ERIKA MATSUMURA

Efeito da apneia obstrutiva do sono na audição de adultos

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

Programa de Ciências da Reabilitação
Área de concentração: Audição
Orientadora: Profa. Dra. Renata Mota
Mamede de Carvalho

São Paulo

2016

ERIKA MATSUMURA

Efeito da apneia obstrutiva do sono na audição de adultos

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

Programa de Ciências da Reabilitação
Área de concentração: Audição
Orientadora: Profa. Dra. Renata Mota
Mamede de Carvalho

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Matsumura, Erika

Efeito da apneia obstrutiva do sono na audição de adultos / Erika Matsumura. --
São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Renata Mota Mamede de Carvalho.

Descritores: 1.Apneia do sono tipo obstrutiva 2.Audição 3.Cóclea 4.Testes de
impedância acústica 5.Potenciais evocados auditivos 6.Apneia

USP/FM/DBD-136/16

Dedico este trabalho,

*Primeiramente a **Deus**, pela sua presença constante em todos os momentos e em todos os passos da minha vida, iluminando e guiando meu caminho.*

Aos meus pais, Yoshiko Matsumura e Tatsuo Matsumura, meus maiores exemplos de amor, humildade, caráter e superação. Por todo apoio, amor e, principalmente, por ensinarem que as maiores riquezas que podemos ter nesse mundo são o conhecimento, a gratidão e o amor. Esta conquista é de vocês, meus queridos e amados pais.

*Ao meu amor eterno, meu marido **Lucas Hian**, que sempre me apoiou em todas as decisões, me encorajou e, acima de tudo, compreendeu as minhas ausências. Você é meu exemplo de dedicação em tudo que se propõe a fazer, minha inspiração! Sem o seu suporte não teria concluído este trabalho! Dedico mais esta etapa alcançada a você, meu amor. Te amo !!!*

Agradecimentos Especiais

À minha orientadora Professora Doutora **Renata Mota Mamede de Carvalho**, por tornar possível a realização deste estudo, pela oportunidade de fazer pesquisa, por ter acreditado neste trabalho, pelas palavras de carinho, incentivo e pelas orientações que tanto enriqueceram este trabalho e possibilitaram meu crescimento profissional e pessoal. Muito obrigada!

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)**, pela oportunidade, condições de aprendizado e realização deste trabalho.

À agência de fomento **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro (2013/10281-7) e por proporcionar a divulgação de parte deste estudo em congresso internacional.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor **Geraldo Lorenzi Filho**, pela disponibilidade e pelas ideias que aprimoraram grandemente este trabalho desde o início até a sua conclusão. Sou muito grata por abrir as portas do Laboratório do Sono do InCor permitindo o acesso aos voluntários, sem os quais não seria possível realizar este estudo.

À **Interacoustics** que ofereceu suporte desde o início da coleta até a extração de dados para as análises.

Às Professoras Doutoras **Carla Gentile Matas**, **Eliane Schochat** e **Alessandra Spada Durante**, pelas valiosas sugestões e reflexões passadas no momento da qualificação, contribuindo de forma expressiva no aprimoramento deste trabalho.

Às fonoaudiólogas Doutoras **Seisse Gabriela Gandolfi Sanches** e **Fernanda Cristina Leite Magliaro**, pela oportunidade de aprendizado, disponibilidade de tempo, palavras de apoio e amizade.

Às queridas amigas mestrandas **Raquel M. Pedreño** e **Mariana K. Kamita**, não só pela grande ajuda na coleta dos dados, mas acima de tudo, pela amizade, incentivo e afeto que traspassaram a vida acadêmica. Vocês são pessoas mais do que especiais, são amigas queridas.

A todos os fonoaudiólogos do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional que contribuíram através de ajuda, palavras de apoio, companhia e momentos de descontração, em especial à Dra. **Jordana Soares**, Me. **Tathiany S. Pichelli**, Me. **Bruna Cibir**, Me. **Natália F. S. Brito**, Dra. **Renata A. Leite**, Ms. **Karenina S. Calarga**, Me. **Liliane A. Fagundes**, Ms. **Clayton H. Rocha**, Dra. **Nádia Vilela**, Dra. **Renata Filippini**, Dra. **Camila M. Rabelo**, Dra. **Caroline N. Rocha-Muniz** e Me. **Taise A. Sena**.

A todos da equipe do Laboratório do Sono do InCor, em especial às queridas fonoaudiólogas Dra. **Vanessa Ieto**, Dra. **Fabiane Kayamori** e à nutricionista Me. **Lunara Freitas**, pela imprescindível ajuda e companhia de vocês. As admiro pelo modelo de profissionais e pesquisadoras que são.

À estatística Mestre **Aline Santos Damascena**, não somente pela análise dos dados, mas por sua disponibilidade em vários momentos durante e após a análise dos dados deste estudo.

A todos os **voluntários** que colaboraram com a pesquisa, cedendo seu precioso tempo. Sem a participação de vocês nada disso seria possível.

Aos meus irmãos **Isao Matsumura** e **Takao Matsumura** que desde sempre me apoiam, incentivam e torcem por mim. Obrigada pela cumplicidade e carinho de vocês.

Aos queridos padrinhos e também sogros **Aparecida Saira P. da Silva** e **João Cândido da Silva**. Muito obrigada por toda a torcida, apoio e carinho cedidos.

A todos os meus amigos e familiares, pessoas importantes não só neste, mas em tantos outros momentos de minha vida.

A todos que contribuíram de alguma forma com este trabalho.

Muito obrigada!

Esta tese está de acordo com as normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO	5
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1 Apneia obstrutiva do sono	6
3.2 Imitância acústica	10
3.2.1 Energia de absorvância.....	11
3.3 Emissões otoacústicas por produto de distorção.....	16
3.4 – Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.....	17
3.5 Achados auditivos em portadores de apneia obstrutiva do sono	19
4. MÉTODOS	26
4.1 Casuística.....	26
4.1.1 Critérios de seleção	27
4.2 Material	29
4.3 Procedimentos.....	30
4.3.1 Informações aos participantes.....	30
4.3.2 Coleta da história clínica dos sujeitos	30
4.3.3 Inspeção em meato acústico externo.....	30
4.3.4 Audiometria tonal limiar.....	30
4.3.5 Timpanometria e pesquisa de reflexos acústicos do estapédio	31
4.3.6 Energia de absorvância.....	33
4.3.7 Emissões otoacústicas por produto de distorção	35
4.3.8 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico	35
4.4 Método estatístico.....	37
5. RESULTADOS.....	40
5.1 Caracterização da amostra	40
5.2 Audiometria.....	41

5.3 Timpanometria.....	45
5.4 Reflexos acústicos.....	50
5.5 Energia de absorvância.....	55
5.6 Emissões otoacústicas por produto de distorção.....	61
5.7 Correlação entre emissões otoacústicas por produto de distorção e saturação mínima de oxihemoglobina.....	65
5.8 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico.....	66
6. DISCUSSÃO.....	75
6.1 Caracterização da amostra.....	75
6.2 Audiometria.....	78
6.3 Timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais	79
6.4 Energia de absorvância.....	79
6.5 Emissões otoacústicas por produto de distorção.....	83
6.6 Correlação entre emissões otoacústicas por produto de distorção e saturação periférica da oxihemoglobina mínima	86
6.7 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico.....	87
7. CONCLUSÃO.....	92
8. ANEXOS.....	93
7. REFERÊNCIAS.....	98

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Fluxograma dos participantes elegíveis, excluídos e distribuição da amostra para os grupos de estudo..... 28
- Figura 2** – Imagem representativa do traçado da timpanometria com tom de sonda de 226 Hz realizada na orelha direita. 32
- Figura 3** – Imagem representativa do registro dos reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais obtidos nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz em orelha direita. 32
- Figura 4** – Imagem representativa do registro da Energia de Absorvância na pressão de pico timpanométrico obtido na orelha direita. 34
- Figura 5** – Gráfico apresentando os perfis médios com os respectivos intervalos com 95% de confiança dos limiares auditivos de acordo com a orelha e com o grupo de doença. 44
- Figura 6** – Gráficos do tipo boxplot para o volume equivalente de meato acústico externo (V_{MAE}) de acordo com a orelha e o grupo de doença. 47
- Figura 7** – Gráficos do tipo boxplot para pressão de pico timpanométrico (PPT) de acordo com a orelha e com o grupo de doença. 47
- Figura 8** – Gráficos do tipo boxplot para admitância compensada na altura da membrana timpânica (Y_{MT}) de acordo com a orelha e com o grupo de doença. 48
- Figura 9** – Gráfico apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para o reflexo acústico ipsilateral de acordo com o grupo de doença em cada orelha. 51
- Figura 10** – Gráfico apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para o reflexo acústico contralateral de acordo com o grupo de doença em cada orelha. 53
- Figura 11** - Gráficos apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para a energia de absorvância para 16 frequências de acordo com a orelha e grupo de doença; p5) percentil 5% dos dados normativos fornecidos pelo Titan; p95) percentil 95% dos dados normativos fornecidos pelo Titan..... 59

Figura 12 - Gráficos apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para a energia de absorvância para 107 frequências de acordo com a orelha e grupo de doença.	59
Figura 13 – Gráfico de linha apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção de acordo com o grupo de doença em cada orelha.....	63
Figura 14 – Gráficos apresentando os valores de amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e saturação mínima de oxihemoglobina com as médias das orelhas de acordo com grupo e frequência.	66
Figura 15 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> da latência absoluta da onda I em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.	69
Figura 16 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> da latência absoluta da onda III em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.	69
Figura 17 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> para a latência absoluta da onda V em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.	70
Figura 18 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> para o interpico I-III em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.	70
Figura 19 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> para o interpico III-V em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.	71
Figura 20 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> para o interpico I-V em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.	71
Figura 21 - Gráficos do tipo <i>boxplot</i> da diferença interaural da onda V entre os grupos.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Padrão de normalidade dos valores de latências e interpico do PEATE para adultos, proposto pelo manual do Smart – EP – IHS.	37
Tabela 2 - Medidas descritivas e comparação das variáveis Idade, IMC, IAH e SpO ₂ mínima entre os grupos.....	41
Tabela 3 - Medidas descritivas do limiar da audiometria de acordo com a frequência e o grupo de doença na orelha esquerda.	42
Tabela 4 - Medidas descritivas do limiar da audiometria de acordo com a frequência e o grupo de doença na orelha direita.	43
Tabela 5 - Análise de variância para a audiometria.	45
Tabela 6 - Resultados da análise de variância após a correção de Greenhouse-Geisser para a audiometria.	45
Tabela 7 - Medidas descritivas das variáveis da timpanometria de acordo com o grupo de doença na orelha esquerda.....	46
Tabela 8 - Medidas descritivas das variáveis da timpanometria de acordo com o grupo de doença na orelha direita.....	46
Tabela 9 - Análise de Variância para volume equivalente de meato acústico externo (V_{MAE}).	49
Tabela 10 - Análise de Variância para pressão de pico timpanométrico (PPT).	49
Tabela 11 - Análise de Variância para admitância compensada na altura da membrana timpânica (Y_{MT}).....	49
Tabela 12 - Medidas descritivas para o reflexo ipsilateral de acordo com o grupo da doença na orelha esquerda.....	50
Tabela 13 - Medidas descritivas para o reflexo ipsilateral de acordo com o grupo da doença na orelha direita.	51
Tabela 14 - Medidas descritivas para o reflexo contralateral de acordo com o grupo da doença na orelha esquerda.....	52

Tabela 15 - Medidas descritivas para o reflexo contralateral de acordo com o grupo da doença na orelha direita.	53
Tabela 16 - Análise de Variância para reflexo acústico ipsilateral.	54
Tabela 17 - Resultado da análise de variância após correção de Greenhouse-Geisser para o reflexo acústico ipsilateral.	54
Tabela 18 - Análise de variância para reflexo acústico contralateral.	55
Tabela 19 - Resultado da análise de variância após correção de Greenhouse-Geisser para o reflexo acústico contralateral.	55
Tabela 20 - Medidas descritivas da energia de absorvância para 16 frequências de acordo com o grupo da doença na orelha esquerda.	56
Tabela 21 - Medidas descritivas da energia de absorvância para 16 frequências de acordo com o grupo da doença na orelha direita.	57
Tabela 22 - Análise de variância para a energia de absorvância.....	60
Tabela 23 - Resultados da análise de variância após a correção de Greenhouse-Geisser para a energia de absorvância.....	60
Tabela 24 - Medidas descritivas das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção em dBNPS de acordo com o grupo de doença na orelha esquerda	61
Tabela 25 - Medidas descritivas das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção em dBNPS de acordo com o grupo de doença na orelha direita.	62
Tabela 26 - Análise de Variância para as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção.	64
Tabela 27 - Resultado da análise de variância após correção de Greenhouse-Geisser para as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção.	64
Tabela 28 - Correlação de Spearman para as amplitudes das EOAPD e SpO ₂ para as médias das duas orelhas por grupo e frequência.....	65

Tabela 29 - Medidas descritivas para as latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, I-V e III-V do PEATE em milissegundos de acordo com o grupo de doença na orelha esquerda..... 67

Tabela 30 - Medidas descritivas para as latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, I-V e III-V do PEATE em milissegundos de acordo com o grupo de doença na orelha direita. 68

Tabela 31 - Análise de Variância para latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V, I-V..... 72

Tabela 32 - Medidas descritivas da diferença interaural da onda V de acordo com o grupo de doença. 73

Tabela 33 - Tabela com percentual de alterações em latências das ondas I, III, V e interpico I-V encontrados para cada grupo considerando os valores de normalidade fornecido pelo Smart EP – Intelligent Hearing Systems. 74

Tabela 34 - Faixa etária amostral em estudos que relacionam a AOS e audição em comparação com o presente estudo. 77

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAMS	Academia Americana da Medicina do Sono
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
AOS	apneia obstrutiva do sono
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
daPa	deca Pascal
dB	decibel
dBNA	decibel nível de audição
dBNPS	decibel nível de pressão sonora
EA	energia de absorvância
ECG	eletrocardiograma
EEG	eletroencefalograma
EMG	eletromiograma
EOA	emissões otoacústicas
EOG	eletrooculograma
EOAT	emissões otoacústicas transientes
EOAPD	emissões otoacústicas por produto de distorção
ER	energia de reflectância
et al.	e colaboradores
f_1	frequência 1
f_2	frequência 2
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GG	genioglosso
Hz	Hertz

IABL	imitância acústica de banda larga
InCor	Instituto do Coração
IAH	índice de apneia e hipopneia
IMC	índice de massa corpórea
KHz	quilo Hertz
L1	intensidade <i>f1</i>
L2	intensidade <i>f2</i>
m	massa
ml	mililitros
mmho	mili mho (unidade de admitância acústica)
ms	milissegundo
NREM	<i>no rapid eye movement</i>
OD	orelha direita
OE	orelha esquerda
P _{CO2}	saturação do dióxido de carbono arterial
PEA	potenciais evocados auditivos
PEATE	potenciais evocados auditivos de tronco encefálico
PPS	<i>pitch pattern sequence</i>
PPT	pressão de pico timpanométrico
PSG	polissonografia
REM	<i>rapid eye movement</i>
s	segundo
SpO ₂	saturação periférica da oxihemoglobina
USP	Universidade de São Paulo
VAS	vias aéreas superiores
V _{MAE}	volume equivalente do meato acústico externo

Vol	volume
Y	admitância
Y_{MT}	admitância compensada na altura da membrana timpânica
Z	impedância

RESUMO

Matsumura E. *Efeito da apneia obstrutiva do sono na audição de adultos* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) provoca modificações na arquitetura normal do sono, fragmentando-o de forma crônica com hipóxias intermitentes levando, a longo prazo, a sérias consequências na saúde. Acredita-se que a ocorrência de eventos respiratórios durante o sono como apneia e hipopneia pode prejudicar o mecanismo de transdução da orelha interna e a transmissão de impulsos nervosos ao longo da via auditiva que são altamente dependentes do fornecimento do oxigênio. Contudo, essa associação não se encontra bem estabelecida na literatura. Adicionalmente, sujeitos com AOS poderiam apresentar alterações na função de transferência acústica da orelha média devido ao desequilíbrio pressórico existente nas vias aéreas superiores durante o sono, característico da fisiopatologia da doença. **Objetivo:** Comparar os achados da avaliação auditiva entre os indivíduos portadores e não portadores de AOS. **Método:** A casuística foi composta por 38 adultos do sexo masculino, média de idade de 35,8 ($\pm 7,2$) e foram divididos em quatro grupos experimentais pareados por idade e índice da massa corpórea. Os grupos foram classificados com base na polissonografia em: controle (n=10), AOS leve (n=11), AOS moderada (n=8) e AOS grave (n=9). Todos os sujeitos do estudo negaram história pregressa de risco para perda auditiva. Todos os sujeitos foram submetidos à audiometria convencional, timpanometria, pesquisa de reflexos acústicos ipsi e contralaterais, imitância acústica de banda larga com estímulo clique de 226 a 8000 Hz para obtenção da energia de absorvância (EA), emissões otoacústicas por produto de distorção e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico. Os resultados foram submetidos às análises estatísticas e o nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes. **Resultados:** As medidas da EA não mostraram diferença significativa entre os grupos quando considerados somente o fator grupo (sem AOS, AOS leve, moderada e grave). Para o efeito de interação entre os fatores grupo e frequência, o valor da média da EA do grupo com AOS de grau moderado foi significativamente maior do que do grupo com AOS de grau leve ($p=0,003$) em 8000 Hz. O grupo com AOS de grau grave apresentou menores valores das médias das amplitudes das EOAPD

quando comparados aos dos grupos controle, AOS de grau leve e AOS de grau moderado ($p=0,02$, $p=0,03$ e $p=0,01$, respectivamente). Não houve diferença significativa nos valores das latências absolutas das ondas I, III e V, e interpicos I-III, III-V e I-V entre os grupos. Observou-se associação entre a presença da AOS e alteração da latência absoluta da onda V ($p=0,03$). Foi observada associação entre AOS de grau moderado e alteração da latência da onda V ($p=0,01$). **Conclusão:** A presença da AOS está associada à presença de alteração na condução nervosa do estímulo acústico na via auditiva em tronco encefálico. A presença de AOS de grau grave prejudicou a função coclear. De maneira geral, a função de transferência acústica da orelha média é similar entre os adultos com e sem AOS.

Descritores: apneia do sono tipo obstrutiva; audição; cóclea; testes de impedância acústica; potenciais evocados auditivos; apneia.

ABSTRACT

Matsumura E. *Effects of obstructive sleep apnea in adult hearing* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: The obstructive sleep apnea (OSA) can change the normal sleep architecture, fragmenting it chronically with intermittent hypoxias and, to the long time, inducing to serious consequences to health. It is believed that the occurrence of respiratory events during sleep with the presence of apnea and hipopneia can damage the transduction mechanism of the inner ear and nerve impulses transmission along the auditory pathways, which are highly dependent on the oxygen supply. However, this association is not well established. Moreover, the acoustic transference function of middle ear could show alterations, due to the pressure changes that occur in upper airway during the sleep, typical of OSA pathophysiology. **Objective:** To compare the findings of the hearing evaluations between subjects with OSA and without OSA. **Method:** A total of 38 subjects of the male sex, mean age 35.8 (± 7.2), were divided into four groups, which were matched for age and body mass index. The groups were classified by the means of polysomnography in without OSA (n=10), mild OSA (n=11), moderate OSA (n=8) and severe OSA (n=9). All the subjects denied a history of risk for hearing loss. These subjects were submitted to: conventional audiometry, tympanometry, ipsilateral, contralateral acoustic reflex, wideband acoustic immittance for measurements of energy of absorbance (EA) with click stimulus of 226 to 8000 Hz, distortion product of otoacoustic emissions (DPOAE) and click evoked auditory brainstem responses (ABR). The recorded data of each analysis were conducted to an appropriate statistical test and was adopted the significant level of 5% for all the tests. **Results:** The EA data did not showed statistical differences among the groups when considering only the OSA severity factor (without, mild, moderate or severe). For the interaction between OSA severity and frequency factors, the mean value of EA of moderate OSA group was significant higher than the mild OSA group ($p=0.003$) in 8000 Hz. The severe OSA group presented lower mean values of amplitudes of DPOAE when compared to the control group, mild and moderate OSA groups (respectively, $p=0.02$, $p=0.03$ and $p=0.01$). For ABR, no differences was observed in latencies waves I, III and V, and interpeaks I-III, III-V and I-V values among the groups.

Conclusion: The presence of OSA is associated with the presence of alterations in the nerve conduction of acoustic stimuli in the auditory pathway in the brainstem. The presence of severe OSA impaired the DPOAE responses. In general, the acoustic transference function of middle ear is similar between the adults with and without OSA.

Descriptors: sleep apnea, obstructive; hearing; cochlea; acoustic impedance tests; evoked potentials, auditory; apnea.

1. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é reconhecida como uma das importantes causas de morbidade e mortalidade, sendo associada a extensa gama de doenças cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, fisiológicas, além de prejuízos cognitivos e vem sendo considerada como um dos grandes problemas da saúde pública¹⁻⁸.

A AOS é caracterizada por recorrente obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono causando a redução da ventilação (hipopneias) ou paradas completas da ventilação (apneia)⁹. A AOS pode conduzir a inúmeras consequências diurnas, como sonolência excessiva, risco de acidentes automobilísticos, além de doenças cardiovasculares, AVC e piora da qualidade de vida^{1, 2, 10-12}. Um estudo recente realizado na região metropolitana de São Paulo estimou que a prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é em torno de 33% em adultos. A SAOS é definida pelo Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) maior do que 5 eventos por hora de sono associado a sintomas, ou IAH maior do que 15 eventos por hora de sono independente de sintomas⁷.

A tendência ao colapso das vias aéreas superiores ocorre na porção faríngea, devido ao aumento da esperada redução do tônus dos músculos responsáveis pela manutenção da permeabilidade faríngea durante o sono. As alterações fisiológicas que ocorrem durante a apneia promovem hipertensão noturna pela ativação do sistema nervoso simpático, redução da contratilidade do miocárdio, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca com consequente estresse da parede do miocárdio, depressão da atividade

parassimpática, provocando estresse oxidativo e inflamação sistêmica, ativação das plaquetas, aumento da hiperviscosidade do plasma sanguíneo e diminuição da função vascular endotelial^{6, 13-15}. Estes estímulos nocivos podem contribuir para a ocorrência de uma série de situações indesejáveis que afetam direta ou indiretamente o sistema auditivo, pois os mecanismos de transdução da orelha interna e transmissão de impulsos nervosos ao longo da via auditiva são altamente dependentes do fornecimento do oxigênio e da irrigação sanguínea^{16, 17}.

A associação da perda auditiva súbita neurossensorial na AOS pode estar relacionada aos mecanismos de estresse oxidativo, insuficiência vascular e aos fatores de risco cardiovascular¹⁸. A hipóxia resulta em danos nos nervos periféricos causando sua isquemia que, ao longo do tempo, leva a neuropatia inevitável por suprimir os mecanismos que reduzem o prejuízo no nervo periférico quando a hipóxia torna-se crônica¹⁹. Adicionalmente, a hiperviscosidade sanguínea encontrada em indivíduos com AOS dificulta a microcirculação, resultando em alterações no componente neurossensorial da via auditiva e tronco encefálico¹⁷.

A possibilidade da AOS interferir no processo de geração e transmissão de impulsos nervosos ao nível do sistema auditivo não se encontra bem estabelecida na literatura, havendo dúvidas quanto ao real efeito da AOS sobre a audição^{18, 20}. Indivíduos portadores de AOS poderiam apresentar sérias alterações nos mecanismos descritos acima, em decorrência da hiperviscosidade do plasma sanguíneo e dos ciclos de hipóxia causados pela apneia que podem conduzir à perda auditiva. Além disso, a avaliação da função de transferência acústica da orelha média nos sujeitos com AOS deve ser

investigada devido à possibilidade de se encontrar discretas alterações causadas pelo desequilíbrio pressórico existente nas vias aéreas superiores no momento da inspiração durante o sono, característico da fisiopatologia da AOS. A transferência de uma energia acústica na orelha média é medida pela imitância acústica, que descreve a facilidade (admitância) ou a oposição (impedância) ao fluxo de energia sonora que o sistema oferece.

Atualmente, a timpanometria por meio da admitância acústica é o procedimento padrão adotado para se avaliar a função da orelha média através do estímulo acústico de 226 Hz²¹. Contudo, a partir das duas últimas décadas, a imitância acústica de banda larga (IABL) vem sendo explorada para avaliar a função de transferência acústica da orelha média com ampla faixa de frequência²², quantificando a energia sonora absorvida pela orelha média (energia de absorvância) e refletida pela membrana timpânica (reflectância). Desta forma, a energia de absorvância (EA) apresenta vantagens sobre a timpanometria de tom de sonda de única frequência, pois possibilita a análise de informações referentes a uma faixa extensa de frequências (226 a 8000 Hz) que são testadas simultaneamente em curto espaço de tempo, oferecendo dados sobre as propriedades da orelha externa e orelha média²³.

O sistema auditivo não apresenta função exclusiva de captação de estímulos sonoros de forma passiva, mas também apresenta a função ativa produzindo sons como subproduto, as chamadas emissões otoacústicas (EOA) que são descritas como sendo a liberação de energia sonora originada na cóclea que se propaga pela orelha média até o meato acústico externo²⁴. Os testes de emissões otoacústicas possibilitam a obtenção de informações sobre a

integridade funcional da cóclea de forma objetiva, simples, rápida e não invasiva, dispensando uso de eletrodos e podendo ser aplicado em várias faixas etárias²⁵.

A avaliação da atividade neuroelétrica da via auditiva, desde o nervo auditivo até o córtex cerebral, em resposta a um estímulo ou evento acústico é realizada através dos Potenciais Evocados Auditivos. O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) é bastante utilizado clinicamente, devido a sua característica de reprodutibilidade e propriedades de localização.

Com base nas informações apresentadas, a melhor compreensão da relação entre AOS e os parâmetros auditivos poderá trazer benefícios tanto para o clínico que poderá instituir programas e tratamentos preventivos por meio de testes para diagnósticos precoces baseado nos achados deste estudo, quanto para o paciente portador de AOS, ocasionando melhora de sua qualidade de vida.

A hipótese deste estudo é de que discretas alterações auditivas possam estar presentes em pacientes com AOS e que tais alterações possam se manifestar de forma diferente conforme o grau de severidade do distúrbio do sono.

2. OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo geral caracterizar os achados da avaliação eletroacústica e eletrofisiológica da audição dos sujeitos portadores de AOS de grau leve, moderado e grave.

Para este fim, os objetivos específicos foram avaliar e comparar os sujeitos portadores de AOS de grau leve, moderado, grave e controle (sem AOS) quanto ao:

- nível de energia de absorvância;
- nível das emissões otoacústicas por produto de distorção;
- padrão das respostas do potencial evocado auditivo de tronco encefálico.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo foi organizado por assunto, dando-se prioridade ao encadeamento de ideias e, quando possível, a ordem cronológica. Para maior clareza, a revisão de literatura foi dividida em quatro partes distintas:

3.1 Apneia obstrutiva do sono;

3.2 Imitância acústica;

3.2.1 Energia de absorvância;

3.3 Emissões otoacústicas por produto de distorção

3.4 Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

3.5 Achados auditivos em portadores de apneia obstrutiva do sono

3.1 Apneia obstrutiva do sono

A AOS é um distúrbio respiratório do sono que envolve estruturas da região faríngea, principalmente da orofaringe, responsáveis pela permeabilidade das vias aéreas superiores (VAS)²⁶⁻²⁸. É importante observar que não há estrutura óssea ou cartilaginosa no nível faríngeo e orofaríngeo que possa sustentar a permeabilidade das VAS durante o sono. Essa permeabilidade das VAS depende da atividade dos músculos abdutores. Durante o sono ocorre o relaxamento funcional dos músculos faríngeos e orofaríngeos responsáveis pela manutenção das VAS. Os indivíduos com AOS, apresentam uma diminuição acentuada das VAS para a passagem de ar durante o sono, com consequente desequilíbrio pressórico no momento da inspiração e concomitante aumento da pressão negativa na orofaringe, ocasionando resistência da passagem de ar nas

VAS, ruídos (ronco), redução (hipopneia) ou cessação completa (apneia) do fluxo aéreo com despertares frequentes durante o sono²⁹⁻³¹. Se a força dos músculos abdutores da faringe estiver diminuída na inspiração durante o sono, a contração do diafragma e dos músculos intercostais externos poderá gerar uma pressão intratorácica negativa que poderá, portanto, superar a força de suporte dos músculos abdutores da faringe e ocasionar o fechamento ou redução da área transversal da faringe³¹. Mais precisamente, no início do sono dos sujeitos com AOS, há uma grande redução da atividade eletromiográfica (EMG) do músculo genioglosso (GG), predispondo ao colapso faríngeo e, ao longo do curso do evento obstrutivo, a atividade do GG aumenta em resposta ao crescimento da saturação do dióxido de carbono arterial (P_{CO_2}) até o momento em que ocorre o despertar do sono com retorno da respiração²⁶. No estado de vigília os sujeitos com AOS, em sua maioria, não apresentam problemas com a permeabilidade das VAS^{9, 26}.

Para diagnosticar os distúrbios de sono, a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) recomenda a utilização da polissonografia (PSG), considerada até o momento como exame “padrão-ouro”³². Este procedimento realiza o registro simultâneo de diversas variáveis fisiológicas durante o sono, como o eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo nasal e oral, esforço respiratório torácico e abdominal, movimentos corporais, gases sanguíneos (saturação periférica de oxihemoglobina – SpO_2 – e concentração de dióxido de carbono), posição corporal, dentre outras. De acordo com o manual da AAMS de 2012, o estagiamento do sono deve ser realizado por um profissional treinado, pois não existem equipamentos que possibilitem o registro com capacidade de análise

automática e fidedigna dos dados³³. Os estágios do sono são divididos da seguinte maneira: estágio V – vigília; sono NREM (não REM – sem movimento rápido dos olhos) que é subdividido em três estágios: N1, N2 e N3, no sentido mais superficial para o mais profundo; e o sono REM (movimento rápido dos olhos)³³.

A AOS é caracterizada pela presença de episódios recorrentes de apneia e/ou hipopneia durante o sono, sendo que a apneia é definida pela ocorrência de paradas respiratórias por um período maior ou igual a 10 segundos associadas ao esforço ventilatório contínuo, e a hipopneia é caracterizada pela redução do fluxo aéreo respiratório em 30% por um período maior ou igual a 10 segundos, estando associada com, pelo menos, um dos seguintes fatores: redução de 3% na saturação do oxigênio ou despertar durante o sono^{9, 32-34}. A gravidade desta patologia é determinada pelo índice de apneia e hipopneia (IAH) por hora de sono, ou seja, pelo número de ocorrência desses eventos respiratórios durante uma hora de sono³⁵. Para tanto, a AAMS classificou a gravidade da AOS da seguinte forma: AOS de grau leve (IAH entre 5 e 15 eventos por hora de sono); AOS de grau moderado (IAH entre 15 e 30 eventos por hora de sono); e AOS de grau grave (IAH $\geq$ 30 eventos por hora de sono)³³.

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma derivação da definição da AOS caracterizada pela presença de IAH maior ou igual a 15, ou quando o IAH é igual ou maior que 5 com sintomas associados como fadiga, cefaleia matutina, queda do rendimento intelectual, depressão, sonolência diurna excessiva com riscos de acidentes ocupacionais e automobilísticos^{30, 36-39}. Fatores como idade, aumento de peso, posição mandibular e aumento de tonsilas e de adenoide também podem colaborar causando a síndrome da

AOS⁴⁰. No entanto, nem todos os pacientes com AOS referem esses fatores e sintomas associados à síndrome.

Desta forma, a AOS apresenta 3 principais características que modificam a arquitetura normal do sono: condução ao aumento da pressão intratorácica negativa, fragmentação do sono e hipóxias intermitentes^{5, 6, 41, 42}. Essas recorrentes hipóxias noturnas presentes em sujeitos com AOS estão relacionadas com alterações fisiológicas que ocorrem durante a apneia, promovendo a hipertensão noturna pela ativação do sistema nervoso simpático, redução da contratilidade do miocárdio, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca com consequente estresse da parede do miocárdio, depressão da atividade parassimpática, provocando estresse oxidativo e inflamação sistêmica, ativação das plaquetas, diminuição da função vascular endotelial, além de alterações metabólicas que ocasionam obesidade e resistência à leptina e insulina^{6, 14, 43}. Assim, estas complicações podem conduzir para o risco de doenças cardiovasculares como hipertensão, disfunção sistólica e diastólica, arritmia cardíaca, isquemia cardíaca, doença arterial coronariana e infarto do miocárdio¹³. Portanto, a AOS vem sendo considerada como um importante problema de saúde pública, devido à alta prevalência e forte associação com hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças coronarianas, arritmias, infarto cardíaco, hipertensão pulmonar e desordens neurocognitivas^{3-7, 30, 44}.

Os dados de prevalência da AOS nas últimas duas décadas apontam para um aumento de milhões de pessoas afetadas, explicado pela recente epidemia de obesidade^{5, 6, 42}. Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que a

prevalência de adultos com $IAH \geq 15$ é de, aproximadamente, 13% para os homens e 6% para mulheres⁵. O mesmo estudo estimou que 14% dos homens e 5% das mulheres apresentam $IAH \geq 5$ somado ao sintoma de sonolência diurna excessiva. O estudo realizado na cidade de São Paulo mostrou prevalência de 32,8% de adultos com a síndrome da apneia obstrutiva do sono⁷. Essas taxas estimadas de prevalência demonstram aumento substancial nas duas últimas décadas, relativos entre 14% e 55% dependendo do subgrupo⁵.

3.2 Imitância acústica

A imitância acústica é uma forma de avaliação da função da orelha média e se refere, de maneira geral, à transferência de uma energia acústica descrevendo a facilidade (admitância - Y) ou a oposição (impedância - Z) ao fluxo de energia sonora que o sistema oferece, sendo essas duas medidas recíprocas ($Y = 1/Z$). A impedância acústica observada na transmissão sonora do conduto auditivo externo à cóclea é determinada pela: (a) interação da massa, rigidez e atrito, que são as características físicas do sistema auditivo existentes na orelha média; (b) impedância dos líquidos intralabirínticos. O efeito de rigidez do sistema controla a transmissão de frequências baixas, ao passo que o efeito de massa no sistema rege a transmissão de frequências altas. Sendo assim, quando se objetiva estudar a rigidez do sistema é requerido o uso de sonda de frequência baixa como a de 226 Hz. Já quando se quer estudar o efeito do aumento de massa, como encontrado nas patologias com acúmulo de secreção em orelha média, o uso de sonda com frequência alta é mais indicada⁴⁵.

Na timpanometria é mais frequente a utilização de tons puros para obtenção do traçado da magnitude de admitância em função da variação da pressão do ar²¹. No timpanograma a admitância é representada no eixo y, em mili mho (mmho), e a pressão do ar está representada no eixo x, em deca Pascal (daPa). Desta forma, o procedimento padrão adotado para se avaliar a função da orelha média é a timpanometria, através da admitância acústica com o uso de frequência única²¹.

3.2.1 Energia de absorvância

Nas duas últimas décadas a admitância acústica de banda larga (IABL) vem sendo explorada para avaliar a função de transferência acústica em ampla faixa de frequência pela orelha média, quantificando a energia sonora absorvida e refletida no meato acústico externo, emergindo como uma ferramenta clínica útil por oferecer mais informações na avaliação da orelha média quando comparada à timpanometria convencional⁴⁶⁻⁵³. A IABL analisa as medidas de energia de absorvância (EA) e energia de reflectância (ER)⁵⁴. A energia de reflectância é a razão entre a energia refletida sobre a energia incidente na membrana timpânica, fornecendo dados sobre a energia acústica que é refletida pela membrana timpânica e a absorvida pela orelha média^{52, 55-57}. Essa energia de reflectância é dimensionada por uma escala de 0,0 a 1,0 sendo 1,0 quando toda energia sonora é refletida e 0,0 quando toda energia sonora é absorvida pelo sistema^{52, 58}. Para medir a energia de reflectância, os estímulos sonoros são gerados e interpretados por um sistema complexo de sonda. Para tanto, a energia de reflectância está relacionada com a impedância pelas equações 1 e 2:

$$R(f) = \frac{Z_{ear}^N(f) - 1}{Z_{ear}^N(f) + 1} \quad (1)$$

$$Z_{ear}^N(f) = \frac{Z_{ear}(f)}{\frac{d v}{A}} \quad (2)$$

Onde,

f = frequência;

$Z_{ear}^N(f)$ = impedância normalizada (equação 2);

d = densidade do ar;

v = velocidade do som no ar;

A = área transversal do MAE (localização da medida no MAE);

R = função de transferência entre ondas de pressão Refletida e Incidente;

Z = função e transferência normalizada entre pressão e velocidade do volume.

A energia de reflectância é calculada pela equação 3:

$$ER = |R(f)|^2 \quad (3)$$

Quando comparada à timpanometria convencional de frequência única, a ER da orelha média apresenta as seguintes vantagens: (a) não é necessária a pressurização do canal auditivo externo e com isso não ocorre distorção no canal; (b) as medidas são realizadas em uma faixa ampla de frequência, ao contrário de uma única frequência avaliada na timpanometria²².

A EA é a recíproca da ER, ou seja, é a razão da energia acústica que é absorvida pela orelha média sobre a energia acústica que incide na membrana timpânica, medindo em curto espaço de tempo a resposta acústica de banda larga no conduto auditivo externo^{21, 56}. A EA também não é dimensionável e varia de 0,0 (quando toda energia sonora é refletida) a 1,0 (quando toda energia sonora é absorvida). A EA está relacionada com a ER conforme equações 4 e 5:

$$EA = 1 - ER \quad (4)$$

Ou seja,

$$EA = 1 - |R(f)|^2 \quad (5)$$

Segundo estudo de Liu et al. (2008)²¹, a duração do procedimento de avaliação da EA, de maneira geral, é a mesma quando comparada a equipamentos clínicos convencionalmente utilizados para avaliação da função da orelha média. Neste estudo, os autores avaliaram a EA sob condição de pressão ambiente e no pico de pressão timpanométrico em uma população

adulta considerada como ouvinte normal e obtiveram resultados similares aos apresentados previamente por meio de faixa de frequência de banda larga e frequência única de sonda. Ainda, a EA em pressão ambiente foi menor para frequências abaixo de 2 kHz, quando comparada à EA de pressão de pico timpanométrico, devido à diferença residual de pressão presente no momento da inserção da sonda antes da medição da EA em pressão ambiente. Ou seja, quando a sonda é empurrada para dentro do meato acústico externo o volume de ar é reduzido e a pressão de ar é aumentada. Sendo assim, se a vedação ocorrer de forma ideal, a pressão poderá permanecer no meato acústico externo durante o tempo de avaliação, que foi cerca de 1s. No entanto, segundo os autores, a presença de qualquer discrepância não afetaria a utilização clínica, pois tais efeitos seriam compartilhados nas medições feitas em quaisquer condições da orelha média, seja ela normal ou alterada.

Shahnaz et al. (2014)⁵⁹ mostraram que a ER é eficaz para detectar as mudanças que ocorrem durante a maturação da orelha média nos seis primeiros meses de vida. No momento do nascimento, a orelha média apresenta massa superior e menores resistência e complacência e, ao longo do crescimento do bebê a orelha média gradualmente passa a apresentar redução da massa com o aumentos da resistência e da complacência. Isto pode ser entendido pelas mudanças que ocorrem nas estruturas da orelha média e meato acústico externo ao longo da idade pesquisada, onde há um aumento da cavidade da orelha média e redução dos detritos na orelha média, além da diminuição global de elementos resistivos que pode ter contribuído com as mudanças observadas em seu estudo através da ER. Também estudando os neonatos, Aithal et al. (2014)⁶⁰, verificaram uma redução significativa das médias de EA dos neonatos

que falharam na bateria de testes quando comparadas às médias da EA dos neonatos que passaram na bateria de testes composta por timpanometria de 1000 Hz e EOAPD.

Em um estudo realizado por Sanford e Brockett (2014)⁶¹, envolvendo variadas disfunções de orelha média em 2 adultos e 30 crianças, a IABL apresentou resultados sugestivos de disfunção em orelha média enquanto que a timpanometria de frequência única apresentou dados dentro do critério da normalidade. Outros dados provenientes da IABL, como nível de admitância, fase e volume equivalente do meato acústico externo nas condições de suspeita de otite média secretora, pico timpanométrico negativo e presença de tubo de ventilação, mostraram perfis distintos que podem ser úteis para discriminar diferentes patologias da orelha média. Assim, a IABL obtida pelos autores deste estudo em algumas condições da orelha média foram consistentes com os padrões e perfis observados em estudos anteriores a este.

Quanto à inserção da sonda, é sugerido que esta seja de forma mais profunda possível para minimizar a variabilidade nas medições da ER no próprio sujeito, pois desta forma poderia reduzir os vazamentos acústicos, ao mesmo tempo em que corre menor risco do resultado ser afetado pelo efeito de perdas acústicas que ocorrem ao longo do meato acústico externo⁶².

3.3 Emissões otoacústicas por produto de distorção

As emissões otoacústicas (EOA) são descritas como um fenômeno que é ocasionado pela liberação de energia sonora originada na cóclea que se propaga pela orelha média até o meato acústico externo²⁴. Essas emissões estão relacionadas com a atividade de células sensoriais externas do órgão de Corti, sendo que parte dessa energia acústica é encaminhada do sentido da cóclea para o meato acústico externo, onde são registradas por um microfone posicionado na sonda e vedado por oliva de látex. O registro das EOA é o método de detecção de alterações de origem coclear, de forma objetiva, simples, rápida, não invasiva e que dispensa uso de eletrodos, podendo ser aplicado em várias faixas etárias²⁵.

Existem dois tipos de emissões otoacústicas: espontâneas e evocadas. As EOA espontâneas são respostas emitidas pela cóclea independente da estimulação acústica, mas sem utilização clínica, pois estão presentes em apenas 30 a 40% das pessoas com níveis de audição considerados normais⁶³. Há três tipos de EOA evocadas: Transientes, por Estímulo Frequência e por Produto de Distorção. No caso das EOA transientes as respostas cocleares são produzidas por estímulos sonoros breves (geralmente estímulo do tipo clique). Nas EOA por Estímulo Frequência as respostas cocleares são produzidas por meio da apresentação de tom puro. Já as EOA por Produto de Distorção são produzidas por meio da estimulação de dois tons puros simultaneamente (f_1 e f_2)⁶⁴.

Os testes de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) e emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD)

encontram-se bem estabelecidos na prática clínica, fazendo parte da rotina de testes audiológicos por oferecerem informações sobre a integridade funcional da cóclea de forma objetiva.

As EOAPD são observadas quando o estímulo acústico contendo dois tons puros de diferentes frequências são apresentados simultaneamente à orelha (f_1 e f_2 ; f_2 de maior frequência). A cóclea responde então ao estímulo gerando de forma não-linear uma terceira frequência por distorção intermodular dos dois tons puros apresentados⁶⁵. A maior resposta de produto de distorção ocorre na frequência resultante da seguinte equação 6⁶⁶:

$$2f_1 - f_2 \quad (6)$$

sendo a relação f_1/f_2 próxima de 1,22. A faixa de frequência avaliada nas EOAPD variam de 500 a 8000 Hz.

3.4 – Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

O registro de atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo, da orelha interna até o córtex cerebral, em resposta à estimulação acústica, é denominado de Potenciais Evocados Auditivos (PEA), que fornecem medidas objetivas sobre a integridade do sistema auditivo como um todo, desde o sistema auditivo periférico ao central⁶⁷. Os PEA baseiam-se nas chamadas latências, isto é, no intervalo de tempo em que as respostas ocorrem após início da estimulação⁶⁸.

Os potenciais podem ser classificados em potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latências, sendo também denominados respectivamente de precoces, médios e tardios. O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) é o mais conhecido dentre os Potenciais Evocados Auditivos de curta latência ou precoces, e devido a sua reprodutibilidade e propriedade de localização é o mais utilizado clinicamente, sendo também denominado de Audiometria de Tronco Encefálico (BERA- *Brainstem Evoked Response Audiometry* ou ABR- *Auditory Brainstem Response*).

O PEATE é gerado por disparos sincrônicos ao longo das estruturas da via auditiva, as quais incluem o nervo auditivo, núcleo coclear, complexo olivar superior, lemnisco lateral e colículo inferior⁶⁹. Encontramos sete ondas no PEATE, sendo que as ondas I, III e V são as de maior amplitude e mais visíveis. Essas três ondas são geradas por uma ou mais estruturas ao longo da via auditiva no tronco encefálico. Por meio do estímulo clique o PEATE tem como principal objetivo avaliar a integridade do tronco auditivo cerebral.

As medidas de latências dos picos das ondas do PEATE são utilizadas como parâmetros para fins diagnósticos, sendo as mais utilizadas: latência absoluta da onda V, diferença interaural da latência da onda V, e os interpicos I-III, III-V, I-V. A presença ou a ausência dessas respostas, em um determinado intervalo de latência, permite observar a existência de alterações funcionais e estruturais que podem estar comprometendo a transmissão do estímulo acústico ao longo da via auditiva desde o nervo auditivo até o tronco encefálico⁷⁰.

Moller et al. (1981)⁶⁹ descreveu os sítios geradores das ondas referidas: onda I – porção distal ao tronco encefálico do nervo auditivo; onda II – porção proximal ao tronco encefálico do nervo auditivo; onda III – núcleo coclear; onda

IV – complexo olivar superior; onda V – lemnisco lateral; onda VI – colículo inferior; onda VII – corpo geniculado medial. Atualmente, esta classificação de Mooler et al. (1981)⁶⁹ é a mais aceita.

3.5 Achados auditivos em portadores de apneia obstrutiva do sono

Mosko et al. (198)³⁹ verificaram que os sujeitos com AOS apresentam respostas estáveis do PEATE quando registrados tanto no estado de vigília, quanto durante o sono com concomitante dessaturação de oxigênio (em torno de 45 a 70%). Os autores relatam que os episódios repetidos de dessaturação de oxigênio presentes na AOS não possui efeito agudo nem crônico sobre a via auditiva no tronco encefálico. Ainda, os autores observaram que todos os sujeitos do estudo apresentaram respostas dentro dos padrões de normalidade. No entanto, os autores avaliaram somente 6 sujeitos com AOS neste estudo.

Para estudar a hipótese de que os adultos com síndrome de AOS poderiam apresentar lesão em tronco encefálico, Urban et al. (1996)⁷¹ avaliaram 18 adultos com síndrome de AOS e sintomas associados como ronco intenso e sonolência diurna excessiva. Entretanto, não foi encontrada qualquer alteração através do PEATE, não sustentando a hipótese de que a lesão em tronco encefálico estaria presente em adultos com SAOS.

Para estudar o efeito do ronco na audição de adultos com AOS, Hoffstein et al. (1999)⁷² avaliaram 219 pacientes, 118 destes com queixa principal de ronco, 74 referindo como sendo roncadores habituais e somente 37 pacientes sem queixa de ronco. Neste estudo não observaram associação entre a relação

das medidas de intensidade de ronco com os limiares auditivos em ambas as orelhas de ambos os sexos. Os dados deste estudo mostraram que a média do nível de intensidade do ronco foi de 59 ± 4 dB, o qual foi considerado muito baixo para provocar alguma perda auditiva, mesmo que expostos por um longo período de tempo.

Para avaliar a hipótese de que a hiperviscosidade sanguínea presente nos sujeitos com síndrome da AOS pode causar alterações no PEATE, Bernath et al. (2009)¹⁷ realizaram um estudo prospectivo com 610 adultos portadores de AOS. A hiperviscosidade sanguínea foi verificada em 45% dos sujeitos (n=282) e a alteração em PEATE foi observada apenas no grupo com hiperviscosidade sanguínea. Neste grupo, 84% (n=239) apresentou PEATE alterado, sendo que 24% (n=57) apresentou alteração coclear bilateral (ausência das latências absolutas de todas as ondas) e em 76% (n=182) foi observada alteração em tronco encefálico (atraso significativo da latência absoluta da onda III). Todos os sujeitos com hiperviscosidade sanguínea passaram por 6 meses de terapia com pressão aérea positiva contínua (CPAP – *continuous positive airway pressure*). Após a terapia, verificaram que a hiperviscosidade foi normalizada em 66% (n=159) dos pacientes. Destes pacientes, a latência absoluta da onda III foi normalizada em 70% (n=112). Já os pacientes que antes da terapia haviam apresentado alteração neurosensorial, não conseguiram melhorar o resultado em PEATE, mesmo a terapia mostrando resultados eficazes normalizando a viscosidade sanguínea. Este estudo foi o primeiro que confirmou a influência da hiperviscosidade sanguínea e sua consequente microcirculação alterada nas respostas do PEATE, para o qual foram observadas alterações em componente neurosensorial e tronco encefálico. Assim, os autores discutiram que a

irreversibilidade dos resultados dos casos com alteração neurossensorial indicam disfunção coclear que, provavelmente, pode ser explicado pelo inadequado fornecimento do sangue na região da artéria auditiva interna. Os autores especulam que os pacientes portadores de AOS sem hiperviscosidade, com resultados dentro da normalidade no PEATE, poderiam apresentar mecanismos compensatórios efetivos para equilibrar a hipoxemia, hipercapnia, acidose e microcirculação alterada desenvolvidos durante a apneia.

Ao estudarem a associação entre AOS e disfunção auditiva em adultos com idade acima de 50 anos, Hwang et al. (2011)⁷³ não encontraram diferença na resposta periférica da função auditiva entre os grupos com e sem AOS. Os autores supõem que pela amostra ter sido muito pequena não encontraram a possível influência da AOS de grau grave na audição periférica dos indivíduos com idade mais avançada. Já na avaliação da função auditiva central através do teste de padrão de frequência e duração, o grupo com AOS apresentou pior desempenho de forma significativa quando comparado ao grupo controle. Os autores deste estudo concluíram que a AOS está unicamente associada à piora da função auditiva central e não ao limiar periférico em indivíduos com idade avançada.

Para estudar a hipótese de que a AOS de grau grave poderia ser um fator de risco para perda auditiva, Casale et al. (2012)²⁰ avaliaram adultos com AOS de grau grave e sem AOS, por meio de EOAT, EOAPD, audiometria tonal e PEATE. Os achados mostraram menor reprodutibilidade das EOAT e também uma piora da relação sinal/ruído de cada frequência testada no grupo com AOS grave. Nos resultados das EOAPD, os valores de amplitude foram menores no grupo com AOS grave. Segundo os autores, estes achados podem ser atribuídos

ao fato das células ciliadas serem vulneráveis à redução do nível de oxigênio no sangue, decorrente dos ciclos de hipóxia característicos da doença da AOS. Ainda, os autores discutem que esse achado pode ser resultado do impacto de vaso espasmo, trombose, embolia, hipercoagulação como consequências de um longo período de exposição da doença do sono. Na audiometria, tanto a média dos limiares auditivos, quanto a frequência específica de 4 kHz do grupo com AOS grave foi maior do que no grupo controle. Observou-se um aumento nas latências das ondas I, III e V e interpicos III-V e IV no PEATE, assim como menor reprodutibilidade e alteração retrococlear, mais especificamente em tronco encefálico alto. Os autores consideram que a ocorrência da hipóxia crônica pode ter conduzido à disfunção na via auditiva no tronco encefálico. Não foi encontrada nenhuma correlação entre o índice de dessaturação de oxigênio e os parâmetros audiológicos o que, segundo os autores, pode ser explicado pela amostra do estudo ser muito reduzida. Ainda, os autores argumentam que é possível que o prejuízo na via auditiva decorrente de hipoxemias intermitentes possam se manifestar nos casos em que o tempo de exposição a doença tenha sido maior. Por fim, através dos resultados deste estudo, os autores sugerem que a AOS de grau grave poderia representar um fator de risco para alteração na via auditiva.

Sheu et al. (2012)¹⁸ estudaram a associação entre pacientes com AOS e a ocorrência da perda auditiva súbita neurossensorial através de levantamento feito no Banco de Dados do Seguro de Saúde de Taiwan. De 19.152 pacientes, 1,2% dos pacientes tiveram diagnóstico de AOS previamente à data do diagnóstico da perda auditiva súbita neurossensorial e os autores deste estudo consideraram a possibilidade de que a AOS esteja associada às alterações

cardiovasculares e metabólicas, incluindo doenças do coração, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. No entanto, os dados deste estudo sugerem que doenças cardiovasculares e fator de risco cardiovascular não são os únicos mecanismos que estão associados ao risco de desenvolvimento da perda auditiva súbita neurosensorial e que, portanto, os atuais mecanismos que contribuem para a associação entre AOS e a perda auditiva súbita neurosensorial não encontram-se esclarecidas. O banco de dados utilizado neste estudo não apresentou informações referentes ao grau da AOS e da perda auditiva, nem sobre o índice de massa corpórea, o que foi considerado um viés, sendo necessária a realização de mais estudos para o esclarecimento do efeito destes fatores.

Sivri et al. (2013)⁷⁴ analisaram a orelha média de adultos com AOS de grau moderado a grave, para verificar o efeito do uso do CPAP durante seis meses. Os pacientes do grupo de estudo foram subdivididos conforme a intensidade da pressão aplicada pelos equipamentos durante o tratamento (8 a 10 cmH₂O, 10 a 12 cmH₂O, 12 a 14 cmH₂O). Quase todos os sujeitos do grupo de estudo que chegaram a apresentar curva timpanométrica alterada (tipo B e tipo C) passaram a apresentar curva timpanométrica do tipo A após 6 meses de tratamento com o CPAP. O que antes do uso do CPAP correspondia a 85,2% de curvas timpanométricas do tipo A no grupo de estudo, passou a ser de 97,4% ($p < 0,01$) após o tratamento com CPAP, fato este que fez com que os autores considerassem a possibilidade de tratar as alterações de orelha média através do equipamento CPAP. Foi observado ainda neste estudo que houve um aumento significativo da pressão da orelha média nos grupos que utilizaram o

CPAP e que este aumento foi proporcional ao nível de pressão aplicado pelo equipamento para cada um dos três grupos que haviam sido subdivididos ($p < 0,01$). Mais do que isso, observaram que quanto maior era o nível de pressão aplicado pelo CPAP durante o tratamento, houve tendência a maiores mudanças na pressão da orelha média. Ou seja, aqueles que utilizaram pressão de 12 a 14 cmH₂O apresentaram aumento significativo da pressão da orelha média quando comparados aos que usaram o nível de pressão do equipamento entre 8 e 10 cm H₂O ($p < 0,05$).

Recentemente, Ballancchino et al. (2015)⁷⁵ fizeram o primeiro estudo investigando a associação entre distúrbios respiratórios do sono e os distúrbios auditivos em sujeitos com tinnitus de ambos os sexos com idades entre 14 e 85 anos. O estudo constatou que os sujeitos com tinnitus apresentaram alto risco para AOS através da aplicação do questionário STOP BANG e ferramenta de triagem com base nas quatro variáveis: sexo, nível de pressão sanguínea, IMC e auto percepção de ronco durante o sono. Além disso, os resultados deste estudo mostraram que os sujeitos com tinnitus apresentaram pior resposta na audiometria para frequências de 0,25 a 16 kHz ($p < 0,001$), assim como menor relação sinal ruído nas EOAT ($p < 0,001$) comparados ao grupo controle. Essas disfunções cocleares encontradas neste estudo foram discutidas como sendo provavelmente causadas por insuficiência vascular, estresse oxidativo, vasoespasmos, trombose, embolismo e hipercoagulação em consequência da presença dos distúrbios respiratórios do sono. O grupo com tinnitus apresentou expressiva ocorrência de perda auditiva de grau severo (58,70%) em relação ao grupo controle (16,89%) para a média das frequências de 0,25 a 4 kHz. Os

autores deste estudo destacaram o fato da AOS contribuir para o desenvolvimento do enfraquecimento da função neuronal e vascular da cóclea resultando em tinnitus e perda auditiva neurossensorial. Adicionalmente aos achados, os resultados do estudo constataram que o risco relativo dos distúrbios respiratórios do sono e o tinnitus foi de 4,83 ($p < 0,0001$), mostrando que na presença de zumbido é razoável supor que há um risco para AOS, embora ainda sejam necessários mais estudos à respeito de AOS para confirmar estes resultados.

Thom et al. (2015)⁷⁶ verificaram que o CPAP durante o sono tem influência na pressão da orelha média de adultos com AOS. Ao avaliarem monoauralmente os pacientes com AOS equipados com CPAP, com medições através da timpanometria ao longo do sono, os autores encontraram forte correlação da pressão da orelha média e o aumento do nível de pressão aplicado pelo CPAP ($r = 0,82$ e $p < 0,001$) e também uma forte correlação entre o tempo de sono e pressão da orelha média ($r = 0,52$ e $p < 0,001$). Considerando que o limite normal da pressão da orelha média é de 100 daPa, os resultados deste estudo mostraram que a pressão da orelha média passou a ser de 104 daPa com o aumento da pressão aplicada pelo CPAP (10 cmH₂O). Estes resultados foram similares ao estudo de Lin et al. (2012)⁴⁴ que, ao avaliarem a pressão da orelha média dos adultos sem AOS em vigília, observaram aumento gradativo de 47, 82 e 129 daPa para níveis de pressão de CPAP de 5, 10 e 15 cmH₂O, respectivamente.

4. MÉTODOS

Esta pesquisa clínica, do tipo transversal observacional analítica, foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), sob número 352.909 em 07/08/2013 (Anexos I e II).

Este estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Audição Humana do Centro de Docência e Pesquisa no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP.

Todos os voluntários concordaram em participar deste estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo III) antes de serem submetidos às avaliações.

4.1 Casuística

O estudo foi composto por 38 sujeitos do sexo masculino com idade entre 22 e 54 anos. Todos os sujeitos passaram por exame de polissonografia realizado no Laboratório do Sono da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

4.1.1 Critérios de seleção

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão para este estudo: sujeitos do sexo masculino, com faixa etária de 22 a 55 anos de idade, possuir exame de polissonografia, tendo o exame no máximo um ano entre o período do diagnóstico polissonográfico e a avaliação auditiva.

Os critérios de exclusão adotados no estudo foram: história pregressa de risco para perda auditiva, incluindo exposição ao ruído laboral, tratamento alternativo para AOS com equipamento de pressão aérea contínua positiva (CPAP), além de índice de massa corpórea igual ou superior a 40 kg/m^2 (obtido pelo cálculo por meio da razão do peso sobre o quadrado da altura do sujeito, cujo valor é utilizado na classificação da condição da obesidade com base na composição e distribuição de gordura)⁷⁷.

A pesquisa nos prontuários do Laboratório do Sono do Incor (Instituto do Coração) do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi conduzida entre dezembro de 2013 e dezembro de 2015. O levantamento destes prontuários correspondeu o período entre janeiro de 2013 e dezembro de 2015, o que equivaleu a dados de 1587 sujeitos que passaram por atendimento no Laboratório do Sono do Incor. Foram eleitos 178 sujeitos que seriam convidados a participarem da pesquisa por apresentarem os critérios de inclusão. Destes, não foi possível entrar em contato com 77 sujeitos, em virtude de problemas com o número de telefone que ou foi considerado como inexistente, ou não pertencente ao paciente, ou até mesmo pelo não atendimento do telefonema. Outras razões ocasionaram na exclusão de sujeitos dentre elas: não comparecimento na data agendada ($n=11$), recusa de participação ($n=20$),

impedimento para continuidade do exame pela necessidade de encaminhamento ao otorrinolaringologista ($n=6$) e história pregressa de risco para perda auditiva ($n=15$). Inicialmente foram incluídos sujeitos do sexo feminino, porém devido à ausência de participante do sexo feminino com diagnóstico de AOS de grau grave, não foi possível o pareamento por sexo entre os grupos de estudo, resultando na exclusão de 11 voluntários do sexo feminino. O estudo foi concluído com a inclusão de 38 sujeitos. A casuística descrita acima, bem como a distribuição entre os grupos de estudo estão apresentados em forma de fluxograma na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma dos participantes elegíveis, excluídos e distribuição da amostra para os grupos de estudo.

4.2 Material

Para a execução do estudo foram utilizados os seguintes materiais:

- ✓ Protocolo para registro de dados de identificação dos participantes e coleta de história clínica utilizado pelo Setor de Audiologia Clínica do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO IV);
- ✓ Otoscópio da marca Heine (Heine Optotechnik GmbH & Co. KG, Alemanha);
- ✓ Audiômetro GSI-61 (Grason Stadler, EUA) e fones de ouvidos supra aurais TDH 50P (Telephonics, Estados Unidos);
- ✓ Cabina acústica atendendo à norma ANSI S3.1-1991 de nível de ruído ambiental;
- ✓ Analisador de orelha média Titan IMP440 - *Impedance Module* (Interacoustics, Dinamarca) com sonda básica, olivas BET55, cabo de extensão de sonda clínica de inserção para uso contralateral CIR55;
- ✓ Analisador dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico – Smart EP (Intelligent Hearing Systems, Estados Unidos);
- ✓ Pasta abrasiva e pasta eletrolítica;
- ✓ Fita microporosa (3M, Estados Unidos);
- ✓ Analisador de Emissões Cocleares ILO2 92 DP Echoport Versão 6 – (Otodynamics, Londres).

4.3 Procedimentos

4.3.1 Informações aos participantes

Todos os participantes receberam orientação sobre os procedimentos da pesquisa, suas dúvidas foram esclarecidas e, após concordarem em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3.2 Coleta da história clínica dos sujeitos

Foi realizada a coleta da história clínica dos voluntários da pesquisa, por meio do protocolo de Anamnese dirigido a adultos utilizado pelo Serviço de Audiologia Clínica do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.3.3 Inspeção em meato acústico externo

A inspeção do meato acústico externo foi realizada com otoscópio, para verificação de possíveis ocorrências que poderiam impedir a realização dos exames auditivos, como perfuração da membrana timpânica, obstruções em meato acústico externo por presença de corpo estranho ou por cerume.

4.3.4 Audiometria tonal limiar

Essa avaliação foi realizada com o audiômetro modelo GSI-61 da marca Grason-Stadler, com fones de ouvido supra-aurais modelo TDH-50 atendendo aos padrões das normas ANSI S 3.6-1989 e IEC 645-2 (1993), dentro da cabina acústica aferida de acordo com a norma ANSI S 3.1 (1991).

A audiometria tonal limiar foi pesquisada nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 Hz, iniciando-se pela frequência de 1000 Hz, seguida de 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 500 e 250 Hz, através do método descendente de 10 dB e ascendente de 5 dB. Os indivíduos foram orientados a levantar a mão e, logo em seguida, abaixá-la sempre que ouvissem o estímulo acústico que inicialmente seria dado de forma mais intensa e, gradativamente, seria apresentado de forma menos intensa, até passar a não ouvi-lo.

4.3.5 Timpanometria e pesquisa de reflexos acústicos do estapédio

A timpanometria e a pesquisa de reflexos acústicos do estapédio foram realizados através do equipamento Titan IMP440 – Interacoustics, por meio do programa de módulo clínico OtoAccess, instalado em um computador portátil e interligado a um módulo portátil com sonda básica e olivas de látex BET55.

Para a pesquisa de timpanometria o equipamento realizou no modo automático o registro da curva timpanométrica de admitância com tom de sonda de 226 Hz e faixa de pressão de 200 a -300 daPa. A pesquisa do reflexo acústico ipsilateral e contralateral foi feita também no modo automático para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. Nos casos em que houve ausência de reflexo acústico, foi dado o valor de 5 dBNA acima da saída máxima do equipamento.

Os sujeitos foram orientados para que não realizassem movimentos como: deglutir, movimentar a cabeça, falar durante o procedimento e foram avisados quanto ao início e final do exame.

As Figuras 2 e 3 mostram respectivamente as imagens obtidas após as avaliações de timpanometria e reflexos acústicos ipsi e contralaterais.

Figura 2 – Imagem representativa do traçado da timpanometria com tom de sonda de 226 Hz realizada na orelha direita.

Figura 3 – Imagem representativa do registro dos reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais obtidos nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz em orelha direita.

4.3.6 Energia de absorvância

A EA foi realizada concomitante à coleta da timpanometria com o mesmo equipamento Titan IMP440 – Interacoustics, com duração similar ao tempo levado para a registro da timpanometria, cerca de 2 segundos. Desta forma, foi utilizado o mesmo programa de módulo clínico OtoAccess, instalado no computador portátil e interligado a um módulo portátil com sonda básica e olivas de látex BET55. O Titan IMP440 não necessita de calibração diária, diferentemente de outros equipamentos utilizados para pesquisas da EA. Segundo recomendação do fabricante do equipamento, basta realizar anualmente a calibração.

Para a pesquisa da EA foi utilizado o estímulo acústico do tipo clique que abrange faixa de frequência de 226 a 8000 Hz, na intensidade de 65 dBNA. O IMP440, Titan dispõe os resultados em forma de gráficos expressos em percentual da EA no eixo y (0 a 100% de energia acústica absorvida) em função da banda larga de frequência no eixo x. As medidas da EA foram registradas em pressão de pico timpanométrico, conforme exemplificado na Figura 4.

Figura 4 – Imagem representativa do registro da Energia de Absorvância na pressão de pico timpanométrico obtido na orelha direita.

Para análise dos resultados da EA, foi necessário extrair os resultados utilizando uma planilha Excel que foi fornecida pelo próprio fabricante do equipamento. Nesta planilha ficam dispostos os valores da EA para as 107 bandas de frequências, além dos valores obtidos em todos os procedimentos avaliados. Baseado em estudo anterior que envolveu análise dos dados da IABL⁷⁸, cuja redução de 248 frequências para 15 frequências, através da média geométrica de 1/3 de oitava, não alterou os padrões de significância, o presente estudo optou pela redução das 107 frequências usando o mesmo cálculo de média geométrica (1/3 de oitava de frequências) restando, portanto, as 16

seguintes frequências: 250, 315, 400, 500, 630, 800, 1000, 1250, 1600, 2000, 2500, 3150, 4000, 5000, 6300 e 8000 Hz.

4.3.7 Emissões otoacústicas por produto de distorção

A pesquisa das amplitudes das EOAPD foi realizada através do ILO2 92 DP Echoport Versão 6, Otodynamics, com o paciente sentado em uma cadeira dentro da cabina acústica. Cada paciente foi orientado para permanecerem tranquilos durante o exame, em silêncio e evitar movimentos corporais e respiração profunda, cujos ruídos poderiam interferir nos resultados.

O exame foi realizado por meio da inserção da oliva adaptada à sonda do equipamento, no meato acústico externo, no qual foram apresentados duas frequências (tons puros) de forma simultânea (f_1 e f_2) em uma relação de $f_2/f_1=1,22$. A intensidade de f_1 foi de 65 dBNPS e de f_2 de 55 dBNPS. Foram consideradas as respostas de f_2 nas frequências de 1001, 2002, 2832, 4004, 4761 e 5652 Hz. O exame foi encerrado quando o ruído de fundo encontrava-se abaixo de 5 dBNPS e após, no mínimo, 3 varreduras em todas as frequências.

4.3.8 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

Para realização deste exame, os sujeitos foram posicionados em uma poltrona reclinável de forma que permaneceram sentados. Quando foi necessário, a poltrona foi reclinada para obter o máximo de relaxamento e redução das tensões musculares que poderiam causar artefatos no registro do exame. A superfície da pele foi limpa com pasta abrasiva nas regiões da fronte

e mastoides. Após a limpeza, os eletrodos foram fixados com o uso da pasta eletrolítica e presos por fita adesiva microporosa. Os eletrodos foram posicionados na fronte (Fpz) e mastoides esquerda e direita (M1 e M2), seguindo a norma IES 10-20⁷⁹. Foi verificado sempre o valor de impedância dos eletrodos para que permanecesse abaixo de 5 kohms.

A avaliação do PEATE foi feita pelo Smart EP, Intelligent Hearing Systems. O estímulo acústico utilizado para o registro do PEATE foi o clique com polaridade rarefeita (com filtro passa alto 100 Hz e passa baixo de 3000 Hz) apresentado monoauralmente a 80 dBnNA, com duração do estímulo de 0,1 ms e frequência de apresentação de 19,1 estímulos por segundo. No total foram apresentados 2048 estímulos, sendo que o número de artefatos foi sempre inferior a 10% do total de estímulos apresentados. O estímulo com polaridade condensada foi empregado em situações nas quais as amplitudes das respostas apresentaram-se reduzidas, possibilitando a escolha do melhor traçado das ondas para análise. Foram registrados dois traçados para garantir a reprodutibilidade da onda. Os valores das latências absolutas das ondas I, III, V e interpicos I-III, III-V e I-V em milissegundos (ms) foram identificados e analisados quantitativamente.

Os resultados do PEATE foram classificados como normal ou alterado em cada lado da orelha. Foi adotado o padrão de normalidade dos valores de latências absolutas das ondas I, III e V, e do interpico I-V para adultos, proposto pelo manual do equipamento Smart-EP – Intelligent Hearing Systems, que utilizou os dados de Jacobson⁸⁰ (Tabela 1).

Tabela 1 - Padrão de normalidade dos valores de latências e interpico do PEATE para adultos, proposto pelo manual do Smart – EP – IHS.

	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-V
Média (ms)	1,59	3,64	5,57	3,98
Desvio Padrão (ms)	0,48	0,34	0,32	0,25

Considerados dois valores de desvio padrão para classificação de latência normal.

4.4 Método estatístico

Neste estudo, as análises descritivas foram apresentadas por meio de tabelas com as principais medidas resumo de acordo com o grupo da doença, frequência e orelha. Foram construídos gráficos de perfis para as variáveis limiares auditivos (audiometria), reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais, emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e energia de absorvância (EA), de acordo com a orelha e o grupo de doença. Para os parâmetros da timpanometria (V_{MAE} , PPT e Y_{MT}) e para os parâmetros do PEATE (latências absolutas das ondas I, III e V, e interpicos I-III, III-V e I-V, e diferença interaural da onda V) foram construídos gráficos do tipo *boxplot* de acordo com a orelha e o grupo da doença.

O teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar a homogeneidade entre os grupos das variáveis basais idade, índice de massa corpórea (IMC), índice de apneia e hipopneia (IAH), saturação periférica da oxihemoglobina mínima (SpO_2 mínima) e da variável diferença interaural da onda V do PEATE. Uma análise de correlação pelo método de Spearman foi realizada

entre as amplitudes das EOAPD (nas diferentes frequências) e SpO₂ mínima de acordo com os grupos. Os valores das EOAPD foram calculados considerando a média das EOAPD das duas orelhas.

Para que pudesse ser feita a análise da EA, foi aplicada a redução de 107 para 16 frequências em bandas de 1/3 de oitava, por meio do cálculo da média geométrica em torno das frequências desejadas⁷⁸.

Foram utilizados os modelos de análise de variância (ANOVA) de 3 fatores com medidas repetidas em dois fatores⁸¹ para avaliar a influência da AOS nos limiares auditivos, reflexos acústicos ipsi e contralaterais, EA e nas EOAPD. Nos modelos, foram considerados os fatores grupo do grau de severidade da doença (Grupo), lado da orelha (Orelha) e Frequência, sendo os dois últimos considerados fatores com medidas repetidas. Foi aplicada aos níveis descritivos associados ao fator Frequência a correção proposta por Greenhouse-Geisser (1959)⁸². Essa correção foi utilizada para compensar a violação da hipótese de esfericidade da matriz de covariâncias do modelo, além de nos proteger contra uma inflação do erro tipo I, devido ao número elevado de níveis do fator Frequência.

Para avaliar o efeito da AOS nos parâmetros da timpanometria (V_{MAE} , PPT e Y_{MT}) e do PEATE (latências das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V) foram utilizados os modelos de análise de variância de 2 fatores com medidas repetidas em um fator (Orelha) para levar em conta uma possível dependência entre observações realizadas em um mesmo paciente⁸¹. As suposições de normalidade e de homogeneidade entre suas variâncias (homocedasticidade) dos modelos foram avaliadas por meio da análise dos resíduos⁸¹. Para as comparações múltiplas foi utilizado o método proposto por Holm (1979)⁸³.

Para verificar a associação do grau de severidade da AOS com o número de orelhas com respostas fora do padrão de normalidade para as latências I, III e V e interpico I-V foi realizado o teste não paramétrico Qui-quadrado. Por meio do teste não paramétrico exato de Fisher, foram realizadas as comparações múltiplas do número de orelhas com respostas fora do padrão de normalidade para as latências I, III e V, e interpico I-V do PEATE de cada grupo de doença (leve, moderado e grave) confrontando-os com o grupo controle.

Na análise do poder amostral, constatou-se que a amostra desse estudo tem poder superior a 80% para detectar tamanhos de efeitos moderados e grandes⁸⁴ para as variáveis que dependem da frequência acústica (EOAPD e EA). Para as variáveis do PEATE e para os parâmetros da timpanometria a amostra do estudo tem poder superior a 80% apenas para detectar tamanho de efeitos grandes⁸⁴.

As análises estatísticas foram feitas por meio do software R versão 3.2.2 (R Foundation, Estados Unidos) e Minitab 17 (Minitab Inc., Estados Unidos). O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5% ($\alpha=0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Este estudo considerou uma amostra composta por 38 pacientes divididos em 4 grupos de acordo com o grau de severidade da apneia obstrutiva do sono (AOS). Conforme apresentado na Tabela 2, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos de doença quanto à idade ($p=0,08$) e IMC ($p=0,15$). A maior média de idade foi encontrada no grupo com AOS de grau grave ($41,2 \pm 9,2$) quando comparada às médias da idade do grupo controle ($33,6 \pm 6,4$), AOS de grau leve ($32,8 \pm 2,9$) e AOS de grau moderado ($34,1 \pm 6,8$). Em conformidade com o esperado, foi encontrada diferença para o IAH ($p<0,01$), indicando que todos os grupos deste estudo diferiram estatisticamente entre si.

Quanto à saturação periférica de oxihemoglobina mínima (SpO_2 mínima), o grupo com AOS de grau grave apresentou menor valor de média, tendo diferido do grupo sem AOS ($p<0,001$), grupo com AOS de grau leve ($p=0,004$) e do grupo com AOS de grau moderado ($p=0,01$), indicando redução da SpO_2 mínima na medida em que a gravidade da doença aumenta. O grupo sem AOS apresentou maior valor de média de SpO_2 diferindo dos demais grupos ($p<0,003$), e os grupos com AOS de grau leve e moderado não diferiram entre si estatisticamente para esta variável.

Tabela 2 - Medidas descritivas e comparação das variáveis Idade, IMC, IAH e SpO₂ mínima entre os grupos.

	Controle (n=10)	Leve (n=11)	Moderado (n=8)	Grave (n=9)	p valor
Idade (anos)	33,6 ± 6,4	32,8 ± 2,9	34,1 ± 6,8	41,2 ± 9,2	0,08
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 4,1	28,5 ± 3,5	29,6 ± 3,3	30,5 ± 3,8	0,15
IAH	2,8 ± 1,6	11,1 ± 2,5	21,3 ± 3,7	56,1 ± 15,9	<0,001
SpO ₂ mínima (%)	90,5 ± 2,2	84,6 ± 3,4	84,4 ± 3,2	69,8 ± 9,9	<0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão

5.2 Audiometria

Considerando a orelha esquerda, o grupo controle apresentou maiores valores de média do limiar auditivo quando comparado aos grupos leve e moderado, exceto para as frequências de 250 e 1000 Hz (Tabela 3).

Em relação à orelha direita, foi possível observar que o grupo grave apresentou maiores valores de média do limiar auditivo do que os demais grupos, em todas as frequências (Tabela 4). O grupo controle apresentou menores valores de média do limiar auditivo, exceto nas frequências 500 Hz e 8000 Hz. O grupo leve apresentou maior média para os valores do limiar auditivo quando comparado ao grupo moderado, sendo que essa diferença aumentou discretamente com o aumento da frequência.

A Figura 5 apresenta os perfis médios do limiar auditivo de acordo com o grupo de doença para cada orelha.

Tabela 3 - Medidas descritivas do limiar da audiometria de acordo com a frequência e o grupo de doença na orelha esquerda.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
250	Controle	10	6	5,7	7,5	0	5	15
	Leve	11	7,8	8,2	5	-5	5	25
	Moderado	8	8,8	5,2	5	5	7,5	20
	Grave	9	6,7	4,3	5	0	5	15
500	Controle	10	7	5,4	5	0	5	15
	Leve	11	5,5	6,5	5	-5	5	20
	Moderado	8	7,5	4,6	5	0	7,5	15
	Grave	9	10	7,1	5	0	10	25
1000	Controle	10	6,5	4,7	5	0	5	15
	Leve	11	6,8	7,8	7,5	-5	5	25
	Moderado	8	7,5	4,6	5	0	7,5	15
	Grave	9	9,4	7,3	5	0	10	25
2000	Controle	10	7	6,8	8,8	0	5	20
	Leve	11	5,9	5,4	0	0	5	20
	Moderado	8	6,3	7,4	6,3	-5	5	20
	Grave	9	10,6	7,7	5	5	10	30
3000	Controle	10	6	7	10	-5	7,5	15
	Leve	11	3,6	7,1	5	-5	5	20
	Moderado	8	5,6	5,6	10	0	5	15
	Grave	9	7,8	6,2	5	0	5	20
4000	Controle	10	9	6,2	5	5	5	20
	Leve	11	8,6	6,4	5	0	10	20
	Moderado	8	8,8	7,4	7,5	-5	10	15
	Grave	9	15	15,2	10	0	15	50
6000	Controle	10	13,5	9,4	12,5	0	12,5	25
	Leve	11	9,1	8,0	10	-10	10	20
	Moderado	8	7,5	8,0	7,5	-5	7,5	20
	Grave	9	13,3	9,4	15	5	10	30
8000	Controle	10	13	10,3	8,75	0	10	35
	Leve	11	5,9	10	10	-10	5	25
	Moderado	8	10	7,1	1,25	0	10	25
	Grave	9	15	10,9	20	5	10	35

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 4 - Medidas descritivas do limiar da audiometria de acordo com a frequência e o grupo de doença na orelha direita.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
250	Controle	10	6,5	4,7	5	0	5	15
	Leve	11	8,2	7,5	5	-5	5	25
	Moderado	8	7,5	3,8	5	5	5	15
	Grave	9	8,3	6,1	5	0	5	20
500	Controle	10	7	4,2	5	0	10	10
	Leve	11	5,9	5,8	5	0	5	20
	Moderado	8	5,6	3,2	1,3	0	5	10
	Grave	9	10,6	6,8	10	5	10	25
1000	Controle	10	5	3,3	0	0	5	10
	Leve	11	7,3	6,8	5	0	5	25
	Moderado	8	6,9	5,9	1,3	0	5	20
	Grave	9	10,6	5,8	5	5	10	20
2000	Controle	10	5	5,3	0	-5	5	15
	Leve	11	7,7	6,8	5	0	5	25
	Moderado	8	5,6	5,6	10	0	5	15
	Grave	9	9,4	7,3	10	5	5	25
3000	Controle	10	4	4,6	5	0	5	15
	Leve	11	5,9	8,	10	-5	5	25
	Moderado	8	4,4	8,2	7,5	-10	5	15
	Grave	9	10	7,1	10	0	10	20
4000	Controle	10	5,5	5,6	10	0	5	15
	Leve	11	8,6	6,7	5	0	10	20
	Moderado	8	6,9	8	7,5	-5	5	20
	Grave	9	15,6	12,9	15	5	10	45
6000	Controle	10	6,5	7,5	10	-5	10	20
	Leve	11	10	5,5	10	5	10	20
	Moderado	8	6,9	7	7,5	-5	7,5	15
	Grave	9	12,8	7,6	15	0	15	20
8000	Controle	10	9	7	5	0	10	20
	Leve	11	7,3	7,2	7,5	0	5	20
	Moderado	8	5,6	8,6	7,5	-10	10	15
	Grave	9	16,7	12,3	20	0	15	35

IIQ: intervalo interquartil

Figura 5 – Gráfico apresentando os perfis médios com os respectivos intervalos com 95% de confiança dos limiares auditivos de acordo com a orelha e com o grupo de doença.

Os resultados da análise de variância não mostraram diferenças estatísticas significantes para o efeito da interação do fator Grupo com os demais fatores, indicando que as diferenças entre as médias dos grupos de doença não diferem entre as orelhas ($p=0,0509$) e entre frequências ($p=0,4153$) (Tabelas 5 e 6). Ao analisar os efeitos principais de Grupo, Orelha e Frequência, apenas o efeito principal do fator Frequência foi significativo ($p=0,0024$), sendo identificadas as diferenças entre a frequência de 3000 Hz e as frequências de 4000 Hz ($p=0,03$), 6000 Hz ($p=0,01$) e 8000 Hz ($p=0,003$). As frequências de 4000 Hz, 6000 Hz e 8000 Hz apresentaram maiores valores de média do limiar auditivo do que a frequência de 3000 Hz.

Tabela 5 - Análise de variância para a audiometria.

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	40137,5	1	14368,4	34	94,98	<0,001
Grupo	1975,3	3	14368,4	34	1,56	0,2175
Orelha	37,0	1	1367,2	34	0,92	0,3442
Grupo*Orelha	345,8	3	1367,2	34	2,87	0,0509
Frequência	1367,1	7	9893,3	238	4,70	<0,001
Grupo*Frequência	908,4	21	9893,3	238	1,04	0,4153
Orelha*Frequência	92,6	7	3191,5	238	0,99	0,4417
Grupo*Orelha*Frequência	215,9	21	3191,5	238	0,77	0,7587

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 6 - Resultados da análise de variância após a correção de Greenhouse-Geisser para a audiometria.

Efeito	GG epsilon	p valor
Frequência	0,5007	0,0024
Grupo*Frequência	0,5007	0,4149
Orelha*Frequência	0,6426	0,4228
Grupo*Orelha*Frequência	0,6426	0,6989

5.3 Timpanometria

Considerando o volume equivalente do meato acústico externo (V_{MAE}) observou-se que em ambas as orelhas os grupos controle, AOS de grau leve e AOS de grau grave apresentaram valores similares sendo que o grupo com AOS de grau moderado apresentou maior média de V_{MAE} , conforme as Tabelas 7 e 8. Em relação à variável admitância compensada na altura da membrana timpânica (Y_{MT}), notamos que o grupo controle apresentou os menores valores em ambas as orelhas. Já os demais grupos apresentaram valores de Y_{MT} bastante similares. Já com relação à variável pressão de pico timpanométrico (PPT), observou-se na orelha direita menores valores para os grupos com AOS de grau

moderado e grave, enquanto que na orelha esquerda o grupo com AOS de grau moderado apresentou os menores valores.

As Figuras 6, 7 e 8 apresentam os gráficos do tipo *boxplot* do volume equivalente do meato acústico externo (V_{MAE}), pressão de pico timpanométrico (PPT) e admitância compensada na altura da membrana timpânica (Y_{MT}) de acordo com o grupo de doença para cada orelha.

Tabela 7 - Medidas descritivas das variáveis da timpanometria de acordo com o grupo de doença na orelha esquerda.

Variável	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
V_{MAE} (ml)	Controle	10	0,92	0,2	0,1	0,7	0,9	1,4
	Leve	11	0,96	0,1	0,2	0,76	0,94	1,1
	Moderado	8	1,19	0,2	0,2	0,8	1,2	1,5
	Grave	9	0,90	0,2	0,2	0,7	0,9	1,21
PPT (daPa)	Controle	10	-12	3,8	6,3	-19	-11	-8
	Leve	11	-11	7	9,5	-20	-10	0
	Moderado	8	-17	5,5	6,5	-27	-17	-9
	Grave	9	-9	8,5	15	-22	-10	0
Y_{MT} (ml)	Controle	10	0,48	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
	Leve	11	0,53	0,1	0,1	0,4	0,5	0,8
	Moderado	8	0,54	0,2	0,3	0,3	0,55	1
	Grave	9	0,57	0,3	0,3	0,3	0,5	1,1

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 8 - Medidas descritivas das variáveis da timpanometria de acordo com o grupo de doença na orelha direita.

Variável	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
V_{MAE} (ml)	Controle	10	0,97	0,2	0,2	0,7	0,98	1,3
	Leve	11	0,91	0,1	0,2	0,7	0,9	1,1
	Moderado	8	1,13	0,2	0,3	0,9	1,1	1,5
	Grave	9	0,91	0,2	0,2	0,7	0,9	1,25
PPT (daPa)	Controle	10	-9	10,3	13,3	-26	-9,5	8
	Leve	11	-11	8,5	8,5	-27	-9	3
	Moderado	8	-15	10,9	13	-33	-14	-1
	Grave	9	-21	16,9	7	-63	-19	-2
Y_{MT} (ml)	Controle	10	0,51	0,2	0,3	0,24	0,45	0,9
	Leve	11	0,57	0,2	0,2	0,4	0,56	1
	Moderado	8	0,56	0,2	0,3	0,4	0,45	1
	Grave	9	0,58	0,2	0,2	0,4	0,54	1,1

IIQ: intervalo interquartil

Figura 6 – Gráficos do tipo *boxplot* para o volume equivalente de meato acústico externo (V_{MAE}) de acordo com a orelha e o grupo de doença.

Figura 7 – Gráficos do tipo *boxplot* para pressão de pico timpanométrico (PPT) de acordo com a orelha e com o grupo de doença.

Figura 8 – Gráficos do tipo *boxplot* para admitância compensada na altura da membrana timpânica (Y_{MT}) de acordo com a orelha e com o grupo de doença.

A análise de variância mostrou que, em relação ao efeito de interação entre os fatores Grupo e Orelha, foi encontrada diferença estatística para a variável PPT ($p=0,03$), indicando que as diferenças entre as médias dos grupos não se mantêm nas duas orelhas (Tabela 10). No entanto, as comparações múltiplas não detectaram nenhuma diferença significativa. Já para as variáveis V_{MAE} e Y_{MT} , a análise de variância não encontrou diferença estatística em relação ao efeito de interação entre os fatores Grupo e Orelha, indicando que as diferenças entre as médias dos grupos se mantêm em ambas as orelhas (Tabelas 9 e 11).

Em relação aos efeitos principais, apenas o efeito do fator Grupo foi significativo para a variável V_{MAE} , para a qual foram observadas diferenças entre os grupos: controle e AOS de grau moderado ($p=0,03$); AOS de grau leve e AOS

de grau moderado ($p=0,02$); e AOS de grau moderado e AOS de grau grave ($p=0,02$). O grupo com AOS de grau moderado apresentou maiores valores de média do V_{MAE} quando comparados aos demais grupos.

Tabela 9 - Análise de Variância para volume equivalente de meato acústico externo (V_{MAE}).

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	72,54	1	1,68	34	1465,40	<0,001
Grupo	0,66	3	1,68	34	4,48	0,0094
Orelha	0,00	1	0,20	34	0,45	0,5089
Grupo*Orelha	0,04	3	0,20	34	2,06	0,1237

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 10 - Análise de Variância para pressão de pico timpanométrico (PPT).

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	13395,80	1	4070,05	34	111,90	<0,001
Grupo	422,64	3	4070,05	34	1,18	0,3330
Orelha	36,96	1	2156,25	34	0,58	0,4505
Grupo*Orelha	637,29	3	2156,25	34	3,35	0,0303

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 11 - Análise de Variância para admitância compensada na altura da membrana timpânica (Y_{MT}).

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	22,33	1	2,46	34	308,10	<0,001
Grupo	0,07	3	2,46	34	0,33	0,8012
Orelha	0,02	1	0,36	34	1,48	0,2314
Grupo*Orelha	0,00	3	0,36	34	0,13	0,9431

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

5.4 Reflexos acústicos

De maneira geral, em ambas as orelhas, o reflexo acústico ipsilateral do grupo com AOS de grau moderado apresentou maiores valores de médias ao longo das frequências, exceto na frequência de 4000 Hz. Em relação à orelha esquerda, as médias de reflexo acústico ipsilateral do grupo com AOS de grau grave permaneceram inferiores em relação às médias dos demais grupos até a frequência 2000 Hz (Tabela 12). Já em relação à orelha direita, os valores das médias do reflexo acústico ipsilateral do grupo com AOS de grau grave aumentaram ao longo das frequências, superando os valores dos grupos controle e AOS de grau leve, após a frequência de 1000 Hz (Tabela 13). A Figura 9 apresenta os perfis médios dos reflexos acústicos ipsilaterais de acordo com o grupo de doença para cada orelha.

Tabela 12 - Medidas descritivas para o reflexo ipsilateral de acordo com o grupo da doença na orelha esquerda.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
500	Controle	10	87,5	7,9	12,5	75	87,5	100
	Leve	11	86,4	3,9	5	80	85	90
	Moderado	8	91,9	8	11,3	85	90	105
	Grave	9	87,2	8,7	10	75	85	100
1000	Controle	10	86	8,8	10	75	82,5	100
	Leve	11	88,6	6	7,5	80	85	100
	Moderado	8	92,5	8	5	85	90	105
	Grave	9	85	3,5	0	80	85	90
2000	Controle	10	88	6,3	5	80	87,5	100
	Leve	11	87,7	3,4	5	85	85	95
	Moderado	8	93,8	7,4	7,5	85	90	105
	Grave	9	86,1	5,4	5	75	90	90
4000	Controle	10	87,5	10,1	7,5	75	85	105
	Leve	11	90	7,4	10	75	90	100
	Moderado	8	88,8	9,9	8,8	75	87,5	105
	Grave	9	95	9,4	15	80	95	105

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 13 - Medidas descritivas para o reflexo ipsilateral de acordo com o grupo da doença na orelha direita.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
500	Controle	10	85	8,8	5	70	85	95
	Leve	11	86,8	7,2	7,5	75	90	95
	Moderado	8	92,5	7,56	6,3	80	95	105
	Grave	9	83,9	9,6	5	75	80	100
1000	Controle	10	85	7,5	5	70	85	95
	Leve	11	87,7	5,2	5	80	90	95
	Moderado	8	93,1	7,5	6,3	80	92,5	105
	Grave	9	88,3	9,7	0	80	85	105
2000	Controle	10	89	5,2	8,8	80	90	95
	Leve	11	87,7	7,2	12,5	75	90	95
	Moderado	8	92,5	7,1	7,5	85	90	105
	Grave	9	88,9	9,9	10	80	85	105
4000	Controle	10	89,5	9	5	80	87,5	105
	Leve	11	88,6	8,4	7,5	70	90	100
	Moderado	8	93,1	5,9	5	85	92,5	105
	Grave	9	95,6	8,8	15	80	95	105

IIQ: intervalo interquartil

Figura 9 – Gráfico apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para o reflexo acústico ipsilateral de acordo com o grupo de doença em cada orelha.

No que se refere ao reflexo acústico contralateral, observou-se um aumento discreto nas médias das frequências 1000 Hz e 4000 Hz, além de um decréscimo nas médias dos reflexos acústicos contralaterais em todos os grupos nas frequências de 500 Hz e 2000 Hz bilateralmente (Tabelas 14 e 15). O grupo com AOS de grau moderado apresentou as maiores médias de reflexo acústico contralateral para todas as frequências em ambas as orelhas, enquanto que o grupo com AOS de grau grave apresentou menores valores das médias até a frequência de 2000 Hz na orelha esquerda. A Figura 10 apresenta os perfis médios dos reflexos acústicos contralaterais de acordo com o grupo de doença para cada orelha.

Tabela 14 - Medidas descritivas para o reflexo contralateral de acordo com o grupo da doença na orelha esquerda.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
500	Controle	10	97,5	7,2	5	85	97,5	110
	Leve	11	97,7	9,3	12,5	85	95	115
	Moderado	8	104,4	5,6	10	95	105	110
	Grave	9	94,4	7,3	10	85	90	105
1000	Controle	10	101,0	7,0	13,8	95	97,5	110
	Leve	11	100,5	8,5	7,5	90	100	120
	Moderado	8	105,0	7,1	7,5	95	105	115
	Grave	9	95,0	7,1	5	80	95	105
2000	Controle	10	93,5	9,7	8,8	85	90	115
	Leve	11	90,5	8,2	5	80	90	110
	Moderado	8	98,1	9,6	12,5	90	95	115
	Grave	9	89,4	5,3	5	85	90	100
4000	Controle	10	99,0	11,0	17,5	80	97,5	115
	Leve	11	100,0	8,4	10	85	100	115
	Moderado	8	106,9	7,0	7,5	95	107,5	115
	Grave	9	102,8	11,5	25	90	105	115

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 15 - Medidas descritivas para o reflexo contralateral de acordo com o grupo da doença na orelha direita.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
500	Controle	10	98,0	7,5	8,75	85	97,5	110
	Leve	11	95,5	10,4	12,5	80	95	110
	Moderado	8	104,4	7,8	10	90	105	115
	Grave	9	96,7	10,3	10	85	95	115
1000	Controle	10	99,0	6,6	8,75	90	100	110
	Leve	11	96,4	9,0	10	85	95	115
	Moderado	8	105,0	6,6	10	95	105	115
	Grave	9	97,8	9,7	10	85	95	115
2000	Controle	10	90,5	4,4	8,75	85	90	95
	Leve	11	88,6	8,7	7,5	80	85	110
	Moderado	8	95,6	6,2	6,25	85	95	105
	Grave	9	92,2	9,4	10	85	90	110
4000	Controle	10	97,5	10,3	12,5	80	95	115
	Leve	11	94,1	11,6	7,5	75	95	115
	Moderado	8	103,1	8,8	8,75	90	102,5	115
	Grave	9	105,6	9,8	20	90	110	115

IIQ: intervalo interquartil

Figura 10 – Gráfico apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para o reflexo acústico contralateral de acordo com o grupo de doença em cada orelha.

A análise de variância do reflexo acústico ipsilateral verificou que, com exceção do efeito da interação entre os fatores Grupo e Frequência ($p=0,014$), os demais efeitos de interação não foram significantes, indicando que as diferenças entre as médias dos grupos não se mantêm ao longo das frequências (Tabelas 16 e 17). No entanto, nenhuma das comparações múltiplas realizadas apresentou resultado significativo entre os grupos ao longo das frequências.

Tabela 16 - Análise de Variância para reflexo acústico ipsilateral.

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	2399803,0	1	9726,7	34	8388,56	<0,001
Grupo	1039,1	3	9726,7	34	1,21	0,3207
Orelha	5,3	1	1044,8	34	0,17	0,6816
Grupo*Orelha	31,2	3	1044,8	34	0,34	0,7973
Frequência	503,6	3	3801,9	102	4,50	<0,001
Grupo*Frequência	825,8	9	3801,9	102	2,46	0,0140
Orelha*Frequência	59,2	3	1206,0	102	1,67	0,1783
Grupo*Orelha*Frequência	203,5	9	1206,0	102	1,91	0,0583

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 17 - Resultado da análise de variância após correção de Greenhouse-Geisser para o reflexo acústico ipsilateral.

Efeito	GG epsilon	p valor
Frequência	0,5238	0,0227
Grupo*Frequência	0,5238	0,0474
Orelha*Frequência	0,9338	0,1819
Grupo*Orelha*Frequência	0,9338	0,0636

Analisando os resultados para análise de variância do reflexo acústico contralateral, pode-se observar que o efeito da interação entre o fator Grupo e os demais fatores não foram significantes ($p=0,73$), indicando que as diferenças entre as médias dos grupos se mantêm nas orelhas e nas frequências (Tabelas

18 e 19). As análises para os efeitos principais dos fatores Grupo e Orelha não foram significantes (respectivamente $p=0,11$ e $p=0,31$), tendo sido significativa apenas para o fator Frequência ($p<0,001$). As diferenças estatísticas foram encontradas entre a frequência de 2000 Hz e as frequências de 500, 1000 e 4000 Hz ($p<0,001$, $p<0,001$ e $p<0,001$, respectivamente). As médias das frequências 500, 1000 e 4000 Hz foram maiores do que a média da frequência de 2000 Hz.

Tabela 18 - Análise de variância para reflexo acústico contralateral.

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	2901611,8	1	11780,3	34	8374,55	<0,001
Grupo	2245,3	3	11780,3	34	2,16	0,1108
Orelha	95,1	1	3067,6	34	1,05	0,3119
Grupo*Orelha	387,4	3	3067,6	34	1,43	0,2507
Frequência	3471,7	3	3591,5	102	32,87	<0,001
Grupo*Frequência	699,3	9	3591,5	102	2,21	0,0274
Orelha*Frequência	47,7	3	1666,6	102	0,97	0,4085
Grupo*Orelha*Frequência	85,7	9	1666,6	102	0,58	0,8085

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 19 - Resultado da análise de variância após correção de Greenhouse-Geisser para o reflexo acústico contralateral.

Efeito	GG epsilon	p valor
Frequência	0,6290	<0,001
Grupo*Frequência	0,6290	0,0569
Orelha*Frequência	0,6262	0,3789
Grupo*Orelha*Frequência	0,6262	0,7325

5.5 Energia de absorvância

Para a análise da EA foi realizada a redução de 107 para 16 frequências em bandas de 1/3 de oitava, por meio do cálculo da média geométrica em torno

das frequências desejadas⁷⁸. As Tabelas 20 e 21 apresentam, respectivamente, as medidas descritivas para a EA para 16 frequências da orelha esquerda e da orelha direita, de acordo com o grupo de doença. As Figuras 11 e 12 apresentam os perfis médios da EA de acordo com o grupo de doença e lado da orelha para 16 e 107 frequências, respectivamente.

Tabela 20 - Medidas descritivas da energia de absorvância para 16 frequências de acordo com o grupo da doença na orelha esquerda.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
250	Controle	10	0,09	0,04	0,06	0,05	0,08	0,15
	Leve	11	0,08	0,02	0,02	0,04	0,08	0,11
	Moderado	8	0,10	0,03	0,02	0,05	0,10	0,15
	Grave	9	0,11	0,06	0,06	0,05	0,09	0,21
315	Controle	10	0,09	0,05	0,08	0,04	0,08	0,16
	Leve	11	0,08	0,03	0,02	0,03	0,09	0,12
	Moderado	8	0,11	0,04	0,03	0,06	0,10	0,17
	Grave	9	0,12	0,07	0,08	0,06	0,09	0,26
400	Controle	10	0,16	0,07	0,10	0,08	0,14	0,28
	Leve	11	0,17	0,05	0,03	0,07	0,17	0,24
	Moderado	8	0,20	0,06	0,08	0,13	0,19	0,29
	Grave	9	0,22	0,10	0,12	0,13	0,17	0,40
500	Controle	10	0,23	0,09	0,16	0,14	0,19	0,35
	Leve	11	0,24	0,06	0,05	0,12	0,25	0,33
	Moderado	8	0,26	0,07	0,11	0,18	0,28	0,38
	Grave	9	0,30	0,13	0,13	0,17	0,23	0,51
630	Controle	10	0,35	0,10	0,19	0,24	0,31	0,49
	Leve	11	0,38	0,09	0,14	0,24	0,39	0,52
	Moderado	8	0,38	0,12	0,19	0,23	0,39	0,56
	Grave	9	0,42	0,15	0,11	0,29	0,35	0,71
800	Controle	10	0,52	0,09	0,13	0,40	0,52	0,68
	Leve	11	0,55	0,11	0,14	0,42	0,51	0,74
	Moderado	8	0,51	0,16	0,23	0,28	0,53	0,70
	Grave	9	0,55	0,11	0,09	0,41	0,51	0,79
1000	Controle	10	0,62	0,09	0,06	0,41	0,64	0,75
	Leve	11	0,62	0,07	0,08	0,55	0,58	0,74
	Moderado	8	0,62	0,15	0,20	0,33	0,65	0,77
	Grave	9	0,61	0,11	0,14	0,43	0,59	0,78
1250	Controle	10	0,65	0,11	0,13	0,44	0,67	0,81
	Leve	11	0,67	0,07	0,09	0,57	0,64	0,78
	Moderado	8	0,66	0,11	0,06	0,41	0,70	0,75
	Grave	9	0,63	0,11	0,13	0,49	0,61	0,80
1600	Controle	10	0,66	0,15	0,18	0,44	0,64	0,92
	Leve	11	0,72	0,07	0,05	0,61	0,72	0,88
	Moderado	8	0,65	0,12	0,17	0,40	0,69	0,75
	Grave	9	0,62	0,14	0,12	0,40	0,63	0,84

2000	Controle	10	0,64	0,20	0,27	0,37	0,60	0,96
	Leve	11	0,74	0,15	0,25	0,51	0,79	0,92
	Moderado	8	0,65	0,18	0,28	0,37	0,65	0,87
	Grave	9	0,57	0,17	0,22	0,37	0,54	0,86
2500	Controle	10	0,64	0,25	0,39	0,29	0,69	0,96
	Leve	11	0,76	0,18	0,29	0,42	0,82	0,96
	Moderado	8	0,65	0,19	0,16	0,30	0,66	0,96
	Grave	9	0,52	0,16	0,25	0,29	0,54	0,73
3150	Controle	10	0,56	0,30	0,47	0,11	0,66	0,96
	Leve	11	0,66	0,12	0,20	0,50	0,63	0,85
	Moderado	8	0,62	0,22	0,24	0,26	0,62	0,92
	Grave	9	0,45	0,23	0,29	0,05	0,46	0,73
4000	Controle	10	0,43	0,28	0,40	0,08	0,44	0,91
	Leve	11	0,44	0,12	0,17	0,27	0,44	0,63
	Moderado	8	0,45	0,14	0,26	0,28	0,46	0,63
	Grave	9	0,36	0,21	0,26	0,00	0,43	0,56
5000	Controle	10	0,42	0,17	0,19	0,20	0,39	0,75
	Leve	11	0,32	0,17	0,14	0,05	0,31	0,64
	Moderado	8	0,39	0,14	0,21	0,23	0,35	0,58
	Grave	9	0,39	0,20	0,19	0,00	0,39	0,74
6300	Controle	10	0,25	0,15	0,24	0,04	0,29	0,47
	Leve	11	0,15	0,12	0,16	0,01	0,11	0,37
	Moderado	8	0,30	0,16	0,19	0,06	0,31	0,49
	Grave	9	0,24	0,14	0,16	0,04	0,25	0,47
8000	Controle	10	0,13	0,13	0,16	0,00	0,14	0,38
	Leve	11	0,06	0,08	0,10	0,00	0,01	0,20
	Moderado	8	0,45	0,28	0,34	0,00	0,40	0,84
	Grave	9	0,14	0,14	0,26	0,02	0,06	0,33

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 21 - Medidas descritivas da energia de absorvância para 16 frequências de acordo com o grupo da doença na orelha direita.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
250	Controle	10	0,09	0,04	0,05	0,04	0,09	0,16
	Leve	11	0,10	0,03	0,03	0,07	0,10	0,14
	Moderado	8	0,11	0,02	0,03	0,07	0,11	0,14
	Grave	9	0,10	0,04	0,03	0,05	0,09	0,18
315	Controle	10	0,10	0,06	0,12	0,03	0,09	0,18
	Leve	11	0,11	0,03	0,05	0,06	0,11	0,16
	Moderado	8	0,12	0,03	0,05	0,08	0,11	0,16
	Grave	9	0,11	0,05	0,03	0,04	0,09	0,22
400	Controle	10	0,17	0,10	0,15	0,07	0,15	0,36
	Leve	11	0,20	0,06	0,07	0,12	0,19	0,30
	Moderado	8	0,20	0,05	0,06	0,15	0,19	0,30
	Grave	9	0,20	0,08	0,07	0,12	0,17	0,37
500	Controle	10	0,23	0,12	0,17	0,10	0,20	0,43
	Leve	11	0,28	0,08	0,10	0,18	0,26	0,43
	Moderado	8	0,26	0,06	0,09	0,18	0,25	0,36
	Grave	9	0,28	0,10	0,09	0,16	0,24	0,49

630	Controle	10	0,34	0,17	0,23	0,14	0,29	0,62
	Leve	11	0,41	0,10	0,11	0,28	0,41	0,61
	Moderado	8	0,37	0,09	0,06	0,23	0,37	0,54
	Grave	9	0,40	0,12	0,16	0,25	0,36	0,62
800	Controle	10	0,49	0,17	0,26	0,25	0,47	0,75
	Leve	11	0,57	0,10	0,11	0,44	0,56	0,75
	Moderado	8	0,51	0,13	0,17	0,35	0,44	0,70
	Grave	9	0,55	0,11	0,17	0,42	0,59	0,72
1000	Controle	10	0,60	0,14	0,22	0,37	0,61	0,79
	Leve	11	0,66	0,07	0,04	0,48	0,68	0,76
	Moderado	8	0,59	0,15	0,20	0,34	0,59	0,78
	Grave	9	0,60	0,07	0,12	0,49	0,59	0,70
1250	Controle	10	0,66	0,11	0,13	0,44	0,66	0,80
	Leve	11	0,71	0,09	0,12	0,59	0,75	0,87
	Moderado	8	0,65	0,14	0,09	0,36	0,68	0,80
	Grave	9	0,61	0,05	0,08	0,53	0,63	0,66
1600	Controle	10	0,66	0,11	0,13	0,51	0,64	0,84
	Leve	11	0,71	0,09	0,12	0,58	0,73	0,89
	Moderado	8	0,65	0,13	0,10	0,39	0,69	0,82
	Grave	9	0,59	0,11	0,21	0,43	0,60	0,71
2000	Controle	10	0,63	0,12	0,15	0,49	0,61	0,85
	Leve	11	0,71	0,14	0,25	0,52	0,73	0,88
	Moderado	8	0,65	0,10	0,07	0,49	0,64	0,82
	Grave	9	0,52	0,14	0,23	0,31	0,54	0,70
2500	Controle	10	0,65	0,14	0,07	0,35	0,68	0,90
	Leve	11	0,70	0,20	0,30	0,37	0,69	0,93
	Moderado	8	0,67	0,11	0,09	0,47	0,66	0,85
	Grave	9	0,48	0,12	0,12	0,29	0,51	0,63
3150	Controle	10	0,60	0,21	0,21	0,24	0,62	0,98
	Leve	11	0,58	0,22	0,26	0,21	0,60	0,92
	Moderado	8	0,65	0,13	0,11	0,48	0,64	0,82
	Grave	9	0,46	0,16	0,16	0,16	0,49	0,71
4000	Controle	10	0,47	0,18	0,21	0,19	0,52	0,81
	Leve	11	0,38	0,16	0,17	0,06	0,40	0,62
	Moderado	8	0,46	0,20	0,31	0,18	0,52	0,69
	Grave	9	0,41	0,23	0,29	0,03	0,48	0,83
5000	Controle	10	0,41	0,18	0,18	0,14	0,43	0,69
	Leve	11	0,28	0,17	0,21	0,00	0,25	0,62
	Moderado	8	0,36	0,19	0,20	0,15	0,32	0,75
	Grave	9	0,44	0,17	0,32	0,20	0,44	0,68
6300	Controle	10	0,21	0,14	0,18	0,04	0,18	0,43
	Leve	11	0,10	0,10	0,09	0,00	0,06	0,36
	Moderado	8	0,21	0,17	0,25	0,04	0,20	0,52
	Grave	9	0,25	0,13	0,22	0,06	0,19	0,39
8000	Controle	10	0,14	0,13	0,18	0,00	0,15	0,37
	Leve	11	0,03	0,06	0,02	0,00	0,00	0,19
	Moderado	8	0,27	0,23	0,42	0,00	0,32	0,51
	Grave	9	0,15	0,20	0,19	0,00	0,06	0,53

IIQ: intervalo interquartil

Figura 11 - Gráficos apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para a energia de absorvância para 16 frequências de acordo com a orelha e grupo de doença; p5) percentil 5% dos dados normativos fornecidos pelo Titan; p95) percentil 95% dos dados normativos fornecidos pelo Titan.

Figura 12 - Gráficos apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para a energia de absorvância para 107 frequências de acordo com a orelha e grupo de doença.

De forma geral, verificou-se que as médias da EA dos quatro grupos encontram-se muito próximas entre as frequências 226 Hz e 8000 Hz. Foi

possível observar um leve afastamento das médias da EA do grupo com AOS de grau grave, entre as frequências 1100 Hz e 3000 Hz (mais evidente na orelha direita).

As Tabelas 22 e 23 apresentam os resultados da análise de variância para a EA considerando as 16 frequências. Com exceção do efeito da interação entre o fator Grupo e o fator Frequência ($p < 0,02$), as demais interações não foram significantes, indicando que as diferenças entre as médias dos grupos ao longo das frequências não se mantêm. Ao realizar as comparações múltiplas, apenas a diferença entre as médias dos grupos com AOS de grau leve e moderado na frequência de 8000 Hz foi significativa ($p = 0,003$). O grupo com AOS de grau moderado apresentou maior média do que o grupo com AOS de grau leve nessa frequência.

Tabela 22 - Análise de variância para a energia de absorvância.

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	201,52	1	2,31	34	2962,70	<0,001
Grupo	0,24	3	2,31	34	1,17	0,3359
Orelha	0,01	1	0,63	34	0,79	0,3793
Grupo*Orelha	0,01	3	0,63	34	0,19	0,9010
Frequência	52,03	15	13,15	510	134,52	<0,001
Grupo*Frequência	2,70	45	13,15	510	2,32	<0,001
Orelha*Frequência	0,08	15	3,93	510	0,66	0,8285
Grupo*Orelha*Frequência	0,34	45	3,93	510	0,98	0,5115

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 23 - Resultados da análise de variância após a correção de Greenhouse-Geisser para a energia de absorvância.

Efeito	GG eps	p valor
Frequência	0,2046	<0,001
Grupo*Frequência	0,2046	0,0192
Orelha*Frequência	0,2202	0,5956
Grupo*Orelha*Frequência	0,2202	0,4643

5.6 Emissões otoacústicas por produto de distorção

Foi verificado que em ambas as orelhas o grupo com AOS de grau grave apresentou menores médias das amplitudes das EOAPD em todas as frequências (Tabelas 24, 25 e Figura 13). Na orelha direita, o grupo controle apresentou maiores médias das amplitudes das EOAPD, com exceção da frequência 1001 Hz. O grupo com AOS de grau moderado apresentou comportamento semelhante na orelha esquerda.

Tabela 24 - Medidas descritivas das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção em dBNPS de acordo com o grupo de doença na orelha esquerda

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
1001	Controle	10	8,99	6,78	11,15	-0,8	7,85	18,8
	Leve	11	8,07	7,29	9,90	-3,9	7,2	20
	Moderado	8	7,06	6,55	5,28	-3,5	6,65	16,4
	Grave	9	3,39	7,38	11,00	-5,5	2	15,6
2002	Controle	10	5,46	6,18	9,95	-4,6	6,25	13,2
	Leve	11	5,74	6,44	6,20	-7,2	7	12,8
	Moderado	8	8,06	5,76	6,20	-4,2	10,6	12,9
	Grave	9	1,64	9,15	5,00	-20,9	3,9	9,4
2832	Controle	10	-0,55	12,03	7,83	-30	1,1	15,1
	Leve	11	0,83	4,30	4,55	-6	1,3	8,5
	Moderado	8	3,55	5,45	2,98	-7,9	4,95	10,3
	Grave	9	-4,88	11,86	8,40	-30	0,2	6,8
4004	Controle	10	3,94	7,17	10,48	-7,6	5,65	14,6
	Leve	11	3,48	6,56	10,40	-6,2	2,4	14
	Moderado	8	7,55	4,88	5,45	-0,9	9,15	12,8
	Grave	9	-8,57	12,76	13,00	-30	-5,9	7,6
4761	Controle	10	3,96	8,43	12,50	-8,3	7,2	13,2
	Leve	11	6,99	4,24	5,40	0	7,1	15,1
	Moderado	8	8,51	5,44	7,15	1,4	8,45	17
	Grave	9	-8,23	14,34	12,70	-30	-7,2	10,4
5652	Controle	10	-4,16	14,39	6,48	-30	0,9	10,5
	Leve	11	-0,67	4,52	3,95	-7,7	-2,1	8,8
	Moderado	8	2,13	6,81	7,98	-8,1	1,5	12,4
	Grave	9	-7,50	9,32	14,30	-21,7	-7,4	5,5

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 25 - Medidas descritivas das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção em dBNPS de acordo com o grupo de doença na orelha direita.

Frequência	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
1001	Controle	10	8,76	6,30	8,93	0,4	7,7	18,7
	Leve	11	7,71	6,85	8,05	-4,6	10,1	17,8
	Moderado	8	10,28	5,25	5,53	3,8	10,85	19,8
	Grave	9	4,03	8,15	11,50	-5,6	5,8	16,8
2002	Controle	10	6,93	8,49	12,15	-9,4	6,75	17,4
	Leve	11	3,96	9,33	9,00	-16,7	3,9	16
	Moderado	8	5,65	5,78	8,00	-2,6	5,35	13,3
	Grave	9	0,32	11,19	7,10	-26,6	1,3	12,9
2832	Controle	10	4,19	4,05	6,25	-1,1	3,6	10,1
	Leve	11	1,44	8,22	6,70	-18,8	3,5	12,4
	Moderado	8	1,94	6,57	9,90	-7,2	2,5	10,1
	Grave	9	-4,26	10,03	8,40	-20,7	-2,5	11,3
4004	Controle	10	5,41	8,32	4,93	-16,9	7,75	11,5
	Leve	11	2,57	9,50	7,80	-20	6,4	15,3
	Moderado	8	5,66	5,64	8,38	-3	7,5	11,6
	Grave	9	-2,94	7,11	8,80	-12,4	-4,6	10,8
4761	Controle	10	5,83	9,52	6,63	-18,3	9	13,7
	Leve	11	3,22	8,67	9,00	-16,9	2,4	14,9
	Moderado	8	5,66	9,36	16,58	-7,4	9,85	15,5
	Grave	9	-5,56	11,19	11,10	-26,9	-2	6,8
5652	Controle	10	1,72	6,11	7,10	-12,3	2	8,7
	Leve	11	-1,40	8,14	9,30	-17	0,4	10,4
	Moderado	8	-3,24	17,24	18,98	-30	4	11,8
	Grave	9	-14,21	14,11	22,40	-30	-13,7	4,9

IIQ: intervalo interquartil

Figura 13 – Gráfico de linha apresentando os perfis médios com seus respectivos intervalos com 95% de confiança para as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção de acordo com o grupo de doença em cada orelha.

As Tabelas 26 e 27 apresentam os resultados da análise de variância para amplitudes das EOAPD. Não foi verificada nenhuma diferença significativa considerando o efeito da interação entre o fator Grupo e os demais fatores, indicando que as diferenças entre grupos se mantêm ao longo das frequências ($p=0,5910$) e não diferem entre as orelhas ($p=0,2280$).

Analisando os efeitos principais de Grupo, Orelha e Frequência, apenas o fator Orelha não apresentou diferença significativa ($p=0,9902$). As médias das amplitudes de EOAPD diferiram entre os grupos ($p=0,007$), sendo que os grupos controle, AOS de grau leve e AOS de grau moderado apresentaram maiores médias de amplitudes de EOAPD comparados ao grupo com AOS de grau grave ($p=0,02$, $p=0,03$ e $p=0,01$, respectivamente). As médias de amplitudes das EOAPD apresentaram diferenças entre as frequências ($p<0,001$), tendo sido observadas diferenças entre a frequência 1001 Hz e as frequências 2832 Hz,

4004 Hz, 4761 Hz e 5652 Hz ($p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,052$ e $p<0,001$, respectivamente), entre a frequência 2002 Hz e as frequências 2832 Hz ($p<0,001$) e 5652 Hz ($p<0,001$) e entre a frequência 5652 Hz e as frequências 4004 Hz ($p<0,001$) e 4761 Hz ($p<0,001$). As frequências baixas apresentaram maiores médias de amplitude das EOAPD comparadas às frequências altas.

Tabela 26 - Análise de Variância para as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção.

Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Intercepto	2407,6	1	13240,4	34	6,18	0,0180
Grupo	5597,8	3	13240,4	34	4,79	0,0069
Orelha	0,0	1	2375,6	34	0,00	0,9902
Grupo*Orelha	317,8	3	2375,6	34	1,52	0,2280
Frequência	5064,2	5	10278,8	170	16,75	<0,001
Grupo*Frequência	795,2	15	10278,8	170	0,88	0,5910
Orelha*Frequência	117,8	5	4625,8	170	0,87	0,5052
Grupo*Orelha*Frequência	620,1	15	4625,8	170	1,52	0,1029

SQ: soma de quadrados; gl: graus de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

Tabela 27 - Resultado da análise de variância após correção de Greenhouse-Geisser para as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção.

Efeito	GG epsilon	p valor
Frequência	0,5080	<0,001
Grupo*Frequência	0,5080	0,5353
Orelha*Frequência	0,7262	0,4779
Grupo*Orelha*Frequência	0,7262	0,1334

5.7 Correlação entre emissões otoacústicas por produto de distorção e saturação mínima de oxihemoglobina

A Tabela 28 apresenta os valores de correlação de Spearman entre amplitude das EOAPD e a SpO₂ mínima com os respectivos valores de p, de acordo com o grupo e com a frequência. Como não foi observado diferença significativa para o efeito da Orelha na análise de variância, os valores foram calculados considerando a média das amplitudes das EOAPD das duas orelhas. A Figura 14 apresenta os gráficos de correlação entre as amplitudes de EOAPD e SpO₂ mínima para cada frequência analisada, de acordo com cada grupo.

Os valores de correlação (R) mostraram baixa correlação entre as amplitudes das EOAPD e SpO₂ mínima, ao mesmo tempo em que não foi observada nenhuma diferença estatística.

Tabela 28 - Correlação de Spearman para as amplitudes das EOAPD e SpO₂ para as médias das duas orelhas por grupo e frequência.

Frequência	Controle		Leve		Moderado		Grave	
	R	p valor	R	p valor	R	p valor	R	p valor
1001	0.51	0.1293	-0.09	0.7993	0.20	0.6287	0.03	0.9489
2002	0.29	0.4246	-0.02	0.9468	-0.12	0.7776	0.33	0.3914
2832	0.22	0.5501	-0.02	0.9574	-0.26	0.5284	0.08	0.8305
4004	-0.60	0.0656	-0.09	0.7993	0.07	0.8657	-0.12	0.7640
4761	-0.51	0.1293	-0.01	0.9787	0.23	0.5878	-0.47	0.2032
5652	-0.61	0.0587	-0.17	0.6091	0.23	0.5878	-0.01	0.9830

R: valor de correlação

Figura 14 – Gráficos apresentando os valores de amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e saturação mínima de oxihemoglobina com as médias das orelhas de acordo com grupo e frequência.

5.8 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

As tabelas 29 e 30 apresentam as medidas descritivas para as latências absolutas das ondas I, III e V, e interpicos I-III, III-V e I-V de acordo com o grupo de doença e lado da orelha. As Figuras 15 a 20 apresentam os gráficos do tipo *boxplot* para as latências absolutas das ondas I, III e V, e interpicos I-III, III-V e I-V de acordo com o grupo de doença para cada orelha.

Tabela 29 - Medidas descritivas para as latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, I-V e III-V do PEATE em milissegundos de acordo com o grupo de doença na orelha esquerda.

Variável	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
Latência I	Controle	10	1,63	0,10	0,14	1,4	1,65	1,75
	Leve	11	1,70	0,10	0,12	1,5	1,73	1,8
	Moderado	8	1,71	0,06	0,08	1,63	1,71	1,8
	Grave	9	1,73	0,13	0,04	1,45	1,75	1,95
Latência III	Controle	10	3,88	0,21	0,19	3,52	3,88	4,22
	Leve	11	3,88	0,09	0,14	3,75	3,88	4
	Moderado	8	3,99	0,11	0,12	3,88	3,96	4,22
	Grave	9	3,91	0,15	0,09	3,77	3,9	4,28
Latência V	Controle	10	5,78	0,17	0,12	5,35	5,82	5,97
	Leve	11	5,82	0,11	0,1	5,6	5,8	6,05
	Moderado	8	5,93	0,14	0,14	5,78	5,89	6,17
	Grave	9	5,88	0,16	0,12	5,63	5,85	6,17
Interpico I-III	Controle	10	2,25	0,16	0,08	2,13	2,18	2,55
	Leve	11	2,19	0,10	0,13	2	2,2	2,33
	Moderado	8	2,28	0,12	0,08	2,13	2,25	2,55
	Grave	9	2,19	0,11	0,17	2,05	2,17	2,33
Interpico III-V	Controle	10	1,90	0,12	0,17	1,65	1,94	2,03
	Leve	11	1,93	0,08	0,1	1,82	1,93	2,1
	Moderado	8	1,94	0,09	0,07	1,85	1,9	2,13
	Grave	9	1,97	0,10	0,12	1,85	1,95	2,15
Interpico I-V	Controle	10	4,15	0,09	0,09	3,95	4,15	4,32
	Leve	11	4,12	0,09	0,12	3,98	4,15	4,25
	Moderado	8	4,22	0,15	0,18	4,07	4,165	4,45
	Grave	9	4,15	0,07	0,08	4,05	4,17	4,27

IIQ: intervalo interquartil

Tabela 30 - Medidas descritivas para as latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, I-V e III-V do PEATE em milissegundos de acordo com o grupo de doença na orelha direita.

Variável	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo
Latência I	Controle	10	1,62	0,10	0,05	1,38	1,615	1,75
	Leve	11	1,72	0,09	0,07	1,55	1,75	1,8
	Moderado	8	1,72	0,07	0,06	1,6	1,73	1,85
	Grave	9	1,76	0,13	0,04	1,5	1,75	1,95
Latência III	Controle	10	3,84	0,15	0,04	3,52	3,85	4,1
	Leve	11	3,88	0,10	0,11	3,73	3,88	4,05
	Moderado	8	3,91	0,10	0,08	3,73	3,92	4,03
	Grave	9	3,87	0,16	0,1	3,55	3,9	4,1
Latência V	Controle	10	5,74	0,16	0,15	5,33	5,78	5,92
	Leve	11	5,81	0,13	0,18	5,6	5,88	5,95
	Moderado	8	5,89	0,15	0,15	5,65	5,89	6,15
	Grave	9	5,88	0,23	0,22	5,63	5,85	6,4
Interpico I-III	Controle	10	2,22	0,07	0,1	2,13	2,23	2,35
	Leve	11	2,16	0,05	0,05	2,05	2,15	2,25
	Moderado	8	2,20	0,06	0,07	2,13	2,19	2,3
	Grave	9	2,11	0,22	0,15	1,6	2,15	2,35
Interpico III-V	Controle	10	1,90	0,11	0,17	1,75	1,89	2,05
	Leve	11	1,93	0,07	0,1	1,8	1,93	2,05
	Moderado	8	1,98	0,12	0,1	1,85	1,95	2,23
	Grave	9	2,01	0,33	0,15	1,75	1,93	2,85
Interpico I-V	Controle	10	4,12	0,08	0,1	3,95	4,15	4,2
	Leve	11	4,09	0,07	0,09	3,95	4,1	4,17
	Moderado	8	4,18	0,11	0,09	4,05	4,15	4,43
	Grave	9	4,12	0,14	0,06	3,98	4,08	4,45

IIQ: intervalo interquartil

Considerando as latências absolutas das ondas I, III e V, e interpico III-V os grupos controle e AOS de grau leve apresentaram as menores médias em ambas as orelhas. Os valores das médias do interpico I-III foram maiores no grupo controle bilateralmente. Já os valores das médias de interpico I-V foram maiores no grupo com AOS de grau moderado em ambas as orelhas.

Figura 15 - Gráficos do tipo *boxplot* da latência absoluta da onda I em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.

Figura 16 - Gráficos do tipo *boxplot* da latência absoluta da onda III em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.

Figura 17 - Gráficos do tipo boxplot para a latência absoluta da onda V em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.

Figura 18 - Gráficos do tipo *boxplot* para o interpico I-III em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.

Figura 19 - Gráficos do tipo *boxplot* para o interpico III-V em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.

Figura 20 - Gráficos do tipo *boxplot* para o interpico I-V em milissegundos de acordo com a orelha em cada grupo.

A análise de variância não verificou diferença estatística para nenhum dos efeitos de interação entre os fatores Grupo e Orelha nos parâmetros do PEATE avaliados (Tabela 31). Também não foi possível encontrar diferença significativa para os efeitos principais dos fatores Grupo e Orelha.

Tabela 31 - Análise de Variância para latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V, I-V.

Variável	Efeito	SQ	gl num	SQ Erro	gl den	F	p valor
Latência I	Intercepto	218,689	1	0,637	34	11676,217	<0,001
	Grupo	0,149	3	0,637	34	2,655	0,0641
	Orelha	0,003	1	0,068	34	1,393	0,2461
	Grupo*Orelha	0,007	3	0,068	34	1,210	0,3208
Latência III	Intercepto	1151,518	1	0,860	34	45503,231	<0,001
	Grupo	0,078	3	0,860	34	1,026	0,3935
	Orelha	0,025	1	0,447	34	1,878	0,1796
	Grupo*Orelha	0,015	3	0,447	34	0,381	0,7670
Latência V	Intercepto	2588,289	1	1,510	34	58283,244	<0,001
	Grupo	0,241	3	1,510	34	1,808	0,1643
	Orelha	0,005	1	0,179	34	1,021	0,3194
	Grupo*Orelha	0,007	3	0,179	34	0,435	0,7292
Interpico I-III	Intercepto	367,136	1	0,599	34	20827,172	<0,001
	Grupo	0,116	3	0,599	34	2,184	0,1079
	Orelha	0,046	1	0,393	34	3,941	0,0552
	Grupo*Orelha	0,017	3	0,393	34	0,479	0,6990
Interpico III-V	Intercepto	287,082	1	0,886	34	11022,640	<0,001
	Grupo	0,079	3	0,886	34	1,007	0,4017
	Orelha	0,007	1	0,572	34	0,440	0,5116
	Grupo*Orelha	0,009	3	0,572	34	0,182	0,9079
Interpico I-V	Intercepto	1302,196	1	0,524	34	84466,939	<0,001
	Grupo	0,083	3	0,524	34	1,791	0,1674
	Orelha	0,016	1	0,178	34	2,981	0,0933
	Grupo*Orelha	0,001	3	0,178	34	0,047	0,9864

SQ: soma de quadrados; gl: grau de liberdade; num: numerador; den: denominador; F: estatística-F

A Tabela 32 e a Figura 21 apresentam, respectivamente, as medidas descritivas, resultado da análise de variância com o valor de p, e os gráficos do tipo *boxplot* para a diferença interaural da onda V de acordo com os grupos de doença. Não foi possível detectar diferença significativa entre os grupos ($p=0,8517$) para as medidas da diferença interaural da onda V.

Tabela 32 - Medidas descritivas da diferença interaural da onda V de acordo com o grupo de doença.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IIQ	Mínimo	Mediana	Máximo	p valor
Controle	10	0,06	0,07	0,05	0	0,04	0,18	0,852
Leve	11	0,07	0,05	0,05	0	0,07	0,17	
Moderado	8	0,06	0,06	0,05	0	0,04	0,18	
Grave	9	0,06	0,08	0,1	0	0,02	0,23	

IIQ: intervalo interquartil

Figura 21 - Gráficos do tipo *boxplot* da diferença interaural da onda V entre os grupos.

A Tabela 33 mostra o percentual de orelhas com respostas fora do padrão de normalidade em cada grupo em relação às latências absolutas das ondas I, III e V, e interpico I-V, levando-se em consideração os valores de normalidade⁸⁰ fornecidos pelo equipamento utilizado no estudo – Smart EP (Intelligent Hearing Systems).

Tabela 33 - Tabela com percentual de alterações em latências das ondas I, III, V e interpico I-V encontrados para cada grupo considerando os valores de normalidade fornecido pelo Smart EP – Intelligent Hearing Systems.

Parâmetros do PEATE	Percentual de alteração em relação ao número de orelhas avaliadas				p valor*
	Controle n (%)	AOS leve n (%)	AOS Moderado n (%)	AOS grave n (%)	
Latência absoluta da onda I	0	0	0	0	-
Latência absoluta da onda III	3 (15)	4 (18,2)	6 (37,5)	2 (11,1)	0,23
Latência absoluta da onda V	2 (10)	4 (18,2)	8 (50)	6 (33,3)	0,03
Interpico I-V	1 (5)	1 (4,55)	5 (31,25)	3 (16,7)	0,07
p valor**	-	0,76	0,02	0,17	-

* Teste de Qui-quadrado.

** Comparação de cada grupo com AOS (leve, moderado e grave) com o grupo Controle apenas para latência absoluta da onda V por meio do teste exato de Fisher.

6. DISCUSSÃO

Este estudo transversal observacional analítico foi o primeiro a investigar a função da transferência acústica de banda larga através da EA da orelha média em adultos portadores de diferentes graus de AOS. Embora a presença da AOS não tenha influenciado na função de transferência acústica da orelha média, a hipótese de que a AOS influencia na resposta auditiva nos diferentes níveis do sistema auditivo não foi totalmente rejeitada, uma vez que a AOS de grau grave prejudicou a função coclear e foi observada associação entre presença da AOS e presença de alteração na condução nervosa do estímulo acústico na via auditiva em tronco encefálico.

6.1 Caracterização da amostra

No início deste estudo foi estabelecida a inclusão de sujeitos do sexo feminino, conforme apresentado no fluxograma (Figura 1) que mostra a relação dos participantes elegíveis ao estudo, bem como a distribuição da amostra nos grupos de estudo. Desta maneira, foram avaliados inicialmente 11 voluntários do sexo feminino, dos quais 4 apresentaram diagnóstico de AOS de grau leve, 3 com diagnóstico de AOS de grau moderado e 4 com diagnóstico de normalidade (controle) por meio do exame de polissonografia. Contudo, a ausência de voluntário do sexo feminino com diagnóstico de AOS de grau grave ocasionou a exclusão de todos os sujeitos do sexo feminino, uma vez que foi estabelecido que todos os grupos de comparação seriam pareados por sexo, idade e IMC.

Isto posto, a dificuldade para obtenção da amostra pareada do sexo feminino resultou na consequente redução do número amostral do estudo que, inicialmente, eram de 49 para 38 adultos.

A adversidade encontrada no presente estudo para compor a amostra com sujeito do sexo feminino com diagnóstico de AOS de grau grave, está associada a reduzida prevalência de AOS no sexo feminino³⁷. Entre os adultos com idade entre 30 e 70 anos, aproximadamente 13% dos homens e somente 6% das mulheres apresentam AOS de grau grave a moderado⁵. Além disso, a prevalência dos distúrbios respiratórios de sono de grau moderado a grave é de 10% em homens com 30 a 49 anos de idade, 17% nos homens com 50 a 70 anos de idade, e de apenas 3% para mulheres com idades entre 30 e 49 anos e de 9% para mulheres com idade entre 50 e 70 anos⁵.

No tocante às variáveis basais (Tabela 2), observa-se que os quatro grupos de estudo encontram-se adequadamente pareados por idade e IMC. A faixa etária da amostra deste estudo foi ampla. Entretanto, muitos estudos envolvendo a audição de sujeitos com AOS também incluíram amostras com faixa etária de forma semelhante^{17, 20, 85} e até maior do que a encontrada neste estudo^{72, 75, 76} (Tabela 34).

Tabela 34 - Faixa etária amostral em estudos que relacionam a AOS e audição em comparação com o presente estudo.

Estudos	Faixa de idade (média/desvio padrão)	n Total (n masculino)	n AOS (n controle)
Mosko et al., 1981	24 – 40 (31 ±2)	20 (12)	6 (14)
Hoffstein et al., 1999	13 – 74 (47 ±12)*	219 (156)	- - -
Bernath et al., 2009	30 – 55 (48)**	610 (610)	610
Gallina et al., 2010	24 – 56 (43)	75 (51)	45 (30)
Casale et al., 2012	25 – 45 (31)**	39 (31)	18 (21)
Sivri et al., 2013	27 – 66 (47 ±6,23)**	138 (96)	78 (60)
Ballacchino et al., 2015	14 – 85 (57 ±13,15)	120 (77)	+
Thom et al., 2015	37 – 74 (57)	10 (6)	10
Presente estudo	22 – 54 (35,3 ±7,1)	38	28 (10)

* - média de idade e desvio padrão do sexo masculino com AOS;

** - média de idade do grupo de estudo com AOS;

+ - sujeitos com risco para AOS.

- - - - não especificado

Todos os grupos do presente estudo apresentaram graus distintos da doença, que pode ser observado através das diferenças encontradas nas médias do IAH entre os grupos, como previsto. Já em relação a SpO₂ mínima, o grupo com maior gravidade da doença respiratória do sono, ou seja, com maior ocorrência de eventos respiratórios de apneia e/ou hipopneia durante uma hora de sono, apresentou menor média da SpO₂ mínima ^{6, 13}.

6.2 Audiometria

Em relação a audiometria, não foi observada nenhuma diferença estatística dos limiares auditivos causada pela presença de AOS. Especificamente, um indivíduo do grupo AOS grave apresentou perda auditiva de grau leve⁸⁶ em orelha esquerda, cuja média dos limiares auditivos de 500, 1 kHz e 2 kHz foi de 26,66 dBNA. Além disso, poucos indivíduos apresentaram rebaixamento do limiar auditivo em frequências isoladas: 1 sujeito do grupo controle e 3 sujeitos do grupo com AOS de grau grave (Tabelas 3 e 4). A inclusão de sujeito do grupo controle com rebaixamento de limiar auditivo pode ter influenciado na comparação com o grupo de maior gravidade da doença. Entretanto, considerando que o voluntário não apresentou história pregressa de risco para perda auditiva, foi incluído para que pudesse representar a amostra de sujeitos sem AOS. Resultado similar foi observado em outro estudo⁸⁵, no qual encontraram presença de rebaixamento de limiar auditivo, especificamente em indivíduos do grupo controle, sem AOS, e igualmente sem relato de história pregressa para perda auditiva.

Diferentemente deste estudo, outro trabalho⁷⁵ verificou que os sujeitos com alto risco para presença de AOS apresentaram limiares tonais rebaixados quando comparados ao controle. Entretanto, para o estudo citado, o risco para AOS foi avaliado por questionário padronizado, sem o diagnóstico por polissonografia. E o fato de ter selecionado uma faixa etária muito ampla (14 a 85 anos) com presença de zumbido pode ter contribuído para haver diferença no limiar auditivo, uma vez que os dois fatores estão fortemente relacionados à manifestação da perda auditiva^{87, 88}.

6.3 Timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais

Em relação à timpanometria, os resultados do presente estudo mostraram diferença somente no parâmetro do V_{MAE} , o qual foi observado no grupo com AOS de grau moderado que apresentou maiores valores de média comparados aos demais grupos. Contudo, os valores de V_{MAE} apresentados pelo grupo com AOS de grau moderado não foram considerados como relevantes clinicamente, pois encontram-se dentro dos critérios de normalidade para população adulta⁸⁹,⁹⁰. Estes dados não concordaram com os achados da literatura onde foram observadas as curvas timpanométricas do tipo B e C em sujeitos com AOS de grau moderado e grave⁷⁴. Já para os reflexos acústicos, tanto as médias dos limiares dos reflexos acústicos ipsilaterais, quanto contralaterais apresentaram-se dentro da normalidade⁹¹.

6.4 Energia de absorvância

Como mencionado anteriormente, a EA apresenta vantagens sobre a timpanometria de sonda de frequência única. Uma das vantagens é a possibilidade de medir as propriedades da orelha externa e orelha média por meio da análise de informações referentes à extensa faixa de frequências testadas simultaneamente em curto espaço de tempo²³. Além disso, a EA tem

detectado presença de condição patológica da orelha média quando o método da timpanometria apresenta falha⁹². No entanto, alterações no sistema acústico-mecânico decorrentes de algumas condições patológicas da orelha média podem afetar as medidas de EA de maneira complexa, exigindo a obtenção de informações adicionais para compreensão dos mecanismos que atuam nestas mudanças⁹³. Complementarmente, a grande variabilidade nas medidas da EA encontrada na população normal dificulta o diagnóstico diferencial quando utilizado somente este instrumento, uma vez que algumas patologias de orelha média provocam apenas alterações sutis das respostas destas medidas⁹³.

O exposto acima poderia explicar por que neste estudo as medidas da EA apresentaram-se de forma muito similar entre todos os grupos, não sendo possível verificar diferença entre os grupos. De maneira geral, as medidas de EA de todos os grupos do presente estudo apresentaram-se dentro da faixa da normalidade fornecida pelo equipamento utilizado (Titan)²¹. Entretanto, o grupo com AOS de grau leve apresentou medidas de EA extremamente reduzidas em relação ao grupo com AOS de grau moderado na frequência de 8000 Hz. Em termos clínicos, esta redução é considerada normal, uma vez que a EA em adultos que não apresentam alterações em orelha média é menor nas frequências baixas, maior nas frequências médias (2000 a 6000 Hz) e volta a ser extremamente reduzida nas frequências acima de 8000 Hz^{92, 94}. Contudo, uma considerável redução da EA nas frequências entre 6000 e 7551 observada no grupo com AOS de grau leve no presente estudo foi similarmente, observada em adultos com alterações de orelha média como disjunção de cadeia ossicular e otite média serosa⁵². Para tanto, estudos mais aprofundados são necessários para compreensão de uma possível relação entre estas patologias.

Esperava-se, neste estudo, encontrar alterações na função da orelha média como consequência da presença e severidade da AOS. A fisiopatologia da AOS é caracterizada por eventos obstrutivos nas VAS²⁹ que ocorrem próximos à nasofaringe. Estes eventos obstrutivos poderiam estar afetando, mesmo que sutilmente, a tuba auditiva que é responsável por comunicar a nasofaringe à orelha média⁹⁵. Analisando-se o mecanismo da tuba auditiva, ela encontra-se ocluída em sua posição habitual e a sua abertura é ocasionada pela elevação do palato mole durante a deglutição, mastigação e bocejo. A abertura da tuba auditiva resulta no arejamento e equalização da pressão da orelha média com a pressão do ar externo. Esse mecanismo de equalização entre as pressões da orelha média e do ar externo protege a orelha das mudanças abruptas de pressão, além de conservar a mucosa e otimizar a vibração do sistema tímpano-ossicular⁹⁶. A pressão da orelha média é mais positiva ao acordar e, logo em seguida, rapidamente é normalizada, aproximando-se de zero, após as manobras mencionadas: deglutição, mastigação e bocejo^{97, 98}. Isto sugere que a fisiologia da orelha média e da tuba auditiva se alteram durante o sono e, conseqüentemente, a presença de AOS poderia influenciar negativamente o mecanismo de regulação pressórica da tuba. Este efeito atuando cronicamente, prejudicaria as estruturas dependentes mencionadas: a mucosa da orelha média e o sistema tímpano-ossicular.

Foi demonstrado por meio do dispositivo CPAP (pressão aérea contínua positiva) que a pressão aérea direcionada à região da nasofaringe afeta a pressão da orelha média. O CPAP é utilizado para prevenir o colapso nas VAS dos sujeitos portadores de AOS^{76, 78}. O aumento gradativo da pressão aérea

causado por este aparelho também provoca aumento proporcional da pressão da orelha média durante o sono⁷⁶. De forma inversa, esperava-se que a AOS e sua consequente alteração pressórica nas VAS durante o sono, resultasse na instalação de um ambiente com pressão negativa na orelha média, intensificando-se com o aumento da gravidade da AOS de maneira crônica e não reversível.

Embora houvesse a expectativa descrita no parágrafo acima quanto à observação de alteração nas medidas da EA de acordo com o grau da AOS, este estudo não pôde confirmar esta hipótese. Uma das razões que pode ter contribuído para isto, é a de que a avaliação da orelha média foi realizada com o paciente em vigília e não no momento do sono, quando as alterações pressóricas estão presentes nas VAS. Caso as alterações na função de transferência acústica da orelha média estejam presentes nos indivíduos com AOS durante o sono, supõe-se que sejam de natureza reversível não sendo instaladas de forma permanente, especialmente nos casos em que há função preservada da tuba auditiva, como observado neste estudo.

No presente estudo, observou-se um rebaixamento da curva de EA em torno da frequência de 3150 Hz nos sujeitos com AOS de grau grave (Figuras 11 e 12). Este perfil de rebaixamento também foi observado em adultos com otite média secretores⁵². Para tanto, faz-se necessária a condução de estudos prospectivos do tipo coorte que avaliem a orelha média em sujeitos portadores de AOS sem presença de história pregressa de infecções de VAS, com a intenção de verificar se não seria a AOS discretamente responsável pela instalação de patologias nesta região. Desta forma, talvez sejam encontradas

alterações na orelha média relacionadas à AOS que consigam ser identificadas por meio das medidas da EA. Adicionalmente, é importante que estes futuros estudos levem em consideração o tempo de instalação da AOS nos indivíduos, assim podendo-se traçar uma relação do tempo de doença com a reversibilidade da alteração, caso encontrada.

Por fim, considera-se importante discutir que o pequeno número amostral deste estudo pode ter dificultado a identificação de diferenças entre as respostas da EA de acordo com o grau da AOS entre os grupos, visto que o cálculo amostral para este estudo evidenciou que com número maior de indivíduos tornaria possível a observação de diferenças na EA para efeitos pequenos conforme o grau de severidade da AOS. Levando-se em consideração as limitações deste estudo, é válido ressaltar que as análises da EA do presente estudo, poderão servir como base para comparações futuras em estudos envolvendo o sistema da orelha média em adultos com AOS.

6.5 Emissões otoacústicas por produto de distorção

As EOAPD sofrem influência de qualquer perda auditiva do tipo condutiva que comprometem tanto o estímulo apresentado, quanto a propagação da resposta coclear (EOA) em direção ao meato acústico externo⁹⁹. Em vista disso, todos os sujeitos deste estudo apresentaram curva timpanométrica do tipo A¹⁰⁰ não evidenciando nenhuma alteração em orelhas média e externa.

No atual trabalho, o grupo com AOS de grau grave apresentou menores amplitudes das EOAPD, sugerindo a influência da gravidade da AOS em relação às amplitudes das EOAPD. Os resultados deste estudo mostraram que o quadro da doença respiratória do sono que possui como característica maior frequência de eventos respiratórios (apneia e hipopneia) durante a hora de sono³³, evidenciou piores respostas das células ciliadas para toda a extensão da cóclea analisada.

Resultados similares foram observados em trabalhos que encontraram piora nas amplitudes das EOAPD em adultos portadores de AOS de grau grave²⁰ e em adultos com alto risco para AOS⁷⁵. Estes trabalhos^{20, 75}, sugerem que o prejuízo nas células ciliadas da cóclea é resultado dos eventos respiratórios da apneia e hipopneia durante o sono. Além disso, os episódios recorrentes de hipóxia presentes no grupo com AOS de grau grave podem ser considerados como um fator de risco para o prejuízo da cóclea²⁰. Outro aspecto a ser destacado, foi o maior prejuízo sofrido na região basal da cóclea, na qual estão situadas as células responsáveis por decodificação das frequências sonoras mais altas^{20, 75}. O trabalho atual apresentou resultados análogos, revelando que as amplitudes das EOAPD diferiram entre as frequências, sendo que as frequências mais baixas apresentaram maior amplitude das EOAPD do que as frequências altas.

As células ciliadas externas da região basal da cóclea são mais susceptíveis à condição de hipóxia¹⁰¹. Isto pode ser relacionado aos achados do presente estudo, visto que a população com AOS apresenta diferentes quadros de cessação completa e/ou redução significativa do fluxo aéreo³³ com inúmeras implicações advindas da fisiopatologia da doença respiratória do sono estudada,

incluindo a ocorrência de frequentes dessaturações do oxigênio que conduzem ao quadro hipóxico¹³.

Foi possível observar, no atual estudo, que o grupo com AOS de grau grave apresentou média da idade mais avançada ($41,2 \pm 9,2$). É notório que com o aumento da idade ocorra um declínio sistemático da amplitude das EOAPD¹⁰². Entretanto, não foi constatada nenhuma diferença significativa entre os grupos do presente estudo em relação à idade, indicando que as amplitudes das EOAPD não sofreram influência da faixa etária apresentada pelo grupo com maior gravidade da AOS.

O grupo sem AOS apresentou grande variabilidade nas amplitudes das EOAPD, dentre eles a ausência das EOAPD bilateralmente ($n=2$), e a ausência das EOAPD em frequências isoladas ($n=6$). Assim, observou-se que o grupo sem AOS não apresentou preservação das respostas das EOAPD, como esperado em adultos sem alteração coclear. Desta forma, caso o grupo controle deste estudo tivesse apresentado amplitude das EOAPD como observados em estudos com dados normativos¹⁰³, talvez tivessem sido detectadas diferenças significantes entre o grupo sem AOS e o grupo com AOS de grau moderado.

Portanto, faz-se necessária a condução de futuros estudos que incluam adultos sem AOS com respostas similares aos dados normativos relatados na literatura¹⁰³, para que as amplitudes das EOAPD dos adultos do grupo controle sejam confrontadas com as dos grupos com diferentes graus de severidade da AOS. Desta forma, talvez consiga-se observar diferenças na função coclear entre o grupo controle e os grupos com AOS de grau leve e moderado também.

6.6 Correlação entre emissões otoacústicas por produto de distorção e saturação periférica da oxihemoglobina mínima

No presente estudo não foi observado qualquer tipo de correlação da SpO₂ mínima com as amplitudes das EOAPD, corroborando outro estudo²⁰, que atribuiu esta falta de correlação à pequena amostra de sujeitos com AOS. Similarmente, o pequeno número amostral do presente estudo pode ter dificultado a identificação da correlação entre as amplitudes das EOAPD e SpO₂ mínima. Ainda, é importante considerar a possibilidade de que as alterações auditivas causadas por hipóxias intermitentes ocorram nas condições em que há maior período de exposição dos sujeitos à AOS²⁰.

Sabe-se que a ocorrência do fechamento das VAS na AOS conduz para os eventos da hipóxia, resultando na hipercapnia e no aumento da vasoconstrição aguda periférica^{6, 13}. Os eventos repetidos de hipóxia seguidos de reoxigenação podem desempenhar o mesmo papel que os recorrentes episódios de lesão por reperfusão que resultam em intensa liberação de radicais livres. Esses episódios de lesão por reperfusão conduzem à produção de moléculas altamente reativas de oxigênio e que podem, por sua vez, causar prejuízo das células e promover estresse oxidativo¹². O crescente número de sujeitos sofrendo com perda auditiva pode ser explicado pela formação de espécies reativas de oxigênio¹⁰⁴. As células ciliadas internas mostram-se mais susceptíveis quando expostas à condição de hipóxia em comparação às células ciliadas externas¹⁰¹. Estes dados reforçam, portanto, a importância da realização de estudos que deem seguimento à investigação da correlação entre a saturação periférica da oxihemoglobina mínima, encontrada de forma bastante reduzida

nos sujeitos com maior gravidade da AOS, e o prejuízo das células ciliadas da cóclea.

6.7 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

O exame de PEATE oferece informações objetivas que podem ser consideradas como parâmetros para fins diagnósticos, quanto à integridade estrutural e funcional das vias auditivas até o tronco encefálico, sendo bastante utilizado clinicamente, tanto por possuir geradores bem definidos, quanto pela característica de reprodutibilidade⁷⁰. Segundo um estudo, os adultos portadores de AOS apresentam elevada viscosidade de plasma sanguíneo, sendo esta hiperviscosidade correlacionada positivamente com a gravidade da AOS¹⁵. A hiperviscosidade e sua consequente alteração da microcirculação foram consideradas como sendo as principais causas para as alterações no PEATE em adultos com AOS¹⁷. Estes estudos sugerem que os sujeitos que têm a doença da AOS, quando não tratados através de por exemplo, dispositivo de pressão aérea positiva contínua (CPAP – *Continuous positive airway pressure*), apresentam o quadro de hiperviscosidade sanguínea. Além disso, a hipóxia intermitente presente nos adultos com AOS de grau grave poderia representar um fator de risco para prejuízo na via auditiva, e a gravidade e/ou a duração da AOS pode contribuir para a diminuição da função neuronal e vascular da via auditiva²⁰. Desta forma, eram esperadas alterações na via auditiva em adultos com AOS, conforme a gravidade da doença.

No presente estudo, a análise dos dados qualitativos mostrou associação entre a presença da AOS e alteração na latência absoluta da onda V do PEATE (Tabela 33). Além disso, considerando-se as comparações múltiplas dos grupos com doença em relação ao controle, o grupo com AOS de grau moderado apresentou associação com alteração na latência da onda V. Embora não seja significativa, é importante considerar que o grupo com AOS de grau grave apresentou percentual aumentado (33%) de alteração na latência da onda V comparado ao controle (10%). Da mesma forma, os grupos com maior grau de severidade da AOS, moderado e grave, apresentaram maior ocorrência de alteração no interpico I-V comparados ao controle.

Estudo mostra que os indivíduos com quadro severo de hipoxemia ou hipercapnia têm alta prevalência de anormalidades no PEATE¹⁶. Resultados similares já foram relatados, mostrando aumento do interpico I-V em 36,5% dos indivíduos com AOS⁸⁵. Casale et al. (2012) encontraram alteração nos interpicos III-V e I-V no grupo com AOS de grau grave, evidenciando presença da alteração nas vias auditivas retrococleares²⁰. Os mesmos autores, ainda identificaram aumento dos valores das latências I, III, V e interpicos III-V e I-V na AOS de grau grave comparada ao controle²⁰. Em outro trabalho, sujeitos com AOS e hiperviscosidade sanguínea apresentaram prejuízo na via auditiva do tronco encefálico na porção caudal até o complexo olivar superior¹⁷. Estas alterações podem estar presentes em decorrência da redução do fluxo sanguíneo na região do tronco encefálico que já foi observada em sujeitos com apneia e que, portanto, poderia estar agravando os efeitos nocivos da apneia na via auditiva em tronco encefálico¹⁰⁵. Adicionalmente, a alterada microcirculação resultante da

hiperviscosidade sanguínea surge como a principal causa de alterações no PEATE em indivíduos com AOS¹⁷.

A reversibilidade da alteração no PEATE (latência da onda III normalizada) foi relatada em adultos com AOS que foram tratados e tiveram a viscosidade sanguínea normalizada. Os mesmos autores especulam que os pacientes portadores de AOS sem hiperviscosidade sanguínea com resultados dentro dos padrões de normalidade no PEATE apresentam mecanismos compensatórios efetivos que equilibram a hipoxemia, hipercapnia, acidose e alterada microcirculação ocasionados durante a apneia.

Existem estudos^{39, 71} que apresentaram resultados discordantes do atual trabalho, uma vez que não verificaram alteração em tronco encefálico em nenhum sujeito com síndrome de AOS. Contudo, os mesmos autores^{71 39} realizaram estudos de caso com amostra consideravelmente pequena com onze e seis sujeitos com AOS, respectivamente. O presente estudo não observou nenhuma diferença entre os valores obtidos nos parâmetros do PEATE conforme a gravidade da AOS. Contudo, o poder do teste estatístico para as análises quantitativas do PEATE na presente amostra de 38 adultos foi de 80% para apenas efeitos grandes, o que foi considerado como um fator limitante. Ainda, a presença de sujeitos do grupo controle com alterações nas latências absolutas das ondas I, III, V e interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE pode ter dificultado a identificação mais precisa que confirmaria a hipótese de que a AOS influencia nas respostas auditivas nos diferentes sítios geradores da via auditiva, conforme o grau de severidade da doença.

Considerando que a literatura disponível que envolve estudo do PEATE na AOS encontra-se escassa e exhibe um cenário ainda inconsistente, não sendo

possível estabelecer a real influência da AOS na integridade estrutural e funcional da via auditiva, evidencia a importância de novos estudos que possam esclarecer a associação da AOS com o prejuízo da via auditiva em tronco encefálico.

Considerações finais

Os dados deste estudo despertam a atenção para a importância da investigação do sistema auditivo em pacientes acometidos pela doença da AOS, principalmente para os que possuem quadro mais grave da doença.

Entretanto, com a continuidade do estudo e seu consequente aumento do número amostral, poderiam ser esperados resultados mais robustos (maior poder dos testes) para as análises das EOAPD, EA e PEATE, assim como da correlação entre as EOAPD e a SpO₂ mínima.

A presença de sujeitos do grupo controle sem alterações nas amplitudes das EOAPD e nas latências absolutas das ondas I, III, V e interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE poderiam permitir a confirmação da hipótese de que com o aumento do grau de severidade da AOS haveria piora gradativa nas respostas auditivas nos diferentes sítios do sistema auditivo.

7. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

- A presença de AOS está associada à presença de alteração na condução nervosa do estímulo acústico na via auditiva em tronco encefálico.
- A presença da AOS de grau grave prejudicou a função coclear.
- De maneira geral, a função de transferência acústica da orelha média é similar entre os adultos com e sem AOS.

8. ANEXOS

ANEXO I

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO: EFEITO NO PADRÃO AUDITIVO
Pesquisador Responsável: Renata Mota Mamede Carvalho **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Erika Matsumura **CAAE:** 17358713.0.0000.0068
Co-autores: Geraldo Lorenzi Filho
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Orientador: Renata Mota Mamede Carvalho
Instituição: HCFMUSP
Departamento: FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10847

Número do Parecer: 352.909

Data da Relatoria: 07/08/2013

Apresentação do Projeto: O projeto é bem fundamentado e visa a avaliação de pacientes adultos com síndrome da apneia obstrutiva do sono quanto à função auditiva.

Objetivo da Pesquisa: Verificar possíveis perdas auditivas em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O projeto não mostra claramente os benefícios para os participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto é bem elaborado e exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCLE está adequadamente redigido.

Recomendações: Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 08 de Agosto de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.tnb
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

ANEXO II

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO: EFEITO NO PADRÃO AUDITIVO

Pesquisador Responsável: Renata Mota Mamede Carvalho **Versão:** 2

Pesquisador Executante: Erika Matsumura

CAAE: 17358713.0.0000.0068

Co-autores: Geraldo Lorenzi Filho

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Renata Mota Mamede Carvalho

Instituição: HCFMUSP

Departamento: FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10847

Número do Parecer: 1.437.604

Data da Relatoria: 02/03/2016

Apresentação do Projeto: Os pesquisadores enviam a esta comissão a solicitação para mudança do título da pesquisa de: "Síndrome da apneia obstrutiva do sono: efeito no padrão auditivo" para "Efeito da apneia obstrutiva do sono na audição de adultos".

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a prevalência de perda auditiva em pacientes adultos com apneia obstrutiva do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Já descritos em outro parecer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é bem elaborada e já se encontra quase finalizada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados, já avaliados em outro parecer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Os pesquisadores encaminham o novo título da pesquisa, após sugestão de exame de qualificação.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

São Paulo, 02 de Março de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

ANEXO III

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO.....

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Apnéia Obstrutiva do Sono: Efeito no Padrão Auditivo**

PESQUISADOR : Dra. Renata Mota Mamede Carvalho.

CARGO/FUNÇÃO: Docente FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 4027-5.

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Audição Humana do Centro de Docência e Pesquisa em Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável.....

Rubrica do pesquisador.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. O objetivo deste estudo é identificar discretas alterações na transmissão do som ao longo das vias auditivas em pacientes que sofrem com a Apnéia Obstrutiva do Sono. Você vai passar por exames auditivos que vão avaliar como quanto você está escutando, como o som é transmitido pelo seu sistema auditivo e como este som é refletido pela sua orelha. Você vai ouvir sons, parecidos com apitos, através de fones colocados na sua orelha. Em um dos exames, você só precisará levantar e abaixar a mão sempre que escutar um som parecido com apitos. Os outros exames auditivos serão realizados por equipamentos que medem sozinhos as respostas das suas orelhas. Em um destes exames, a avaliadora irá limpar a sua pele da testa e atrás das orelhas com uma determinada pasta, e fixará os fios nestes pontos com fita e uma outra pasta que conduzirá melhor a resposta que será captada pelo equipamento. Portanto, você não precisará dizer ou fazer nada, apenas permanecendo sentado(a). O único desconforto é que esta avaliação dura mais ou menos uma hora e meia. Quando acabar, você vai aguardar mais uns minutos para receber a cópia dos exames. Com isso, você terá maior conhecimento sobre a sua audição. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Renata Mota Mamede Carvalho que pode ser encontrada no endereço Rua Cipotânea, 51 Telefone(s) (11) 30918415. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br. É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados e resultados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Apnéia Obstrutiva do Sono: Efeito no Padrão Auditivo**".

Eu discuti com a Dra. Renata Mota Mamede Carvalho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

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

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável.....

Rubrica do pesquisador.....

ANEXO IV

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional
Curso de Fonoaudiologia – Audiologia Clínica

ANAMNESE ADULTO

Nome: _____ DN: _____ Sexo _____ RG _____
Profissão _____ Enc() Externo () LIF _____ Escolaridade _____
End.: _____ Cidade _____ CEP _____
Fone: _____ Comunidade USP SIM () NÃO () Nº USP/Unidade _____
Nº CDP _____ Data do Exame: _____ Estagiária _____

QUEIXA E HISTÓRIA DA QUEIXA – (motivo pelo qual médico pediu o exame)

--

ANTECEDENTES PESSOAIS

() Acidentes	() Diabetes	() Meningite
() Alergia? A que?	() Hipertensão	() Pneumonia
() Bronquite	() Infecção de garganta	() Problema renal
() Câncer	() Malária	() Sarampo
() Catapora	() Resfriados frequentes	() HIV
() Caxumba	() Sífilis	() Outra. Qual?

Teve alguma complicação? Sim () Não () Em qual? _____
Precisou ficar hospitalizado? Sim () Não () Motivo: _____

MEDICAMENTOS

Usa ou usou medicamento durante período prolongado? Sim () Não () Quais? _____
Especificar a causa, o tipo e o tempo de tratamento realizado _____

ESTADO DE SAÚDE ATUAL

Está fazendo algum tratamento ou acompanhamento com algum especialista? _____
Qual? (causa/tempo) _____

AUDIÇÃO : ASSINALE AS OCORRÊNCIAS

() Coceira () Infecção () Tontura Frequência _____ Início _____
() Dor de ouvido () Otite () Zumbido. Tipo _____ Frequência _____ Início _____
() Eczema () Supuração
Está em Tratamento? Sim () Não ()
Já realizou alguma cirurgia de ouvido, nariz e/ou garganta? Sim () Não () Especifique: _____
Alguém na família tem problema de audição? Sim () Não () É congênita ou adquirida?
Observações: _____

ASSINALE OS COMPORTAMENTOS MAIS COMUNS

() Desorganizado	() Fala baixo	() Perturbação em ambiente ruidoso
() Desastrado	() Fala alto	() Reclama do barulho
() Desatento	() Ouve mal	() Dificuldade para ouvir ao telefone
() Distraído	() Aumenta o volume da TV	() Dificuldade para entender conversa no ruído
() Esquecido	() Pede para repetir o que foi falado	() Dificuldade para entender conversa no silêncio
		() Outros. Especifique _____

OCUPAÇÃO

Exposição ao ruído Sim () Não () Por quanto tempo? _____ Quantas horas ao dia? _____
Usa protetor auricular? Sim () Não () Qual? _____

APARELHO DE AMPLIFICAÇÃO SONORA

Fabricante: _____ Modelo: _____ há quanto tempo? _____
Adaptação: () Binaural () Monoaural. Qual orelha? _____ Quem indicou? _____

7. REFERÊNCIAS

1. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep-apnea syndrome patients - mortality. *Chest*. 1988;94(6):1200-04.
2. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94(1):9-14.
3. Nickerson J, Lee E, Nedelman M, Aurora RN, Krieger A, Horowitz CR. Feasibility of Portable Sleep Monitors to Detect Obstructive Sleep Apnea (OSA) in a Vulnerable Urban Population. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2015;28(2):257-64.
4. Trenchea M, Deleanu O, Suta M, Arghir OC. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia*. 2013;62(1):52-5.
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
6. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43-52.
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
8. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*. 2008;12(6):481-96.
9. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea (vol 90, pg 47, 2010). *Physiological Reviews*. 2010;90(2):797-98.

10. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2002;347(7):498-504.
11. Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(2):193-200.
12. Yamauchi M, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(4):755-68.
13. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama*. 2003;290(14):1906-14.
14. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
15. Steiner S, Jax T, Evers S, Hennersdorf M, Schwalen A, Strauer BE. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology*. 2005;104(2):92-6.
16. Gupta PP, Sood S, Atreja A, Agarwal D. Evaluation of brain stem auditory evoked potentials in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med*. 2008;3(4):128-34.
17. Bernath I, McNamara P, Szternak N, Szakacs Z, Koves P, Terray-Horvath A, et al. Hyperviscosity as a possible cause of positive acoustic evoked potential findings in patients with sleep apnea: a dual electrophysiological and hemorheological study. *Sleep Med*. 2009;10(3):361-7.

18. Sheu JJ, Wu CS, Lin HC. Association between obstructive sleep apnea and sudden sensorineural hearing loss: a population-based case-control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(1):55-9.
19. Fanfulla F, Grassi M, Taurino AE, D'Artavilla Lupo N, Trentin R. The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2008;31(2):249-55.
20. Casale M, Vesperini E, Potena M, Pappacena M, Bressi F, Baptista PJ, et al. Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for auditory pathway? *Sleep Breath*. 2012;16(2):413-7.
21. Liu YW, Sanford CA, Ellison JC, Fitzpatrick DF, Gorga MP, Keefe DH. Wideband absorbance tympanometry using pressure sweeps: system development and results on adults with normal hearing. *J Acoust Soc Am*. 2008;124(6):3708-19.
22. Feeney MP, Sanford CA. Age effects in the human middle ear: wideband acoustical measures. *J Acoust Soc Am*. 2004;116(6):3546-58.
23. Prieve BA, Feeney MP, Stenfelt S, Shahnaz N. Prediction of conductive hearing loss using wideband acoustic immittance. *Ear Hear*. 2013;34 Suppl 1:54s-59s.
24. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*. 1978;64(5):1386-91.
25. Wagner WG, Heppelmann G, Vonthein R, Zenner HP. Test-retest repeatability of distortion product otoacoustic emissions. *Ear and Hearing*. 2008;29(3):378-91.
26. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(6):2440-50.

27. Ramar K, Guilleminault C. Obstructive Sleep Apnea: A Neurologic Disease? *Sleep Medicine Clinics*. 2008;3(3):387-93.
28. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;44(6):931-8.
29. Series F. Upper airway muscles awake and asleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6(3):229-42.
30. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):586-93.
31. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Medicine Reviews*. 2003;7(1):9-33.
32. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
33. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
34. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
35. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.

36. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(6):549-54; quiz 54-5.
37. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine.* 1993;328(17):1230-35.
38. Jordan AS, White DP. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;160(1):1-7.
39. Mosko SS, Pierce S, Holowach J, Sassin JF. Normal brain stem auditory evoked potentials recorded in sleep apneics during waking and as a function of arterial oxygen saturation during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;51(5):477-82.
40. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-84.
41. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath.* 2013;17(2):819-26.
42. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi G. Obstructive Sleep Apnea A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(7):569-76.
43. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):369-75.
44. Lin FY, Gurgel RK, Popelka GR, Capasso R. The effect of continuous positive airway pressure on middle ear pressure. *Laryngoscope.* 2012;122(3):688-90.

45. Shanks JE. Tympanometry. *Ear and Hearing*. 1984;5(5):268-80.
46. Stinson MR, Shaw EA, Lawton BW. Estimation of acoustical energy reflectance at the eardrum from measurements of pressure distribution in the human ear canal. *J Acoust Soc Am*. 1982;72(3):766-73.
47. Voss SE, Allen JB. Measurement of acoustic impedance and reflectance in the human ear canal. *J Acoust Soc Am*. 1994;95(1):372-84.
48. Keefe DH, Levi E. Maturation of the middle and external ears: acoustic power-based responses and reflectance tympanometry. *Ear Hear*. 1996;17(5):361-73.
49. Keefe DH, Bulen JC, Arehart KH, Burns EM. Ear-canal impedance and reflection coefficient in human infants and adults. *J Acoust Soc Am*. 1993;94(5):2617-38.
50. Piskorski P, Keefe DH, Simmons JL, Gorga MP. Prediction of conductive hearing loss based on acoustic ear-canal response using a multivariate clinical decision theory. *J Acoust Soc Am*. 1999;105(3):1749-64.
51. Huang GT, Rosowski JJ, Puria S, Peake WT. Tests of some common assumptions of ear-canal acoustics in cats. *J Acoust Soc Am*. 2000;108(3 Pt 1):1147-61.
52. Feeney MP, Grant IL, Marryott LP. Wideband energy reflectance measurements in adults with middle-ear disorders. *J Speech Lang Hear Res*. 2003;46(4):901-11.
53. Keefe DH, Simmons JL. Energy transmittance predicts conductive hearing loss in older children and adults. *J Acoust Soc Am*. 2003;114(6 Pt 1):3217-38.
54. Neely ST, Stenfelt S, Schairer KS. Alternative ear-canal measures related to absorbance. *Ear Hear*. 2013;34 Suppl 1:72s-77s.

55. Burns EM, Keefe DH, Ling R. Energy reflectance in the ear canal can exceed unity near spontaneous otoacoustic emission frequencies. *J Acoust Soc Am*. 1998;103(1):462-74.
56. Rosowski JJ, Stenfelt S, Lilly D. An overview of wideband immittance measurements techniques and terminology: you say absorbance, I say reflectance. *Ear Hear*. 2013;34 Suppl 1:9s-16s.
57. Keefe DH, Folsom RC, Gorga MP, Vohr BR, Bulen JC, Norton SJ. Identification of neonatal hearing impairment: ear-canal measurements of acoustic admittance and reflectance in neonates. *Ear Hear*. 2000;21(5):443-61.
58. Stinson MR. Revision of estimates of acoustic energy reflectance at the human eardrum. *J Acoust Soc Am*. 1990;88(4):1773-8.
59. Shahnaz N, Cai A, Qi L. Understanding the developmental course of the acoustic properties of the human outer and middle ear over the first 6 months of life by using a longitudinal analysis of power reflectance at ambient pressure. *J Am Acad Audiol*. 2014;25(5):495-511.
60. Aithal S, Kei J, Driscoll C. Wideband absorbance in Australian Aboriginal and Caucasian neonates. *J Am Acad Audiol*. 2014;25(5):482-94.
61. Sanford CA, Brockett JE. Characteristics of wideband acoustic immittance in patients with middle-ear dysfunction. *J Am Acad Audiol*. 2014;25(5):425-40.
62. Abur D, Horton NJ, Voss SE. Intrasubject variability in power reflectance. *J Am Acad Audiol*. 2014;25(5):441-8.
63. Probst R, Coats AC, Martin GK, Lonsbury-Martin BL. Spontaneous, click-, and toneburst-evoked otoacoustic emissions from normal ears. *Hear Res*. 1986;21(3):261-75.

64. Johnson TA. Cochlear sources and otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol*. 2010;21(3):176-86.
65. Gorga MP, Neely ST, Dorn PA, Hoover BM. Further efforts to predict pure-tone thresholds from distortion product otoacoustic emission input/output functions. *J Acoust Soc Am*. 2003;113(6):3275-84.
66. Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol*. 1979;224(1-2):37-45.
67. Schochat E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: Ferreira LP B-LD, Limongi SCO, editor. *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Rocca; 2004. p. 656-68.
68. Ruth RA, Lambert PR. Auditory evoked potentials. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24(2):349-70.
69. Moller AR, Jannetta P, Bennett M, Moller MB. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brain stem evoked potentials (BSEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981;52(1):18-27.
70. Musiek FE BS, Hall III JW, Schwaber MK. Audiometria de tronco encefálico (ABR): neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. . In: J K, editor. *Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo: Manole; 1999. p. 349-71.
71. Urban PP, Schlegel J, Ellrich J, Koehler J, Hopf HC. Electrophysiological brainstem investigations in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Neurol*. 1996;243(2):171-4.
72. Hoffstein V, Haight J, Cole P, Zamel N. Does snoring contribute to presbycusis? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1351-4.

73. Hwang JH, Chen JC, Hsu CJ, Liu TC. Association of obstructive sleep apnea and auditory dysfunctions in older subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(1):114-9.
74. Sivri B, Sezen OS, Akbulut S, Coskuner T. The effect of continuous positive airway pressure on middle ear pressure. *Laryngoscope.* 2013;123(5):1300-4.
75. Ballacchino A, Salvago P, Cannizzaro E, Costanzo R, Di Marzo M, Ferrara S, et al. Association between sleep-disordered breathing and hearing disorders: Clinical observation in Sicilian patients *Acta Medica Mediterranea.* 2015;31(3):607-14.
76. Thom JJ, Carlson ML, Driscoll CLW, St Louis EK, Ramar K, Olson EJ, et al. Middle ear pressure during sleep and the effects of continuous positive airway pressure. *American Journal of Otolaryngology.* 2015;36(2):173-77.
77. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):681-703.
78. Shahnaz N, Bork K. Wideband reflectance norms for Caucasian and Chinese young adults. *Ear Hear.* 2006;27(6):774-88.
79. Jasper HH. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-75.
80. Jacobson J. The auditory brainstem response. San Diego, Calif: College-Hill Press; 1985.
81. Neter JK, MH; Nachtsheim, C.J; Li, W. *Applied Linear Statistical Models.* 5th ed. Irwin, Chicago2005.

82. Greenhouse S, Geisser S. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*. 1959;24(2):95-112.
83. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979;6(2):65-70.
84. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
85. Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, Riggio F, Speciale R. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(6):281-4.
86. Lloyd LK, H. *Audiometric interpretation: a manual of basic audiometric*. Baltimore 1978. 16-7 p.
87. Joo YH, Han KD, Park KH. Association of Hearing Loss and Tinnitus with Health-Related Quality of Life: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131247.
88. Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(8):1179-91.
89. Margolis RH, Heller JW. Screening tympanometry - criteria for medical referral. *Audiology*. 1987;26(4):197-208.
90. Carvalho R. Ressonância de orelha média através da timpanometria em multifrequência. *Rev Bras Med Otorrinolaringol*. 1997;4(4):132-7.
91. Carvalho RC, M; Ishida, IM. Auditory profile in individuals with and without CAPD. Chicago: 12th Annual Convention & Exposition of the American Academy of Audiology; 2000. p. 195.

92. Margolis RH, Saly GL, Keefe DH. Wideband reflectance tympanometry in normal adults. *J Acoust Soc Am*. 1999;106(1):265-80.
93. Nakajima HH, Rosowski JJ, Shahnaz N, Voss SE. Assessment of ear disorders using power reflectance. *Ear Hear*. 2013;34 Suppl 1:48s-53s.
94. Margolis RH, Paul S, Saly GL, Schachern PA, Keefe DH. Wideband reflectance tympanometry in chinchillas and human. *J Acoust Soc Am*. 2001;110(3 Pt 1):1453-64.
95. Makibara RR, Fukunaga JY, Gil D. Eustachian tube function in adults with intact tympanic membrane. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(3):340-6.
96. Sade J, Ar A. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116(4):499-524.
97. Shinkawa H, Okitsu T, Yusa T, Yamamuro M, Kaneko Y. Positive Intratympanic Pressure in the Morning and Its Etiology. *Acta Oto-Laryngologica*. 1987;104(sup435):107-11.
98. Hergils L, Magnuson B. Morning pressure in the middle ear. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(2):86-9.
99. Deppe C, Kummer P, Gurkov R, Olzowy B. Influence of the individual DPOAE growth behavior on DPOAE level variations caused by conductive hearing loss and elevated intracranial pressure. *Ear Hear*. 2013;34(1):122-31.
100. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92(4):311-24.

101. Mazurek B, Winter E, Fuchs J, Haupt H, Gross J. Susceptibility of the hair cells of the newborn rat cochlea to hypoxia and ischemia. *Hear Res.* 2003;182(1-2):2-8.
102. Lonsbury-Martin BL, Cutler WM, Martin GK. Evidence for the influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions in humans. *J Acoust Soc Am.* 1991;89(4 Pt 1):1749-59.
103. Poling GL, Siegel JH, Lee J, Lee J, Dhar S. Characteristics of the 2f(1)-f(2) distortion product otoacoustic emission in a normal hearing population. *J Acoust Soc Am.* 2014;135(1):287-99.
104. Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, Klapp BF, Reissauer A. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):892-9.
105. el-Kady MA, Durrant JD, Tawfik S, Abdel-Ghany S, Moussa AM. Study of auditory function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Hear Res.* 2006;212(1-2):109-16.