradas sintomatologias infecciosas aquelas reportadas no prontuário e enquadradas nos critérios de sinais de alerta para IDP para crianças e adultos, propostos pelo Grupo Brasileiro de IDP (BRAGID, 2016) (Quadros 2 e 3).

Quadro 2 - Dez sinais de alerta para imunodeficiências primárias (IDP) (crianças menores que 10 anos)

1. Duas ou mais pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais novas otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Fonte: (BRAGID, 2016).

Quadro 3 - Dez sinais de alerta para imunodeficiências primárias (IDP) (adulto)

1. Duas ou mais novas otites no período de um ano
2. Duas ou mais novas sinusites no período de um ano na ausência de alergia
3. Uma pneumonia por ano por mais que um ano
4. Diarreia crônica com perda de peso
5. Infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas, condiloma)
6. Uso de antibiótico intravenoso de repetição para tratar infecção
7. Abscessos profundos de repetição na pele ou órgãos internos
8. Monilíase persistente ou infecção fúngica na pele ou qualquer lugar
9. Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ou atípica
10. História familiar de imunodeficiência

Fonte: (BRAGID, 2016).

4.2.1 Revisão de prontuários

Para obtenção de informações referentes à caracterização dos pacientes (sexo, idade), sintomatologia (idade de início de sintomas infecciosos, infecções antes e após reposição de imunoglobulina) e idade do diagnóstico. O atraso de diagnóstico foi definido como o período decorrido entre o início dos primeiros sintomas e o diagnóstico.

As sintomatologias que levaram ao diagnóstico de imunodeficiência foram computadas, com ênfase na presença de infecção do trato respiratório. Foram consideradas todas as infecções registradas em prontuário, cujo diagnóstico e tratamento foram realizados nas unidades de saúde do município de origem ou ambulatorios do HCFMRP-USP. As infecções consideradas foram: OMA, OMS, rinossinusites agudas, PNM e faringoamigdalites tratadas com antimicrobiano. Para aqueles pacientes que fizeram reposição de imunoglobulina, foi observado o número de infecções ocorridas no período de um ano após o início de tratamento.

4.2.2 Anamnese

Questionamentos sobre a acuidade auditiva, necessidade de aumento da intensidade do som da voz para atividades de comunicação, no domicílio para

diálogo ou ouvir televisão, e para ambientes abertos ao desenvolver atividades sociais e de lazer.

4.2.3 Exame otorrinolaringológico

Iniciou-se com a inspeção do meato acústico externo, com o uso de otoscópio simples MD Standart Mark II; verificando-se a presença de debris como, por exemplo, cerúmen, os quais foram removidos quando presentes; aspectos da MT segundo os critérios de Bluestone e Klein (1990) para descrição de posição, cor e translucidez da MT. Os pacientes que apresentaram debris e/ou alterações morfológicas na MT foram, ainda, submetidos a exame otomicroscópico para melhor avaliação. Foram obtidas imagens com endoscópio Olympus GIF-2T160 dos pacientes com achados anormais de MT em colaboração com a equipe de otorrinolaringologia.

4.2.4 Audiometria tonal e vocal

O equipamento utilizado para exames foi o audiômetro MEDSEN - Astera 2 (Figura 5), com dois canais, fone tipo HDA 300, vibrador RADIOLAR, quando indicada avaliação de via óssea, microfone MICROMO para o examinador, calibrado segundo os padrões ANSI 3.6/ISO 389 (JIANG, 1998). Foram realizadas as audiometrias tonal e vocal (Figura 6).

A via aérea foi testada nas frequências de 250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz e a via óssea nas frequências de 0,5 Hz a 4 kHz, quando os limiares de via aérea foram maiores do que 25 dB para adultos e 15 dB para menores de 15 anos. A detecção de estímulo sonoro foi obtida pelo pressionamento de dispositivo que permite ao avaliador certificar que o paciente estava escutando.

As audiometrias foram classificadas, conforme o grau de perda auditiva segundo a WHO (2014). Considerando a classificação de adultos para maiores de 15 anos e a de criança para menores de 15 anos (Tabelas 1 e 2).

A determinação do limiar de reconhecimento de fala (LRF) foi realizada com técnica descendente/ascendente. O exame é realizado solicitando-se que o paciente

repete palavras monossilábicas e trissilábicas apresentadas a um volume adequado, para cada ouvido separadamente; o teste utiliza palavras e sentenças no lugar de tons isolados. Trata-se de um exame indicado para avaliar a sensibilidade (limiar: nível a partir do qual o paciente consegue repetir corretamente 50% das palavras ou frases enunciadas, ou responder a três perguntas consecutivas), ou compreensão (inteligibilidade: por convenção, a porcentagem de palavras ou sentenças que um paciente consegue repetir quando ditas acima do limiar de audição já medido), a capacidade de compreensão da voz humana. Um escore denominado escore de discriminação é obtido para cada ouvido e é considerado anormal se inferior a 90%.

Figura 5 - Audiômetro MEDSEN Astera 2 e cabina acústica.

Figura 6 - Audiograma normal

Tabela 1 - Classificação do grau da perda auditiva para adultos

Graus de Perda auditiva	Média entre as frequências de 500, 1K, 2K, 4kHz	Desempenho
	Adulto	
Audição Normal	0-25 dB	Nenhuma ou pequena dificuldade; capaz de ouvir cochichos
Leve	26-40 dB	Capaz de ouvir e repetir palavras em volume normal a um metro de distância
Moderado	41-60 dB	Capaz de ouvir e repetir palavras em volume elevado a um metro de distância
Severo	61-80 dB	Capaz de ouvir palavra em voz gritada próximo a melhor orelha
Profundo	>81 dB	Incapaz de ouvir e entender mesmo em voz gritada na melhor orelha

Fonte: (WHO, 2014)

Tabela 2 - Classificação do grau da perda auditiva para crianças

Graus de Perda auditiva	Média entre as frequências de 500, 1K, 2K, 4kHz	Desempenho
	Criança	
Audição Normal	0-15 dB	Nenhuma ou pequena dificuldade; capaz de ouvir cochichos
Leve	16-30 dB	Capaz de ouvir e repetir palavras em volume normal a um metro de distância
Moderado	31-60 dB	Capaz de ouvir e repetir palavras em volume elevado a um metro de distância
Severo	61-80 dB	Capaz de ouvir palavra em voz gritada próximo a melhor orelha
Profundo	>81 dB	Incapaz de ouvir e entender mesmo em voz gritada na melhor orelha

Fonte: (WHO, 2014)

4.2.5 Imitanciometria

Foi utilizado o aparelho MEDSEN - Zodiac 901 (CLASSIC), com os parâmetros: pressão de +200 daPa a -300 daPa, velocidade de 50 daPa/s, tom de 220 Hz (Figura 7) e as curvas timpanométricas (Figura 8) classificadas segundo Jerger (1970). A orelha inicialmente testada foi escolhida aleatoriamente. Foi utilizada sonda de silicone tipo Probetips e fones do tipo TDH39. Os pacientes com curva B tiveram exame remarcado.

Figura 7 - Imitanciômetro - Aparelho MEDSEN Zodiac 901.

Figura 8 - Timpanograma e reflexo acústico.

4.2.6 Registro de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico estímulo clique

Foi utilizado o equipamento *SMART EP (Intelligent Hearing System-ISH)*, em uma sala acusticamente isolada e eletricamente protegida. A captação da atividade elétrica foi obtida por meio da fixação de eletrodos de superfície localizados na fronte superior, na glabella (eletrodo terra), na mastoide direita e esquerda, conforme a posição padrão do sistema internacional 10-20 (KLEM et al., 1999). Previamente, foi realizada limpeza com gaze, álcool 70% e lã de aço nos locais de fixação dos eletrodos. Os estímulos acústicos foram apresentados nas intensidades de 80 dBNA, por meio de um par de fones de inserção modelo Eartone 3A. Os parâmetros para registro do PEATE por clique estão descritos na Tabela 3. Os registros de onda (Figura 9) foram feitos duas vezes, em alguns pacientes foram obtidos mais de dois registros na intenção de manter uma replicação adequada. Os testes foram aplicados bilateralmente. O tempo total estimado para a realização de todos os exames foi entre 90 e 120 minutos para cada paciente. Não foi realizado limiar eletrofisiológico, já que os exames otoscópicos e audiométricos deveriam estar

dentro dos padrões de normalidade. O procedimento foi realizado por um único examinador e revisado por um juiz independente, com experiência em PEATE.

Figura 9 - Registro de PEATE em aparelho SMART – EP.

Tabela 3 - Parâmetros de registro do PEATE por estímulo clique

PARAMETROS	clique
Taxa de apresentação	27,7/s
Polaridade	Rarefação
Intensidade	80dBNA
Frequência testada	2000 - 4000Hz
Janela	12ms
Filtros	50 - 1500 Hz
Número de estímulos	1024
Reproduções	2 registros
Envelope	Retangular
Tipo de fone	Inserção
Ganho	100
Rejeição de artefatos	20%

Os valores adotados como padrão de normalidade para o equipamento utilizado estão propostos no manual do equipamento - *Intelligent Hearing System* (ISH) Smart EP (Tabela 4).

Tabela 4 - Valores absolutos de latências de onda I, III, V e interpicos I-III, III-V, I-V no *Smart EP* (IHS, 2017)

	ONDA I	ONDA III	ONDA V	I-III	III-V	I-V
Média	1,59	3,64	5,57	2,05	1,93	3,98
Desvio padrão	0,24	0,17	0,16	-	-	0,25

Fonte: (MATSUMURA et al., 2016).

4.3 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por: média, frequências absolutas e percentuais. Na análise estatística para verificar a relação das variáveis de PEATE com a idade foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Na relação com as demais variáveis (sexo, tipo, tratamento, infecções respiratórias altas superiores e tempo de atraso diagnóstico superior a dois anos) testou-se, inicialmente, a

normalidade das variáveis de PEATE pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando a normalidade não foi rejeitada, foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes. Quando rejeitada, foram aplicados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Na análise das comparações múltiplas para os tipos de imunodeficiência foi utilizado o teste *post hoc* de Dunn. O nível de significância adotado em todas as análises foi $p \leq 0,05$. O programa utilizado foi o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 22.0.

5. *Resultados*

5.1 Caracterização da amostra

Na Figura 10 está representado o fluxograma de distribuição e seleção dos pacientes participantes do estudo. Até 31 de janeiro de 2018, 260 pacientes foram diagnosticados com IDP nos Ambulatórios de Imunologia do HCFMRP-USP. Desses, 104 apresentaram o diagnóstico de DIgA (seletiva e parcial), ALX, ICV, sendo selecionados para o estudo. Foram excluídos 47 pacientes: 11 por síndrome genética associada, 16 por causas secundárias de imunodeficiência e 20 por apresentarem critérios positivos para perda auditiva, segundo o JCIH. Dos 57 pacientes elegíveis para o estudo, 30 aceitaram participar da pesquisa e foram avaliados. Os demais não participaram da pesquisa pelos seguintes motivos: seis por não aceitarem participar da pesquisa, 18 por não terem disponibilidade de deslocamento nos dias dos exames, três por estarem em internação prolongada nos períodos de realização dos exames audiológicos.

Figura 10 - Fluxograma da seleção da casuística do estudo.

Inicialmente, foram avaliados 30 pacientes portadores de DIgA parcial e seletiva, ICV e ALX. Os dados demográficos e as alterações aos exames de otoscopia e audiometria estão representados no Quadro 4. Quatro pacientes apresentaram alterações auditivas nos exames de audiometria (Apêndice E) e foram excluídos da análise de PEATE.

Quadro 4 - Características da amostra de acordo com: idade, faixa etária, sexo, achados otológicos e audiológicos

	N (30)
Idade (anos) - média	22,4
Tipo de Imunodeficiência humoral	
DIgA	16 (54%)
ICV	11(36%)
ALX	3 (10%)
Faixa etária	
Até 15 anos	11 (37%)
>15 anos	19 (63%)
Sexo	
Feminino	11 (37%)
Masculino	19 (63%)
Otoscopia	
Otite Média Aguda	2 (18%)
Otite Média Serosa	1 (9%)
Perfuração	5 (16%)
Audiometria	
Normal	26 (86%)
Curva audiométrica alterada	04 (14%)

N= número; %= percentual.

Os três pacientes que apresentaram otite média aguda e otite média serosa eram portadores de ICV e foram reavaliados após a terapêutica instituída com antibiótico e melhora clínica. Os quatro pacientes excluídos da análise de PEATE estão descritos a seguir (Apêndice F):

- Paciente 2: 24 anos, portador de ALX, com curva audiométrica alterada em orelha direita (OD), perdas em tons agudos e diferencial aéreo-ósseo de 10 dB.

- Perda auditiva do tipo sensorineural unilateral em OD.
 - Otoscopia normal em ambas as orelhas.
 - Reflexos acústicos muito aumentados com limiares alterados em ambas as orelhas.
- Paciente 20: 18 anos, portador de ICV, com curva audiométrica alterada em OD, perdas em tons graves e agudos e diferencial aéreo-ósseo >15 dB.
- Perda auditiva do tipo condutiva unilateral em OD.
 - Otoscopia com retração, opacificação e pequena perfuração central em orelha esquerda (OE).
 - Reflexos acústicos ausentes bilateralmente.
- Paciente 22: 31 anos, portador de ICV, com curva audiométrica alterada, embora a média dos limiares tenha sido considerada dentro da normalidade com ausência de diferencial aéreo-ósseo, apresentava rebaixamento em tons agudos para ambas as orelhas, sugerindo perda auditiva do tipo sensorineural bilateralmente.
- Otoscopia normal.
 - Reflexos acústicos ausentes em 4k em ambas as orelhas.
- Paciente 26: 29 anos, portador de ICV, com curva audiométrica em OD com perdas em agudos e graves, com diferencial aéreo-ósseo maior de 15 dB.
- Perda auditiva do tipo mista em OD.
 - Otoscopia com perfuração em ambas as orelhas.
 - Reflexos acústicos em OD isolaterais presentes; OE ausentes contralaterais.

A caracterização da amostra por idade, sexo, tipo de imunodeficiência humoral, idade de início dos primeiros sintomas, tempo de atraso do diagnóstico e uso de reposição de imunoglobulina está apresentada no Quadro 5.

Quadro 5 - Distribuição por sexo, idade, tipo de doença, idade de início dos sintomas, idade do diagnóstico, intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e uso atual de reposição de imunoglobulina.

	Sexo	Idade	Tipo de Doença	ID de início de sintomas infecciosos	Idade ao diagnóstico	Tempo de atraso no diagnóstico	IG
1	M	16	ALX	Antes do primeiro ano de vida	3	2 anos	S
2	M	24	ALX	3 anos	13	10 anos	S
3	M	31	ALX	Antes do primeiro ano de vida	6	5 anos	S
4	F	11	DIgA	1 ano 6 meses	4	-	N
5	M	10	DIgA	Antes do primeiro ano de vida	5	4 anos	N
6	M	21	DIgA	1 ano	5	4 anos	N
7	F	31	DIgA	Antes do primeiro ano de vida	4	-	N
8	F	47	DIgA	34 anos	36	2 anos	N
9	M	11	DIgA	Antes do primeiro ano de vida	8	6anos 6 meses	N
10	F	10	DIgA	Antes do primeiro ano de vida	7	6 anos	N
11	M	21	ParclgA	Antes do primeiro ano de vida	4	-	N
12	M	13	ParclgA	3 anos	9	6 anos	N
13	M	15	ParclgA	Antes do primeiro ano de vida	5	1 ano	N
14	M	11	ParclgA	2 anos	11	9 anos	N
15	M	19	ParclgA	6 anos	8	2 anos	N
16	M	18	ParclgA	8 anos	13	5 anos	N
17	M	12	ParclgA	3 anos	11	1 ano	N
18	M	14	ParclgA	Antes do primeiro ano de vida	4	-	N
19	M	13	ParclgA	4 anos	10	6 anos	N
20	M	17	ICV	5 anos	12	6anos 6 meses	S
21	F	34	ICV	9 anos	15	6 anos	S
22	M	31	ICV	2 anos	13	11 anos	S
23	F	39	ICV	39 anos	40	1 ano	S
24	F	33	ICV	20 anos	23	2 anos	S
25	F	14	ICV	12 anos	14	2 anos	S
26	F	29	ICV	6 anos	13	7 anos	S
27	F	16	ICV	5 anos	11	6 anos	S
28	F	35	ICV	9 anos	15	6 anos	S
29	M	47	ICV	15 anos	18	3 anos	S
30	M	31	ICV	22 anos	23	1 ano	S

ICV= Imunodeficiência Comum Variável; **ALX**= Agamaglobulinemia ligada ao X; **DIgA**= Deficiência de IgA; **ParclgA**= Deficiência parcial de IgA

As manifestações infecciosas e não infecciosas que levaram a suspeita de imunodeficiência estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5 - Manifestações clínicas infecciosas e não infecciosas encontradas nos 30 pacientes até o diagnóstico da imunodeficiência.

Manifestações clínicas	N (30)	(%)
Trato Respiratório		
Rinossinusite	21	70%
Otites	15	50%
Faringotonsilite	09	30%
Pneumonia	21	70%
Tuberculose	01	3%
Outros		
ITU	01	3%
Diarreia	02	6%
Celulite	01	1%
Citopenia	02	6%
Endocardite	01	3%
Doença auto-imune	02	6%

N= amostra; **%**= percentual; **ITU**= infecção do trato urinário.

Os tipos de infecções respiratórias e o número de episódios por cada paciente desde o início dos sintomas até o diagnóstico estão apresentadas na Tabela 6. Naqueles com ALX e ICV, onde foi iniciada reposição de imunoglobulina como medida terapêutica, foi também analisado o número de infecções respiratórias apresentado por cada paciente após a terapêutica, no período de um ano.

Tabela 6 - Estratificação da amostra por tipos de infecções respiratórias e número de infecções respiratórias por cada paciente até o diagnóstico.

	Tipo de Doença	Infecções respiratórias antes do diagnóstico				IG	Infecções respiratórias após um ano de início de reposição de IG			
		RS	Otite	PNM	Faringotonsilite		RS	Otite	PNM	Faringotonsilite
1	ALX	2	13	-	1	S	-	8	-	-
2	ALX	2	10	1	-	S	1	6	-	-
3	ALX	12	4	8	-	S	8	1	-	-
4	DlgA	4	-	4	2	N	-	-	-	-
5	DlgA	2	2	2	-	N	-	-	-	-
6	DlgA	1	1	9	-	N	-	-	-	-
7	DlgA	-	-	-	2	N	-	-	-	-
8	DlgA	2	-	8	-	N	-	-	-	-
9	DlgA	1	1	3	-	N	-	-	-	-
10	DlgA	4	-	-	-	N	-	-	-	-
11	ParclgA	-	2	8	-	N	-	-	-	-
12	ParclgA	-	-	4	-	N	-	-	-	-
13	ParclgA	2	20	1	-	N	-	-	-	-
14	ParclgA	6	-	4	-	N	-	-	-	-
15	ParclgA	-	1	-	-	N	-	-	-	-
16	ParclgA	-	-	7	-	N	-	-	-	-
17	ParclgA	-	-	4	-	N	-	-	-	-
18	ParclgA	6	1	1	-	N	-	-	-	-
19	ParclgA	3	1	1	1	N	-	-	-	-
20	ICV	10	-	3	-	S	2	-	-	-
21	ICV	4	2	7	-	S	1	-	1	-
22	ICV	6	8	4	3	S	3	-	1	-
23	ICV	2	-	6	-	S	-	-	-	1
24	ICV	8	2	2	-	S	4	-	-	-
25	ICV	1	-	1	-	S	1	-	-	-
26	ICV	-	4	-	-	S	-	-	-	-
27	ICV	4	16	-	2	S	2	1	1	-
28	ICV	-	-	-	2	S	1	-	-	-
29	ICV	-	-	-	2	S	-	-	1	-
30	ICV	4	-	-	-	S	1	-	-	-

ICV= Imunodeficiência Comum Variável; **ALX**= Agamaglobulinemia ligada ao X; **DlgA**= Deficiência de IgA; **ParclgA**= Deficiência parcial de IgA; **PNM**= Pneumonia; **RS**= Rinossinusite.

Os resultados obtidos na medição do exame de PEATE com estímulo clique estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Valores descritivos de média, desvio-padrão, valores máximos e mínimos das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA

80 dBNA	Orelha	Média	Desvio Padrão	Min	Max	N
I	OD	1,83	0,13	1,65	2,20	26
	OE	1,81	0,15	1,65	2,33	26
III	OD	4,02	0,15	3,83	4,45	26
	OE	4,02	0,16	3,85	4,53	26
V	OD	5,80	0,24	5,40	6,30	26
	OE	5,77	0,24	5,35	6,40	26
I-III	OD	2,18	0,14	1,92	2,53	26
	OE	2,20	0,16	1,97	2,57	26
III-V	OD	1,78	0,16	1,43	2,15	26
	OE	1,75	0,15	1,43	2,05	26
I-V	OD	3,96	0,22	3,48	4,43	26
	OE	3,95	0,22	3,52	4,43	26

dBNA= decibéis nível de audição; **Min**= menor valor; **Max**= maior valor; **N**= número de sujeitos; **OD**= orelha direita; **OE**= orelha esquerda; **N**= amostra.

Com relação à comparação do PEATE entre os sexos, as latências absolutas de onda III em OD ($t=3,21$ e $p=0,004$) e OE ($t= 2,53$ e $p=0,018$), bem como para a latência absoluta de onda I em OD ($t=2,09$ e $p=0,047$) apresentaram valores significativamente superiores para o sexo masculino (Tabela 8). Essa diferença também foi significativa no intervalo I-III em OE ($t=2,74$ e $p= 0,021$). A normalidade das variáveis não rejeitadas foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov e após aplicado o teste t de *Student*.

Tabela 8 - Comparativo das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA por sexo.

80 dBNA	Orelha	Amostra	Média	Desvio padrão	P
I	OD	15 (M)	1,88	0,13	0,047*
		11 (F)	1,78	0,09	
III	OD	15 (M)	4,09	0,16	0,004*
		11 (F)	3,93	0,07	
V	OD	15 (M)	5,86	0,27	0,131
		11 (F)	5,72	0,16	
I-III	OD	15 (M)	2,20	0,16	0,469
		11 (F)	2,16	0,12	
III-V	OD	15 (M)	1,77	0,17	0,949
		11 (F)	1,78	0,16	
I-V	OD	15 (M)	3,98	0,24	0,676
		11 (F)	3,94	0,21	
I	OE	15 (M)	1,81	0,16	0,964
		11 (F)	1,81	0,15	
III	OE	15 (M)	4,09	0,18	0,018*
		11 (F)	3,93	0,08	
V	OE	15 (M)	5,82	0,27	0,252
		11 (F)	5,71	0,18	
I-III	OE	15 (M)	2,26	0,17	0,021*
		11 (F)	2,12	0,09	
III-V	OE	15 (M)	1,73	0,16	0,575
		11 (F)	1,77	0,15	
I-V	OE	15 (M)	4,00	0,25	0,229
		11 (F)	3,89	0,16	

dBNA= decibéis nível de audição; **OD**= orelha direita; **OE**= orelha esquerda; **M**= masculino; **F**= feminino; * = valor estatisticamente significativo.

Foi avaliada a influência da idade nas latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V pelo coeficiente de Pearson, porém não houve correlação significativa (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlação entre idade e as latências absolutas I, III, V e valores interpicos I-III, III-V, I-V de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA.

80 dBNA	Orelha	Amostra	P Pearson	p
I	OD	26	0,249	0,219
III	OD	26	0,203	0,319
V	OD	26	0,209	0,305
I-III	OD	26	0,028	0,893
III-V	OD	26	0,113	0,584
I-V	OD	26	0,062	0,762
I	OE	26	0,109	0,595
III	OE	26	0,210	0,302
V	OE	26	0,224	0,271
I-III	OE	26	0,621	0,102
III-V	OE	26	0,111	0,590
I-V	OE	26	0,163	0,425

dBNA= decibéis nível de audição; **OD**= orelha direita; **OE**= orelha esquerda.

Na avaliação da comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V entre os tipos de imunodeficiência, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (Tabela 10) e aplicado o teste *post hoc* de Dunn para as comparações múltiplas entre os tipos de imunodeficiência. Verificou-se diferença estatisticamente significativa, com valores de latência de onda III superiores no grupo portador de ALX ($\chi^2 = 6,12$, $p=0,047$).

Tabela 10 - Comparação entre as latências absolutas I, III, V e valores interpicos I-III, III-V, I-V entre os tipos de imunodeficiência em 80 dBNA.

80 dBNA	Orelha	Qui-quadrado	p
I	OD	4,74	0,093
III	OD	4,61	0,100
V	OD	4,15	0,125
I-III	OD	0,56	0,755
III-V	OD	2,09	0,351
I-V	OD	1,33	0,512
I	OE	1,15	0,560
III	OE	6,11	0,047*
V	OE	4,90	0,086
I-III	OE	1,35	0,509
III-V	OE	0,60	0,739
I-V	OE	2,36	0,307

dBNA= decibéis nível de audição; **OD**= orelha direita; **OE**= orelha esquerda; * = valor estatisticamente significativo.

Dentre os pacientes que apresentaram infecções de vias aéreas superiores (otites/sinusites), até o momento do diagnóstico da imunodeficiência (15 pacientes), compararam-se os valores de latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V com o número de infecções apresentadas, pelo teste de t de *Student*. A normalidade das variáveis não rejeitadas foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Não foi observada diferença estatisticamente significativa (Tabela 11).

Tabela 11 - Comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA nos pacientes que apresentaram otites/sinusites até o diagnóstico da imunodeficiência.

80 dBNA	Orelha	Amostra	Média	Desvio-padrão	p
I	OD	15	1,84	0,15	0,939
		11	1,83	0,88	
III	OD	15	4,05	0,13	0,239
		11	3,98	0,16	
V	OD	15	5,82	0,23	0,569
		11	5,77	0,25	
I-III	OD	15	2,21	0,14	0,228
		11	2,14	0,15	
III-V	OD	15	1,77	0,15	0,785
		11	1,79	0,19	
I-V	OD	15	3,99	0,19	0,545
		11	3,93	0,27	
I	OE	15	1,83	0,19	0,466
		11	1,79	0,09	
III	OE	15	4,05	0,13	0,268
		11	3,98	0,16	
V	OE	15	5,82	0,23	0,533
		11	5,77	0,25	
I-III	OE	15	2,21	0,14	0,661
		11	2,14	0,15	
III-V	OE	15	1,77	0,15	0,851
		11	1,79	0,19	
I-V	OE	15	3,99	0,19	0,880
		11	3,93	0,27	

dBNA= decibéis nível de audição; **OD**= orelha direita; **OE**= orelha esquerda.

Na comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V entre os pacientes com atraso diagnóstico maior que dois anos (21 pacientes) foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, não sendo observada diferença estatisticamente significativa (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA, nos pacientes com atraso diagnóstico maior que dois anos.

Variáveis	Orelha	Amostra	Média	Desvio padrão	P
I	OD	5	1,79	0,52	0,43
		21	1,84	0,14	
III	OD	5	3,96	0,08	0,27
		21	4,04	0,16	
V	OD	5	5,70	0,15	0,29
		21	5,82	0,25	
I-III	OD	5	2,16	0,11	0,72
		21	2,19	0,15	
III-V	OD	5	1,74	0,13	0,60
		21	1,79	0,17	
I-V	OD	5	3,90	0,16	0,45
		21	3,98	0,24	
I	OE	5	1,72	0,05	0,10
		21	1,84	0,16	
III	OE	5	3,94	0,10	0,25
		21	4,04	0,17	
V	OE	5	5,66	0,22	0,29
		21	5,80	0,24	
I-III	OE	5	2,22	0,09	0,43
		21	2,20	0,17	
III-V	OE	5	1,71	0,16	0,62
		21	1,76	0,15	
I-V	OE	5	3,93	0,17	0,84
		21	3,96	0,23	

dBNA= decibéis nível de audição; **OD**= orelha direita; **OE**= orelha esquerda.

Dez pacientes foram submetidos ao tratamento com imunoglobulina. Foram observados valores significativamente superiores para a latência absoluta de onda III ($t=2,28$ e $p=0,03$) na OE neste grupo, de acordo com o teste t de *Student* (Tabela

13). Para testar a normalidade das variáveis foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Tabela 13 - Comparação das latências absolutas I, III, V e dos valores interpicos I-III, III-V, I-V, de acordo com cada orelha testada na intensidade de 80 dBNA, nos pacientes que fizeram reposição de imunoglobulina.

80 dBNA	Orelha	Amostra	Média	Desvio-padrão	p
I	OD	16	1,82	0,11	0,44
		10	1,86	0,15	
III	OD	16	3,98	0,08	0,08
		10	4,09	0,20	
V	OD	16	5,76	0,20	0,35
		10	5,86	0,29	
I-III	OD	16	2,16	0,13	0,32
		10	2,22	0,17	
III-V	OD	16	1,78	0,19	0,79
		10	1,77	0,11	
I-V	OD	16	3,95	0,23	0,66
		10	3,99	0,23	
I	OE	16	1,78	0,10	0,13
		10	1,87	0,21	
III	OE	16	3,97	0,10	0,03*
		10	4,11	0,21	
V	OE	16	5,72	0,17	0,15
		10	5,86	0,31	
I-III	OE	16	2,19	0,13	0,50
		10	2,23	0,20	
III-V	OE	16	1,75	0,17	0,95
		10	1,75	0,13	
I-V	OE	16	3,94	0,20	0,60
		10	3,98	0,25	

dBNA= decibéis nível de audição; **OD=** orelha direita; **OE=** orelha esquerda; ***=** valor estatisticamente significativo.

6. *Discussão*

Este estudo visou avaliar as alterações otorrinolaringológicas e audiológicas em pacientes portadores de DIgA, ICV e ALX.

Trinta pacientes foram avaliados, sendo que 54% eram portadores de DIgA (parcial e seletiva), 36% ICV, e 10% ALX. A maior porcentagem de pacientes com DIgA está em acordo com vários estudos, os quais já mostraram que esta imunodeficiência é a mais frequente na população geral, embora a maioria desses pacientes sejam oligosintomáticos (YAZDANI et al., 2016). Por outro lado, a imunodeficiência humoral sintomática mais comum em adultos é a ICV (AGARWAL; CUNNINGHAM-RUNDLES, 2009; GERNEZ, BAKER, MAGLIONE, 2018). A idade mínima da amostra foi de 10 anos e a máxima de 47 anos, com média de 22,4 anos (63% maiores de 15 anos). Tavakol et al. (2014) encontraram média de idade de 13,9. Berlucchi et al. (2008) observaram média de idade de 14,5 anos. 63% dos pacientes tinham mais de 15 anos.

Houve predominância no sexo masculino (63%), corroborando os achados de Berlucchi et al. (2008), Tavakol et al (2014), e Eski et al. (2017). Entre as IDP há preponderância no sexo masculino (5:1), já que algumas IDPs são ligadas ao cromossomo X (ROXO Jr, 2009).

Os primeiros sintomas que levaram à suspeita diagnóstica de imunodeficiência ocorreram, em sua maioria, na primeira década de vida (57%/17). Em 30% dos pacientes os sintomas iniciaram antes do primeiro ano de vida (2 ALX e 7 DIgA). Por outro lado, 13% dos portadores de ICV apresentaram início dos sintomas na idade adulta. Nos pacientes com ICV, as manifestações clínicas podem ocorrer na infância ou na idade adulta (BONILLA et al, 2016); (SOLÉ; BERND; ROSÁRIO FILHO, 2011), sendo descrita uma curva bimodal para início de apresentação, com um pico na infância e um segundo pico entre 30 e 40 anos (BONILLA et al., 2016). Em pacientes portadores de ALX, as infecções geralmente iniciam entre três e nove meses de vida, com raros casos diagnosticados na idade adulta (GIORGETTI et al., 2016; SINGH et al., 2016). Em relação à DIgA, os pacientes apresentam diferentes fenótipos clínicos e, muitas vezes, são assintomáticos, sem idade preferencial para início das infecções (YAZDANI et al., 2017).

Com relação às manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes, houve predomínio de infecções respiratórias de repetição, corroborando com os achados de Berlucchi et al. (2008), em que as infecções recorrentes do trato respiratório superior e inferior, causadas por bactérias encapsuladas piogênicas, foram as principais manifestações nos pacientes com deficiência de anticorpos. Neste estudo, as rinosinusites e pneumonias foram os quadros mais frequentes, seguidas por otites e faringotonsilites. Em menos de 10% dos pacientes, ocorreram outras manifestações clínicas como infecção do trato urinário, diarreia, citopenias, endocardite e doença autoimune.

O paciente 13, portador de DIgA, 15 anos de idade, apresentou 20 episódios de otites médias até o diagnóstico da imunodeficiência. As infecções iniciaram antes do primeiro ano de vida. Apenas aos 5 anos foi admitido no Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do HCRP para acompanhamento. Na investigação foram descartadas outras imunodeficiências (ALX, ICV, hipogamaglobulinemia transitória da infância e deficiência de anticorpos aos polissacarídes). Este paciente fez acompanhamento especializado conjunto com o Serviço de Otorrinolaringologia do HCRP. Os exames de imagem não evidenciaram alterações anatômicas. Após seguimento especializado, o paciente apresentou redução significativa do número de infecções. A falta de acompanhamento médico especializado regular pode ter favorecido o elevado número de infecções.

O tempo médio de atraso diagnóstico foi de 4,3 anos. Em 40% (1 ALX; 6 DIgA; 5 ICV) o tempo foi superior a 5 anos. Em 4 pacientes portadores de DIgA não houve atraso diagnóstico, uma vez que os critérios diagnósticos estabelecidos pelo ESID para esta imunodeficiência definem idade maior ou igual a 4 anos. O diagnóstico das imunodeficiências ainda permanece um desafio, considerando-se o longo período decorrido entre o início das manifestações e o diagnóstico, mesmo em países de primeiro mundo (RODERO, 2017). Para pacientes com ICV é descrito que o intervalo entre o início das infecções até o diagnóstico pode ser de cinco a seis anos nos Estados Unidos (BONILLA et al., 2016), e de quatro a cinco anos na Europa, embora tenha sido mostrado, em estudo de coorte europeia anterior, período de sete anos (GATHMANN et al., 2014). Com relação à ALX, estudo realizado na Índia mostrou que o atraso médio para o diagnóstico foi de 4,2 anos,

com período máximo de 14 anos (SINGH et al., 2016). O atraso no diagnóstico de DlgA não é bem definido na literatura (YAZDANI et al., 2016).

O tratamento com reposição de imunoglobulina foi realizado em todos os pacientes portadores de ALX e ICV, sendo observada redução do número de infecções respiratórias após o primeiro ano de tratamento regular. Este é o tratamento padrão para a maioria das IDP (LUNEMANN; QUAST; DALAKAS, 2015; WINDEGGER et al, 2019). A melhora clínica é vista no primeiro ano de tratamento conforme descrito por Griffith et al. (2016).

Com relação às alterações otológicas, 16% dos pacientes apresentaram perfuração em membrana timpânica (2 ALX; 1 DlgA e 2 ICV), sugerindo ocorrência de processo crônico secundário à infecção em orelha média. Em 10% de nossos pacientes (três ICV) foi identificado processo infeccioso agudo (OMA/OMS), sendo necessária reavaliação posterior para registros audiométricos sem infecção ativa. Nos estudos de Tavakol et al. (2014), pacientes com imunodeficiência humoral apresentaram as seguintes alterações aos exames de otoscopia: otite média crônica em 15%, otite média com efusão em 12%, timpanoesclerose em 5,4%.

À audiometria, 14% dos pacientes (4 ICV) apresentaram comprometimento, sendo excluídos para a avaliação de PEATE. As perdas auditivas encontradas nos pacientes do presente estudo foram do tipo condutiva (3%), mista (3%) e sensorineural (6%). Em estudo italiano conduzido com 25 pacientes portadores de ALX e 22 pacientes portadores de ICV, detectou-se perda sensorineural em 38% da amostra (BERLUCCHI et al., 2008). Tavakol et al (2014) avaliaram 55 pacientes com hipogamaglobulinemia (DeflgA, ALX, ICV e síndrome de hiper-IgM) e encontraram perda auditiva em 54% dos pacientes, sendo evidenciada, predominantemente, perda condutiva. Na Turquia, ESKI et al (2017) encontraram em pacientes portadores de DeflgA perda do tipo sensorineural em três dos vinte e cinco (12%) pacientes do estudo.

A perda auditiva associada à otite média pode variar de leve a moderadamente grave, unilateral ou bilateral, sendo predominantemente condutora (perda auditiva condutiva). Embora menos comum, existe o risco de desenvolver perda auditiva sensorineural como complicação crônica de otites recorrentes. Pacientes com doença sensorineural pré-existente pode desenvolver também

distúrbios de orelha média, resultando em perda auditiva mista de componentes neurossensoriais e condutores (WELLING; UKSTINS, 2018).

Os resultados da avaliação eletrofisiológica por meio de PEATE clique a 80 dBNA evidenciaram formação das ondas I, III e V em todos os pacientes. Na presente amostra, a sincronicidade e repetibilidade das ondas foram de difícil avaliação, uma vez que foi necessária a repetição da emissão do estímulo até a formação adequada das ondas, com tempo entre 90 e 120 minutos, desde o posicionamento do paciente até o término do exame. Na comparação entre as orelhas não houve diferença estatística, porém verificou-se valores absolutos das latências de onda no limite superior da normalidade.

O único estudo encontrado que refere avaliação de PEATE em indivíduos com imunodeficiência humoral foi o de Tavakol et al. (2014). Em pacientes com ICV, o atraso no diagnóstico foi diretamente relacionado à latência de onda I, assim como a presença de otite média foi diretamente relacionado ao aumento na latência de onda V. Em pacientes com ALX, apresentando infecções de via área superior e escore alto de gravidade adotado no estudo observou-se latência de onda V diretamente relacionada.

Em nosso estudo, quando analisado a comparação do PEATE entre os sexos, observou-se diferença significativamente estatística para as latências de onda III em OD e OE no sexo masculino. Ainda neste grupo, houve diferença estatística para as latências de onda I em OD e interpicos I-III em OE. Essa diferença em latência absoluta de onda III – OE, manteve-se naqueles que fizeram tratamento com reposição de imunoglobulina e nos pacientes com ALX. Para os demais, não se evidenciou significância estatística. Desta forma, os valores superiores de PEATE se correlacionaram a pacientes mais graves, com ALX em reposição de imunoglobulina. Esta IDP é mais prevalente no sexo masculino (ROXO Jr, 2009). Estudo com potenciais evocados realizados em pacientes com anemia falciforme também encontrou valores superiores para o sexo masculino (SILVEIRA, 2017). Sabe-se que sexo masculino é fator predisponente para o desenvolvimento de otite média (DANISHYAR; ASHURST, 2017). Diferentemente do estudo de Tavakol et al. (2014), nosso estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa na avaliação do PEATE com relação ao atraso diagnóstico da IDP e infecções recorrentes de vias

aéreas superiores. É possível que este resultado tenha sido observado pelo fato de a maioria dos pacientes terem sido avaliados em pronto atendimentos em suas cidades de origem durante os episódios infecciosos e não no serviço de referência, podendo-se questionar o número e gravidade das infecções apresentadas.

Estes achados também sugerem que o sistema auditivo desses pacientes pode estar alterado mesmo com audiometria normal. Os valores da latência absoluta de onda III, refletem a passagem neural do núcleo coclear para o complexo olivar (SILVEIRA, 2017). Não há relatos da interferência da reposição de imunoglobulina em orelha média em nível de sincronização neural. Sabe-se que as possíveis causas de alteração do PEATE são: perdas auditivas (YANG; XU-FRIEDMAN, 2009); presença de toxinas bacterianas em orelha média (TAVAKOL et al, 2014); processos autoimunes (ESKI et al., 2017); imaturidade neurológica do sistema auditivo (MUSTEK; VERKE; GOLLEGY, 1988; VENTURA et al., 2009). Estudos eletrofisiológicos em pacientes com IDP são escassos. Tavakol et al. (2014) encontraram latências absolutas aumentadas e latências de interpicos normais para pacientes com imunodeficiência do tipo humoral, evidenciando alterações de orelha média.

Diversos estudos ressaltam a importância da realização do exame de potenciais evocados auditivos em populações de risco para investigação de desordens auditivas centrais (COVO; PINTO; MATAS, 2007). Dessa forma, desde a sua criação, em 1971, o PEATE tornou-se ferramenta essencial para a avaliação da integridade auditiva periférica e central (MUSTEK; VERKE; GOLLEGY, 1988; VENTURA; COSTA FILHO; ALVARENGA, 2009).

As limitações do presente estudo foram o pequeno tamanho amostral, por dificuldades no recrutamento dos pacientes para realização da avaliação otorrinolaringológica e audiológica, além da diferença do número de pacientes entre as imunodeficiências estudadas. Ademais, o modelo de estudo transversal não permite que a avaliação seja periódica.

Desta forma, recomendamos que os pacientes com deficiência de anticorpos, especialmente DIgA, ICV e ALX, sejam submetidos à avaliação otorrinolaringológica e audiológica especializada durante o seguimento da doença. A identificação precoce de alterações otológicas poderá proporcionar medidas preventivas e

terapêuticas que, possivelmente, acarretarão redução do número de sequelas e, conseqüentemente, melhora da qualidade de vida.

Novos estudos para avaliação do comprometimento auditivo central e subcortical em pacientes com IDP são necessários para a avaliação neural de todo o processamento auditivo, o que reflete aprendizado e nível de escolaridade. Os achados deste estudo evidenciaram a necessidade de atenção a esta população, com protocolos clínicos de avaliação otológica e audiológica de rotina.

7. Conclusões

A análise dos resultados permitiu concluir que:

- Pacientes portadores de DIgA, ICV e ALX apresentaram alterações otorrinolaringológicas e otológicas.
- Houve diferença estatística ao se compararem os achados obtidos no PEATE estímulo clique para o sexo masculino;
- Não houve diferença estatisticamente significativa ao se correlacionarem os achados obtidos no PEATE estímulo clique com a idade dos pacientes;
- Houve diferença estatisticamente significativa ao se compararem os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o tipo de imunodeficiência do tipo ALX;
- Não houve diferença estatisticamente significativa ao se compararem os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o número de otites/sinusites observado até o diagnóstico da imunodeficiência;
- Não houve diferença estatisticamente significativa ao se compararem os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o atraso no diagnóstico da imunodeficiência por mais de dois anos;
- Houve diferença estatisticamente significativa ao se compararem os achados obtidos no PEATE estímulo clique com o tratamento com imunoglobulina.

8. *Referências Bibliográficas*

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

ABBAS, K.A.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2019.

ABBOTT, J. K.; GELFAND, E. W. Common variable immunodeficiency. diagnosis, management, and treatment. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 35, n. 4, p. 637-58, 2015.

AGARWAL, S.; CUNNINGHAM-RUNDLES, C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 9, n. 5, p. 347-52, 2009.

ALVARES Jr, D. et al. Análise dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) em pacientes com perda auditiva sensorineural descendente em rampa. **Rev Cient Multidisc Núcleo Conhec**, v. 1, p. 1-11, 2017.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. **Executive summary for JCIH year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs**. 2007. Disponível em: www.asha.org. Acesso em: 15 de julho de 2018.

ANIAS, C. R.; LIMA, M. A. M. T.; KÓS, A. O. A. Avaliação da influência da idade no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 70, n. 1, p. 84-9, 2004.

AZIZI, G. et al. The clinical and immunological features of patients with primary antibody deficiencies. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v.18, n. 5, p. 537-45, 2018.

BALEVA, M. P. et al. A rare case of addison's disease, hepatitis, thyreoiditis, positive IgG anti-tissue transglutaminase antibodies and partial IgA deficiency. **Cent Eur J Immunol**, v. 41, n. 2, p. 217-20, 2016.

BERLUCCHI, M. B. et al. Sensorineural hearing loss in primary antibody deficiency disorders. **J Pediatr**, v. 153, n. 2, p. 293-6, 2008.

BLUESTONE, C. D.; KLEIN, J. Method of examination. In: BLUESTONE, C.D.; STOOL, S. F. **Pediatric otolaryngology**. 2ª ed. Philadelphia: Saunders, 1990. cap 8, p. 111-24.

BONILLA, F. A. et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 4, n. 1, p. 38-59, 2016.

BOUSFIHA, A. et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. **J Clin Immunol**, v. 35, n. 8, p. 727-38, 2015.

BRAGID (Grupo Brasileiro de Imunodeficiências). **Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária em crianças e adultos**. 2016. Disponível em: <http://www.bragid.org.br/>. Acesso em: 01 de agosto de 2018.

BURKARD, R. F.; SIMS, D. The human auditory brainstem response to high click rates: Aging effects. **Am J Audiol**. v. 10, n. 2, p. 53-61, 2001.

CORDEIRO, F. P. et al. Extended high-frequency hearing loss following the first episode of otitis media. **Laryngoscope**, v. 128, n. 12, p. 2879-84, 2018.

COVO, A.; PINTO, F. R.; MATAS, C. G. Potenciais evocados auditivos de longa latência em adultos com HIV/Aids. **Pró-Fono R Atual Cient [online]**, v. 19, n. 4, p.352-6, 2007.

D'AMATO, C. C. **Sistema auditivo comparado de pombos (Columba Livia) e seres humanos**. 2017. Disponível em: <https://biologiapontal.blogspot.com/2017/07/>. Acesso em: 15 de agosto de 2018.

DANISHYAR, A.; ASHURST, J. V. **Otitis media acute**. Stat Pearls Publishing LLC, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470332/>. Acesso em: 01 de agosto de 2018.

DESSEN, M. A.; BRITO, A. M. W. Reflexões sobre a deficiência auditiva e o atendimento institucional de crianças no Brasil. **Paidéia (Ribeirão Preto)**, n. 12-13, p. 111-34, 1997.

DE OLIVEIRA-SERRA, F.A. *et al*. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. **Rev Alerg Mex**. v. 64, n. 1, p.4-39. 2017.

ENDO, L. H.; CURI, S. B. Otoscopia e timpanometria no diagnóstico da otite média secretora. **J Pediatr**, v. 74, n, 5, p. 353-4, 1998.

ESKI, E. et al. Sensorineural hearing loss in selective immunoglobulin a deficiency. **Turk Arch Otorhinolaryngol**, v. 55, n. 1, p. 31-3, 2017.

FERNANDES, L. C. B. C. et al. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico por via óssea em indivíduos com perda auditiva sensorineural. **Rev CEFAC**, v. 15, n. 3, p. 538-45, 2013.

FUKUDA, Y. **Guia de otorrinolaringologia - Guia de medicina ambulatorial e hospitalar**. 1ª ed. Barueri-SP: Manole, 2003.

GANANÇA, M. M. et al. O diagnóstico otoneurológico integrado. In: GANANÇA, M. M. et al. (eds.). **Otoneurologia ilustrada**, São Paulo: Atheneu, 2005. cap 3, p.5-11.

GATHMANN, M. A. B. et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. **J Allergy Clin Immunol**, v. 134, n. 1, p. 116-26, 2014.

GERNEZ, Y.; BAKER, M. G.; MAGLIONE, P. J. Humoral immunodeficiencies: conferred risk of infections and benefits of immunoglobulin replacement therapy. **Transfusion**, v. 58, Suppl 3, p. 3056-64, 2018.

- GIORGETTI, O. B. et al. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en adultos. **Medicina (B. Aires) [online]**, v. 76, n. 2, p. 65-70, 2016.
- GODINHO, R.; KEOGH, I.; EAVEY, R. Perda auditiva genética. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 69, n. 1, p. 100-4, 2003.
- GONÇALVES, I. C. **Potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo de fala em crianças com distúrbio fonológico**. 2009. 125f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2009.
- GRAYDON, K. et al. Consequences of early conductive hearing loss on long-term binaural processing. **Ear Hear**, v. 38, n. 5, p. 621-7, 2017.
- GRIFFITH, L. M. et al. Primary immune deficiency treatment consortium 1 (PIDTC) update. **J Allergy Clin Immunol**, v. 138, n. 2, p. 375-85, 2016.
- JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Arch Otolaryngol**, v. 92, n. 4, p. 311-24, 1970.
- JIANG, T. Important revision of ANSI S3.6-1989: ANSI S3.6-1996 American National Standard Specification for Audiometers. **Revue D'Orthophonie et D'Audiologie**, v. 22, n. 1, p. 5-9, 1998.
- KAPPEL, V.; MORENO, A. C. P.; BUSS, C. H. Plasticity of the auditory system: theoretical considerations. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 5, p. 670-4, 2011.
- KASEMODEL A. L. et al. Sensorineural hearing loss in the acute phase of a single episode of acute otitis media. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2019 Jul 2. pii: S1808-8694(19)30059-X. [Epub ahead of print].
- KLEM, G. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**. v. 52, p. 3-6, 1999.
- LATYSHEVA, T. V et al. Pulmonary manifestations in adult patients with a defect in humoral immunity. **Ter Arkh**, v. 88, n. 8, p. 127-34, 2016.
- LÜNEMANN, J. D.; QUAST, I.; DALAKAS, M. C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. **Neurotherapeutics**, v. 13, n. 1, p. 34-46, 2016.
- MATAS, C. G. et al. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico em Indivíduos com Perdas auditivas condutoras e sensorineurais. In: **Encontro Internacional de Audiologia (International Audiology Meeting)**. 2005, São Paulo.
- MATSUMURA, E. et al. Evaluation of peripheral auditory pathways and brainstem in obstructive sleep apnea. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 84, n. 1, p. 51-7, 2016.

MUNHOZ, M. S. L. et al. **Audiologia clínica**. Serie otoneurológica. 1ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

MUSTEK, F. E.; VERKE. S. B.; GOLLEGY, K. M., Effects of neuromaturation on auditory evoked potentials. **Semin Hear**, v. 9, n. 13, p. 1-13, 1988.

NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**, 4ª Ed. São Paulo: Editora Campus, 2008.

NONAS, S. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 35, n. 4, p. 753-66, 2015.

OCHS, H. D.; HITZIG, W. H. History of primary immunodeficiency diseases. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 12, n. 6, p. 577-87, 2012.

PAUL, P. V.; WHITELOW, G. M. **Hearing and Deafness**: An introduction for health and education professionals. 1ª ed, Toronto: Jones and Bartlett Publishers, 2010.

PICARD, C. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. **J Clin Immunol**, v. 35, n. 8, p. 696-726, 2015.

PICARD, C. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. **J Clin Immunol**, v. 38, n. 1, p. 96-128, 2018.

RODERO, M. R. **Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável atendidos em ambulatórios terciários de imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo**. 2017. 83f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2017.

ROXO Jr, P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 10, p. 1008-17, 2009.

SILMAN, S.; SILVERMAN, C. A. Basic audiologic testing. In: SILMAN, S.; SILVERMAN, C. A. **Auditory diagnosis: principles and applications**. San Diego: Singular Publishing Group; 1997. p. 44-52.

SILVEIRA, A. L. **Estudos dos potenciais evocados auditivos em crianças, adolescentes e jovens**. 2017. 75f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2017.

SINGH, S. et al. X-linked agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 117, n. 4, p. 405-11, 2016.

SKAGERSTRAND, Å. **Perception of disturbing sounds: Investigations of people with hearing loss and normal hearing**. Thesis (Doctoral). Örebro University. School of Health Sciences. Sweden. 2018.

SOLÉ, D.; BERND, L. A. G.; ROSÁRIO FILHO, N. A. **Tratado de alergia e imunologia clínica**. 1ª Ed. São Paulo. Editora Ateneu, 2011.

SORENSEN, R. U.; EDGAR, D. Specific antibody deficiencies in clinical practice. **J Allergy Clin Immunol Pract**. v. 7, n. 3, p. 801-8, 2019.

TANGYE, S. G. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **J Clin Immunol**, 2020 Jan 17. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. [Epub ahead of print].

TALLER DE OTOSCOPIA. **Conceptos generales**. s/d. Otoscopia normal. Disponível em: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/Otoscopia/OtoscopiaNormal2.html>. Acesso em: 2 de agosto de 2019.

TAVAKOL, M. et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. **Iran J Allergy Asthma Immunol**, v. 13, n. 3, p. 166-73, 2014.

TAVARES, M. C. **EEG e potenciais evocados** - uma Introdução. 2011. Disponível em: http://www.contronic.com.br/artigos/eeg_e_potenciais_evocados_uma_introducao. Acesso em: 10 de julho de 2018.

TEIXEIRA, B. N. et al. Estudo das medidas de imitância acústica com tom sonda de 226 e 1000 Hz em neonatos. **Audiol Commun Res [online]**, v. 18, n. 2, p. 126-32, 2013.

VENTURA, L. M.; COSTA FILHO, O. A.; ALVARENGA K. F. Central hearing system maturation in normally hearing children. **Pro Fono**, v. 21, n. 2, p. 101-7, 2009.

VERGISON, A. et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. **Lancet Infect Dis**, v. 10, n. 3, p. 195-203, 2010.

WELLING, D. R.; UKSTINS, C. A. Otitis Media Beyond the Examining Room. **Pediatr Clin N Am**, v. 65, n. 1, 105-23, 2018.

WINDEGGER, T. M. et al. Primary immunodeficiency disease: a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia. **Blood Transfus**. p. 1-10, 2019. [Epub ahead of print]

WHO (World Health Organization). 2014. Disponível em: <http://https://www.who.int/health-topics/hearing-loss>. Acesso em: 10 de agosto de 2018.

WU, E. Y. et al. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update. **Pediatr Radiol**, v. 46, n. 12, p. 1630-44, 2016.

YANG, H.; XU-FRIEDMAN, M. A. Impact of synaptic depression on spike timing at the endbulb of held. **J Neurophysiol**, v. 102, n. 3, p. 1699-710, 2009.

YAZDANI, R. et al. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. **Scand J Immunol**, v. 85, n. 1, p. 3-12, 2017.

ZABONI, Z. C.; IORIO, M. C. M. Reconhecimento de fala no nível de máximo conforto em pacientes adultos com perda auditiva sensorioneural. **Rev Soc Fonoaudiol**, v. 14, n. 3, p. 491-7, 2009.

ZERNOTTI, M. E. et al. Otitis media with effusion and atopy: Is there a causal relationship. **World Allergy Org J**, v. 10, n. 1, p. 37-45, 2017.

ANEXO A - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos

Pesquisador: FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 66807717.5.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.600.666

Apresentação do Projeto:

Trata-se de encaminhamento de solicitação de emenda de Inclusão de novos colaboradores a Pesquisa

Objetivo da Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Inclusão de novos colaboradores a Pesquisa

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

CARTA EMENDA

Solicito a inclusão de novos colaboradores na equipe de pesquisa:

- Andreia Ardevino de Oliveira

-Pamela Papila Lunardelo da Silva

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.600.666

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

documentos devidamente apresentados

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP aprovou a emenda da inclusão de novos colaboradores na equipe de pesquisa:

- Andreia Ardevino de Oliveira

-Pamela Papila Lunardelo da Silva

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1113949_E1.pdf	13/04/2018 12:05:30		Aceito
Outros	EMENDA1.docx	13/04/2018 12:04:58	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	ParecerCEPnovaversao.docx	11/08/2017 09:45:03	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovaversao.docx	11/08/2017 09:43:42	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	parecerCEP.docx	12/06/2017 13:55:12	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmodificado.docx	12/06/2017 13:53:00	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	07/04/2017 14:17:16	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	28/03/2017 13:27:01	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	COMITEDEPARTAMENTO.pdf	21/02/2017 10:08:40	FATIMA TERESA LACERDA BRITO	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.600.666

Outros	COMITEDEPARTAMENTO.pdf	21/02/2017 10:08:40	OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	21/02/2017 10:01:21	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	21/02/2017 09:59:01	FATIMA TERESA LACERDA BRITO DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 16 de Abril de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

10. *Apêndices*

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado voluntariamente para participar da pesquisa que examina o ouvido e a audição (capacidade de escutar) nos pacientes com alteração no sistema de defesa do corpo. A pesquisa terá como título: Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos,

Você será submetido a dois exames. Primeiro, para avaliar o ouvido e depois para avaliar a audição no Centro Especializado de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia do Hospital das Clínicas - CEOF/FMRP. O primeiro exame será no consultório, inicialmente para examinar seu ouvido. Após essa etapa, o próximo exame consiste em entrar em uma cabine para que sejam escutados os sons emitidos. Pode haver pequeno desconforto durante o exame devido à emissão de sons altos e baixos que necessitam de atenção e cooperação para escutar. Cada exame terá duração de 30 minutos a 1 hora. Estes exames permitirão a avaliação do ouvido, pois a doença de alteração no sistema de defesa do corpo está relacionada com alterações que podem ter complicações que podem levar a surdez. Os benefícios dos exames são para avaliar de maneira precoce as complicações que possam ocorrer no ouvido nesse grupo de pacientes. Caso tenha alguma dúvida você poderá me procurar pelo telefone (88) 99941-4521. Não será necessário nenhum procedimento extra (coleta de sangue, cirurgias, biópsias, raios-X, etc) para a elaboração deste projeto. Esta pesquisa não irá atrapalhar o tratamento.

Nesta pesquisa haverá acesso ao prontuário médico para extrair as informações sobre as infecções e a evolução clínica, que são importantes para a pesquisa.

Você terá o direito de saber os resultados dos exames e estes ficarão disponíveis no prontuário para acesso a qualquer informação. Os pacientes que tiverem os resultados alterados serão devidamente comunicados.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em congressos e publicados em revistas médicas para ajudar a ciência a entender mais sobre essa doença e suas complicações, somente para fins científicos.

Concordando com a participação no estudo, será garantido sigilo, com garantia de que os pesquisadores envolvidos não terão benefícios ou direitos financeiros sobre os resultados decorrentes da pesquisa. Você não terá nenhum gasto participando desta pesquisa. Porém esta pesquisa trará benefícios indiretos porque aumentará os conhecimentos sobre a ocorrência destas complicações, proporcionando o tratamento precoce e diminuindo as chances de aparecimento de sequelas.

Você tem total liberdade em não participar do estudo ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado.

Reforço que todas as informações coletadas no estudo serão mantidas em segredo absoluto.

Você receberá uma cópia deste documento e o original ficará arquivado com o pesquisador responsável, devidamente assinado por ambos.

Declaro que li o termo acima e concordo em participar da pesquisa Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos.

Nome do participante:.....

Telefone para contato:.....

Assinatura do participante:.....

Pesquisadora: Fatima Teresa Lacerda Brito de Oliveira

e-mail: f-teresa@hotmail.com

Assinatura da pesquisadora:.....

COMITE DE ETICA EM PESQUISA - HCFMRP-USP (16) 3602-2228

Ribeirão Preto (SP), ____ de _____ de _____.

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado voluntariamente para participar da pesquisa que examina o ouvido e a audição (capacidade de escutar) nos pacientes que tem alteração no sistema de defesa do corpo. A pesquisa terá como título: **Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos.**

Queremos fazer uma avaliação de seu ouvido e saber como você escuta. Essa pesquisa será muito importante, pois poderá trazer benefícios para entender melhor a sua doença.

Para isso, você será submetido a dois exames. Primeiramente será examinado seu ouvido no consultório e após você irá para outro consultório. Neste segundo exame, iremos avaliar a sua audição (capacidade de escutar), em que você deverá entrar em uma cabine que emite sons e você irá nos dizer se está escutando os sons. Este último exame pode causar um pequeno desconforto a você por causa de sons altos e baixos que necessitam de sua atenção e cooperação para escutar. Cada exame terá duração de 30 minutos a 1 hora. Estes exames acontecerão no Centro Especializado de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia do Hospital das Clínicas – CEOF/FMRP.

Você não precisa participar do estudo se não quiser. Se você decidir fazer parte e depois mudar de ideia, você pode sair na hora que você quiser. Para isso você só precisa falar para os seus pais/responsável, para que eu possa incluir na pesquisa. Caso você tenha alguma dúvida, você poderá sempre me perguntar.

Não será necessário nenhum procedimento extra (coleta de sangue, cirurgias, biópsias, raios-X, etc). Esta pesquisa também não irá atrapalhar o seu tratamento.

Declaro entendi o termo acima e concordo em participar da pesquisa **Alterações otológicas e audiológicas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos.**

Nome do participante:.....

Telefone para contato:.....

Assinatura do participante:.....

Assinatura do responsável:

Pesquisadora: Fatima Teresa Lacerda Brito de Oliveira

e-mail: f-teresa@hotmail.com

Assinatura da pesquisadora:.....

COMITE DE ETICA EM PESQUISA – HCFMRP (16) 3602-2228

Ribeirão Preto (SP), ____ de ____ de ____.

APÊNDICE C - PROTOCOLO CLÍNICO

Protocolo Clínico ____/____/____

PACIENTE:		RG- HC:
DATA DE NASCIMENTO:	()M ()F	PROCEDENCIA:
TELEFONE:		

MATRICULA HC -

1. () _____

ANTECEDENTES

Tipo de parto? IG () Pretermo (X) Termo	INFECÇÕES CONGÊNTAS: NÃO () SIM () Qual?
Icterícia neonatal () Sim () Não	

ANTECEDENTES FAMILIARES PARA IMUNODEFICIÊNCIA:

1. CONSANGÜINIDADE: Não () Sim () *Grau de parentesco* _____
2. HIST FAMILIAR - ÓBITO PRECOCE NA FAMÍLIA POR INFECÇÃO: Não () Sim ()
3. HIST FAMILIAR - IMUNODEFICIÊNCIA NA FAMÍLIA: Não () Sim ()
4. DOENÇA AUTOIMUNE OU DM Não () Sim ()
5. ATRASO NA QUEDA DO COTO > 30 DIAS Não () Sim ()
6. REAÇÃO ADVERSA A VACINAÇÃO POR GERMES VIVOS Não () Sim ()
7. HIPOCALCEMIA COM OU SEM CONVULSÃO Não () Sim ()

IDADE DE INICIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS	IDADE AO DIAGNÓSTICO DA IDP	TEMPO DE ATRASO DIAGNOSTICO

Medicações atualmente em uso:

1. IGH _____
2. ATB: _____
3. ATB: _____
4. ANTIPARASITARIO: _____
5. _____

Primeira reposição de IGH: ____/____/____ Idade: _____

INFECÇÕES prévias ao diagnóstico

OMA	RSA	PNM	BQT	AM	ME	DIA	PAR	ITU	P/SC	SEP	OUT
Nº											
COMP											
CRON											
ID.AG?											

AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA

Neste estudo os paciente pertencem ao ambulatório de Alergia e Imunologia e foram encaminhados para avaliação otorrinolaringológica no serviço de Otorrinolaringologia do HCRP, no CEOF.

Peso (percentil):	Estatura (percentil):
-------------------	-----------------------

Antecedentes

Icterícia _____

Infecção congênita: _____

Hipotireoidismo _____

DM _____

Malformação anatômica ou funcional conhecida _____

USO DE MEDICAMENTOS:

-Diurético ()

-Salicilatos ()

-Cisplatina ()

Infecções repetidas (resfriado, sinusite, amigdalite, otites, resfriado):

Ouve bem? _____

Respira pelo nariz ou boca? _____

Tem ronco ou apneia? _____

Otorreia? _____

Já fez cirurgia de nariz, ouvido, amígdala, tubo de ventilação?

APÊNDICE D - OTOSCOPIAS ALTERADAS

Figura 1 - Otoscopia do paciente 22. OMA. **(A)** ouvido direito; **(B)** ouvido esquerdo

Figura 2 - Otoscopia do paciente 27. OMA. **(A)** ouvido direito; **(B)** ouvido esquerdo

Figura 3 - Otoscopia do paciente 24. OMS. **(A)** ouvido direito; **(B)** ouvido esquerdo

Figura 4 - Otoscopia do paciente 20. OE: Perfuração em ouvido esquerdo

Figura 5 - Otoscopia de paciente 3. **(A)** Perfuração em ouvido direito; **(B)** Perfuração em ouvido esquerdo

Figura 6 - Otoscopia de paciente 1. **(A)** Perfuração em ouvido direito; **(B)** Perfuração em ouvido esquerdo

APÊNDICE E - AUDIOMETRIAS ALTERADAS (4 PACIENTES)

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Avenida Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre
Ribeirão Preto - SP
CEP 14040-030
Telefone: (16) 3602-1000

Data do Exame: 22/08/2018

Marca/Modelo do Audiômetro: MADSEN Astera

Última calibração: 20/06/2018

Sexo: Masculino Data de Nascimento: 10/11/1993 Idade: 24 anos e 9 meses RG: 07661111

Atendimento: SUS

Imitanciômetro: Zodiac

Fonoaudiólogo(a): Pamela Papile Lunardelo da Silva

CRFa: 2-20056

Avaliação Audiológica

I.P.R.F.

O.D.	50 dB	88 % Monossílabos
		% Dissílabos
O.E.	45 dB	92 % Monossílabos
		% Dissílabos

Mascaramento

O.D. V. A.:	dB	V. O.:	dB	Logo:	dB
O.E. V. A.:	dB	V. O.:	50-55 dB	Logo:	dB

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP
Avenida Bandeirantes, 3900. Monte Alegre.
Ribeirão Preto- SP
CEP 14040-030
Telefone: (16) 36021000

Data do Exame: 11/04/2018

Marca/Modelo do Audiômetro: ASTERA II - Madsen

Última calibração: 30/03/2017

Sexo: Masculino Data de Nascimento: 03/03/2000 Idade: 18 anos e 1 mês

RG: 0901351C

Atendimento: Sistem Único de Saúde

Imitanciômetro: Zodiac 901

Fonoaudiólogo(a): Pamela Papile Lunardelo da Silva

CRFa: 2-20056

Avaliação Audiológica

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Avenida Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre
Ribeirão Preto - SP
CEP 14040-030
Telefone: (16) 3602-1000

Data do Exame: 02/05/2018

Marca/Modelo do Audiômetro: MADSEN Astera

Última calibração: 06/04/2017

Sexo: Masculino Data de Nascimento: 07/04/1986 Idade: 32 anos e 0 meses RG: 04686451

Atendimento: SUS

Imitanciômetro: Zodiac

Fonoaudiólogo(a): Pamela Papile Lunardelo da Silva

CRFa: 2-20056

Avaliação Audiológica

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Avenida Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre
Ribeirão Preto - SP
CEP 14040-030
Telefone: (16) 3602-1000

Data do Exame: 26/09/2018

Marca/Modelo do Audiômetro: MADSEN Astera

Última calibração: 20/06/2018

Sexo: Masculino Data de Nascimento: 16/04/1990 Idade: 28 anos e 5 meses RG: 0692096D

Atendimento: SUS Imitanciômetro: Zodiac

Fonoaudiólogo(a): Pamela Papile Lunardelo da Silva CRFa: 2-20056

Avaliação Audiológica

APÊNDICE F - PEATES ESTÍMULO CLIQUE

8860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-666-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 0227524 Page: App Test Date: Jan 23, 2019 Age: (DOB empty) Report: Jan 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Steps/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	AMLA80B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rate	0.52	1.12 0.23	50	100-1500Hz
2	AMLA80B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rate	0.43	1.07 0.27	50	100-1500Hz
3	AMRA80A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rate	0.57	0.87 0.27	50	100-1500Hz
4	AMRA80A.3	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rate	0.57	0.86 0.37	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peaks: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Ampl Ratio)	V-I: 2.57	II-I: 2.57	V-III: 1.85	V-I: 4.43
1	80	L	I: 1.77 0.00	II: 4.35 0.00	V: 6.20 0.00	II-I: 2.57	V-III: 1.85
2	80	L	I: 1.77 0.00	II: 4.35 0.00	V: 6.20 0.00	II-I: 2.57	V-III: 1.85
3	80	R	I: 1.93 0.00	II: 4.45 0.00	V: 6.30 0.00	II-I: 2.53	V-III: 1.85
4	80	R	I: 1.93 0.00	II: 4.45 0.00	V: 6.30 0.00	II-I: 2.53	V-III: 1.85

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

10: 0773185C Page: Acc Test Date: oct. 10, 2018 Age: 14.9 years Report: jun. 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	AQIAS0B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/8	27.7	Rare	0.59	0.57 0.83	50	100-1500Hz
2	AQIAS0B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.54	0.99 0.14	50	100-1500Hz
3	AQIAS0A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/2	27.7	Rare	1.00	1.14 0.23	50	100-1500Hz
4	AQIAS0A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.86	0.53 0.31	50	100-1500Hz
5	AQIAS0A.3	80nHL	R	Inst	Click	1024/4	27.7	Rare	0.82	1.04 0.35	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(µV) (AR=Amplitude Ratio)	V-I: 5.85 0.00	II-I: 2.28	V-III: 1.88	V-I: 3.95
1	80	L	I: 1.70 0.00				
2	80	L					
3	80	R					
4	80	R	I: 1.90 0.00	II: 4.10 0.00	V-I: 5.85 0.00	II-I: 2.20	V-III: 1.75
5	80	R					V-I: 3.95

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

02:10:00:00-00:00:00 Page: App Test Date: mar. 21, 2019 Age: 48.5 years Report: jun. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.54	0.24 1.09	50	100-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.47	0.83 0.27	50	100-1500Hz
3	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.48	0.88 0.23	50	100-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.83	1.45 0.34	50	100-1500Hz
5	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.55	1.33 0.24	50	100-1500Hz
6	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.50	1.48 0.19	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V-I: 5.72 0.00	II-I: 1.97 0.53AR	V-III: 1.80	V-I: 3.77
1	80	L	I: 1.95 0.01	II: 3.92 0.00			
2	80	L					
3	80	L					
4	80	R	I: 1.93 0.00	II: 3.95 0.00	V: 5.85 0.00	II-I: 2.03	V-III: 1.70
5	80	R					
6	80	R

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

no. 10-000000-0000-0000 Test Date: Sep. 28, 2019 Age: 19.2 years Report: Jun. 28, 2019

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(µV) (AR=Amplitude Ratio)				
1	80	L	I: 1.88 0.00	II: 4.10 0.00	V: 5.80 0.00	II-I: 2.22	V-I: 3.72
2	80	L					
3	80	R					
4	80	R	I: 1.77 0.00	II: 3.98 0.00	V: 5.87 0.81	II-I: 2.20	V-I: 3.90

7356 SW 49th Street Miami, Florida 33155
305-668-6102

no. 00000000000000000000 Test Date: mar. 21, 2018 Age: 11.2 years Report: mar. 21, 2018

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	CSRA80A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	0.98	1.50 0.36	100	50-1500Hz
2	CSRA80A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	1.12	2.09 0.34	100	50-1500Hz
3	CSLA80B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	1.03	2.32 0.26	100	50-1500Hz
4	CSLA80B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	1.09	2.64 0.24	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	R	
2	80	R	I: 1.73 0.00 III: 3.95 0.00 V: 5.95 0.00 II-I: 2.23 V-III: 1.70 V-I: 3.93
3	80	L	
4	80	L	I: 1.88 0.00 III: 3.95 0.00 V: 5.80 0.00 II-I: 2.18 V-III: 1.75 V-I: 3.92

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

102 10010007 Page: Assr Test Date: Jan. 23, 2019 Age: (DOB empty) Report: Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.74	0.53 0.29	50	100-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.84	0.71 0.30	50	100-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.38	1.39 0.15	50	100-1000Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.45	0.85 0.48	50	100-1000Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V: 6.05 0.00	II-I: 2.43	V-III: 1.85	V-I: 4.27
1	80	L	I: 1.77 0.00	II: 4.20 0.00			
2	80	L					
3	80	R	I: 1.77 0.00	II: 4.20 0.00	V: 5.97 0.00	II-I: 2.43	V-III: 1.77
4	80	R					V-I: 4.20

7356 SW 48th Street Miami, Florida 33155
305-668-6102

02-0450201A Page: Acc. Test Date: Jun. 27, 2018 Age: 34.8 years Report: Jun. 27, 2018

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	0.93	0.70 0.39	100	50-1500Hz
2	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	1.05	1.12 0.42	100	50-1500Hz
3	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	0.82	0.77 0.32	100	50-1500Hz
4	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Alt	0.81	0.89 0.48	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V-I: 5.87 0.00	II-I: 2.10	V-III: 1.75	V-I: 3.85
1	80	R	I: 1.82 0.00	II: 3.92 0.00			
2	80	R					
3	80	L	I: 1.98 0.00	II: 4.05 0.00	V-I: 5.80 0.00	II-I: 2.07	V-III: 1.75
4	80	L					V-I: 3.82

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 10262701 Page: App Test Date: mar. 19, 2019 Age: 15.2 years Report: jun. 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	ESLA80B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.73	0.77 0.39	50	50-1500Hz
2	ESLA80B.3	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.89	1.50 0.29	50	50-1500Hz
3	ESRA80A.4	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.73	1.17 0.23	50	50-1500Hz
4	ESRA80A.5	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.87	1.81 0.29	50	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V: 5.95 0.00	II-I: 2.13	V-III: 1.95	V-I: 4.08
1	80	L	I: 1.85 0.00				
2	80	L					
3	80	R	I: 1.85 0.00				
4	80	R	II: 4.03 0.00	V: 5.95 0.00	II-I: 2.18	V-III: 1.92	V-I: 4.10

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

102 100074500 Page: Acc Test Date: Jun 10, 2019 Age: 30.1 years Report: Jun 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filter
1	FSLAS0B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.47	0.70 0.35	50	100-1500Hz
2	FSLAS0B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.35	0.92 0.20	50	100-1500Hz
3	FSRAS0A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.80	1.58 0.21	50	100-1500Hz
4	FSRAS0A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.44	0.75 0.31	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(µV) (AR=Amplitude Ratio)	V: 5.85 0.00	II-I: 2.35	V-III: 1.75	V-I: 4.10
1	80	L	I: 1.75 0.00	II: 4.10 0.00			
2	80	L					
3	80	R	I: 1.77 0.00	II: 4.10 0.00	V: 5.80 0.00	II-I: 2.32	V-III: 1.70
4	80	R					V-I: 4.02

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 08529121 Page: App Test Date: Jun. 18, 2019 Age: 13.2 years Report: Jun. 26, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	GCLA80B.5	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	21.1	Rare	0.46	1.24 0.21	100	100-1500Hz
2	GCLA80B.6	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	21.1	Rare	0.40	1.15 0.18	100	100-1500Hz
3	GCRAB0A.14	80nHL	R	Inst	Click	1024/5	21.1	Rare	2.17	0.98 0.56	100	50-1500Hz
4	GCRAB0A.16	80nHL	R	Inst	Click	1024/2	21.1	Rare	2.75	1.53 0.36	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peaks: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 1.77 0.00 III: 3.85 0.00 V: 5.70 0.00 II-I: 2.08 V-II: 1.85 V-I: 3.93
3	80	R	I: 1.88 0.00 III: 3.92 0.00 V: 5.72 0.00 II-I: 2.05 V-II: 1.80 V-I: 3.85
4	80	R

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

no response page Age Test Date: Nov. 14, 2019 Age: 14.9 years Report Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.61	1.57 0.24	50	100-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.44	1.08 0.19	50	100-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.51	2.38 0.12	50	100-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.55	1.45 0.28	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(µV) (AR=Amplitude Ratio)	V: 5.70 0.00	II-I: 2.03	V-III: 1.73	V-I: 3.75
1	80	L	I: 1.95 0.00				
2	80	L					
3	80	R					
4	80	R	I: 1.90 0.00		II-I: 2.08	V-III: 1.77	V-I: 3.85

Test Date: mar. 21, 2018 Age: 21.8 years Report: jun. 17, 2019

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)				
1	80	L	I: 1.82 0.00	II: 3.92 0.00	V: 5.83 0.00	III-I: 2.10	V-III: 1.90
2	80	L					V-I: 4.00
3	80	L					
4	80	R	I: 2.08 0.00	II: 4.00 0.00	V: 5.97 0.00	III-I: 1.92	V-III: 1.97
5	80	R					V-I: 3.90
6	80	R

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 0899540C Page: Acq. Test Date: Jan. 08, 2019 - Mar. 26, 2019 Report Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filter
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.35	1.39 0.14	50	100-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.47	0.75 0.28	50	100-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.83	0.93 0.41	50	100-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.81	0.91 0.42	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V: 5.95 0.00	II-I: 2.20	V-III: 1.98	V-I: 4.18
1	80	L	I: 1.77 0.00	II: 3.98 0.00			
2	80	L					
3	80	R					
4	80	R	I: 1.90 0.00	II: 3.98 0.00	V: 5.90 0.00	II-I: 2.08	V-III: 1.93

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

Page: Assr Test Date: oct 24, 2018 Age: 15.5 years Report: jun 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.82	1.14 0.33	100	50-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.57	1.20 0.30	100	50-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.48	1.58 0.15	100	50-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.81	1.47 0.25	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V-I: 5.90 0.00	II-I: 2.15	V-II: 2.05	V-I: 4.20
1	80	L	I: 1.70 0.00	II: 3.85 0.00			
2	80	L					
3	80	R	I: 1.88 0.00	II: 3.83 0.00	V: 5.97 0.00	II-I: 2.15	V-II: 2.15
4	80	R

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 1385645H Page: Acc. Test Date: apr. 08, 2018 Age: 11.6 years Report On: 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/4	19.3	Rare	0.43	0.81 0.37	100	50-1500Hz
2	NEW	90nHL	L	Inst	Click	1024/4	19.3	Rare	0.80	0.70 0.42	100	50-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/7	19.3	Rare	0.59	3.05 0.11	100	50-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/3	19.3	Rare	0.83	1.08 0.27	100	50-1500Hz
5	NEW	90nHL	R	Inst	Click	1024/1	19.3	Rare	0.96	0.88 0.46	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	90	L	I: 1.70 0.00 III: 4.00 0.00 V: 5.67 0.00 II-I: 2.30 V-III: 1.67 V-I: 3.97
3	80	R	
4	80	R	
5	90	R	I: 1.75 0.00 III: 3.98 0.00 V: 5.65 0.00 II-I: 2.23 V-III: 1.68 V-I: 3.90

7356 SW 49th Street Miami, Florida 33155
305-668-6102

102-07021050 Page: Acc. Test Date: mar. 28, 2018 Age: 18.6 years Report: mar. 28, 2018

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	LBRA80A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Alt	0.49	0.83 0.34	100	50-1500Hz
2	LBRA80A.4	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Alt	0.41	0.84 0.29	100	50-1500Hz
3	LBRA80B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	0.25	0.48 0.23	100	50-1500Hz
4	LBRA80B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Alt	0.42	0.81 0.15	100	50-1500Hz
5	LBRA80B.3	80nHL	L	Inst	Click	1024/4	27.7	Alt	0.32	0.47 0.39	100	50-1500Hz
6	LBRA80B.4	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Alt	0.43	0.87 0.21	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	R	
2	80	R	I: 1.98 0.00 III: 4.30 0.00 V: 6.13 0.00 II-I: 2.32 V-III: 1.83 V-I: 4.15
3	80	L	I: 2.33 0.00 III: 4.53 0.00 V: 6.40 0.00 II-I: 2.20 V-III: 1.88 V-I: 4.08
4	80	L	
5	80	L	
6	80	L

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 188949E Page: Acc Test Date: Nov. 28, 2019 Age: 45.7 years Report Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	LALA80B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.52	1.30 0.25	50	100-1500Hz
2	LALA80B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.56	1.05 0.29	50	100-1500Hz
3	LARA80A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/7	27.7	Rare	3.85	0.88 1.09	50	100-1500Hz
4	LARA80A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	2.20	0.88 0.84	50	100-1500Hz
5	LARA80A.3	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.88	0.88 0.29	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 1.88 0.00 III: 3.90 0.00 V: 5.53 0.00 II-I: 2.22 V-III: 1.63 V-I: 3.85
3	80	R	
4	80	R	
5	80	R	I: 1.82 0.00 III: 3.88 0.00 V: 5.60 0.00 II-I: 2.05 V-III: 1.72 V-I: 3.77

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

102 10/25/2019 Page Age Test Date: Nov. 14, 2019 Age: 31.1 years Report Jan. 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	LDLAS08.3	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.59	1.20 0.29	50	100-1500Hz
2	LDLAS08.7	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.40	0.88 0.23	50	100-1500Hz
3	LDLAS08.8	80nHL	L	Inst	Click	1024/2	27.7	Rare	0.87	1.99 0.26	50	100-1500Hz
4	LDRAS0A.4	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.37	0.77 0.24	50	100-1500Hz
5	LDRAS0A.7	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.46	0.90 0.30	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 1.73 0.00 II: 4.30 0.00 V: 6.05 0.00 II-I: 2.57 V-II: 1.75 V-I: 4.32
3	80	L	
4	80	R	I: 2.20 0.00 II: 4.35 0.00 V: 6.28 0.00 II-I: 2.15 V-II: 1.93 V-I: 4.08
5	80	R

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 06204138 Page: Acc Test Date: Jan. 15, 2019 Age: 12.8 years Report Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	L0LA80B.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.74	4.00 0.10	50	100-1500Hz
2	L0LA80B.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.88	3.14 0.12	50	100-1500Hz
3	L0RA80A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.87	2.30 0.17	50	100-1500Hz
4	L0RA80A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.70	1.95 0.21	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V-I: 5.47 0.00	II-I: 2.03	V-III: 1.50	V-I: 3.52
1	80	L	I: 1.95 0.00	II: 3.98 0.00			
2	80	L					
3	80	R					
4	80	R	I: 1.98 0.00	II: 3.98 0.00	V: 5.45 0.00	II-I: 2.00	V-III: 1.48

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

02-14372002 Page: App Test Date: nov. 28, 2018 Age: 25.7 years Report: Jun. 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	MCLAS06.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.73	1.09 0.19	50	100-1500Hz
2	MCLAS06.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.87	1.03 0.18	50	100-1500Hz
3	MCLAS06A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.71	1.03 0.21	50	100-1500Hz
4	MCLAS06A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.86	1.38 0.17	50	100-1500Hz
5	MCLAS06A.3	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.87	0.87 0.27	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 2.13 0.00 III: 4.10 0.00 V: 5.88 0.00 II-I: 1.97 V-III: 1.78 V-I: 3.75
3	80	R	
4	80	R	I: 1.85 0.00 III: 4.08 0.00 V: 5.85 0.00 II-I: 2.43 V-III: 1.77 V-I: 4.20
5	80	R

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

102 12/20/2018 Page Age Test Date: aug. 29, 2018 Age: 33.3 years Report Jan. 10, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	MMLASOB.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.75	2.97 0.19	100	50-1500Hz
2	MMLASOB.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.49	1.30 0.19	100	50-1500Hz
3	MMRASOA.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.75	1.57 0.28	100	50-1500Hz
4	MMRASOA.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.86	1.52 0.25	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 1.88 0.00 III: 3.92 0.00 V: 5.63 0.00 II-I: 2.05 V-III: 1.70 V-I: 3.75
3	80	R	
4	80	R	I: 1.88 0.00 III: 3.85 0.00 V: 5.53 0.00 II-I: 1.98 V-III: 1.68 V-I: 3.65

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

02 12052004 Page Age Test Date: sat, 10, 2018 Age: 15.1 years Report by: 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	MNLAB06.1	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.85	2.47 0.13	50	100-1500Hz
2	MNLAB06.2	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.58	2.31 0.11	50	100-1500Hz
3	MNLAB06A.1	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.51	0.58 0.50	50	100-1500Hz
4	MNLAB06A.2	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.49	0.70 0.36	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V: 5.35 0.00	II: 2.23	V4II: 1.47	V-I: 3.70
1	80	L	I: 1.65 0.00				
2	80	L					
3	80	R					
4	80	R	I: 1.75 0.00	II: 3.95 0.00	V: 5.50 0.00	II-I: 2.20	V4II: 1.55

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 04512361 Page: App Test Date: Nov. 28, 2019 Age: 32.8 years Report Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filter
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.44	1.10 0.22	50	100-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.37	0.50 0.40	50	100-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.28	0.71 0.20	50	100-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.39	0.89 0.27	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peaks: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amp Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 1.77 0.00 III: 4.00 0.00 V: 5.88 0.00 II-I: 2.23 V-III: 1.88 V-I: 4.10
3	80	R	
4	80	R	I: 1.77 0.00 III: 3.98 0.00 V: 5.90 0.00 II-I: 2.20 V-III: 1.93 V-I: 4.13

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 11493460 Page: Acc. Test Date: ago. 15, 2018 Age: 11.5 years Report Jan. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.72	1.59 0.24	100	50-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024/1	27.7	Rare	0.79	1.95 0.28	100	50-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	1.00	3.20 0.20	100	50-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024/0	27.7	Rare	0.89	3.16 0.14	100	50-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)
1	80	L	
2	80	L	I: 1.88 0.00 III: 3.85 0.00 V: 5.80 0.00 II-I: 2.18 V-III: 1.75 V-I: 3.92
3	80	R	
4	80	R	I: 1.85 0.00 III: 3.90 0.00 V: 5.85 0.00 II-I: 2.25 V-III: 1.75 V-I: 4.00

6800 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-658-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ID: 13395280 Page: Acc. Test Date: Feb. 28, 2019 Age: 10.9 years Report: Jun. 17, 2019

Num	Filename	Int	Ear	Stim.	Type	Stim/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024A1	27.7	Rare	0.50	1.92 0.16	50	100-1500Hz
2	NEW	80nHL	L	Inst	Click	1024A1	27.7	Rare	0.89	1.18 0.29	50	100-1500Hz
3	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024A0	27.7	Rare	0.85	0.83 0.23	50	100-1500Hz
4	NEW	80nHL	R	Inst	Click	1024A2	27.7	Rare	0.83	1.13 0.24	50	100-1500Hz

System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)Indicates different region used

Num	Int	Ear	Peak: Latency(ms) Amp(μV) (AR=Amplitude Ratio)	V-I: 2.28	V-III: 1.43	V-I: 3.70
1	80	L	I: 1.70 0.00 II: 3.98 0.00	V: 5.40 0.00		
2	80	L				
3	80	R				
4	80	R	I: 1.70 0.00 II: 3.98 0.00	V: 5.40 0.00	V-III: 1.43	V-I: 3.70