

MARIANA SOARES LEME

Função coclear na doença de *Parkinson*

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof^a. Dra. Renata Mota Mamede Carvalho

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Leme, Mariana Soares
Função coclear na doença de Parkinson / Mariana
Soares Leme. -- São Paulo, 2021.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientadora: Renata Mota Mamede Carvalho.

Descritores: 1.Revisão sistemática 2.Doença de
Parkinson 3.Perda Auditiva 4.Células ciliadas
auditivas externas 5.Cóclea 6.Testes auditivos

USP/FM/DBD-291/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho primeiramente à Deus e Nossa Senhora.

Aos meus familiares: meu querido Vozinho Ariovaldo, você me ensinou a amar a leitura e me deu a oportunidade de realizar este sonho de chegar aonde estou. Isso é seu também. Às minhas queridas avós Yolanda e Bira, que mostraram o amor incondicional às netas, cada uma a sua maneira.

À minha Tia Cida, obrigada por ser meu teto quando meu chão se foi, graças a você eu pude ter a tranquilidade de estudar e sonhar mais alto. À minha Tia Lú, meu Tio Miguel, minhas primas Claudia, Débora, Laura, Luísa e meu primo Danilo: nossa turma vai longe, que tenhamos sempre o coração perto para viver e relembrar nossa infância tão amada.

Ao meu companheiro Leandro, obrigada por todo auxílio e por ressignificar o amor na minha vida. Você sempre está mais ao meu lado que eu mesma e busco como te agradecer. Obrigada por me enxergar com esses olhos tão preciosos, amo você! À grande *Família Onze*: obrigada por todo afeto, acolhimento e companheirismo. Tenho muita sorte!

Às gerações mais novas: Dora, Bento, Matheus, Henrique e aos que sonho acordada um dia trazer ao mundo, que vocês ousem não apenas sonhar, mas que tenham o privilégio de viver em um mundo onde realizações são possíveis. Sejam curiosos! Eu amo vocês!

Finalmente à minha mãe Edna e minha irmã Ana Júlia, porque há de ser sempre assim: nós três. Obrigada pela dedicação, amor, resiliência e por ensinarem a seguir meu caminho em frente.

Não é que conseguimos?

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à Profa. Dra. Renata Mota Mamede Carvalho, a quem tive o prazer de ser orientada desde a Graduação, Especialização e finalmente no Mestrado. Escrever sobre seu extenso domínio e contribuições à Fonoaudiologia é, sem dúvidas, digno de destaque, porém eu te enxergo de outra maneira. Gosto de observar a generosidade na partilha de seu vasto conhecimento, seu inabalável apreço pelo ensino e pesquisa de excelência e sua ternura frente às sutilezas de cada aluna, não somente restrita à Academia. Tudo isso torna sua figura ainda mais admirável e distinta. Que sorte a minha, não me canso de repetir, que sorte a nossa ter uma referência como você! Obrigada por mais essa oportunidade!

Às Professoras Dra. Carla Gentile Matas e Dra. Alessandra Spada Durante pela disponibilidade prestada em minha Qualificação em um momento tão atípico de nossa sociedade, com estimadas contribuições ao meu melhor desenvolvimento e à ciência de qualidade, mesmo com inúmeros desafios. Meu respeito e admiração a vocês.

À tão querida Professora Dra. Seisse Gabriela G. Sanches: Gabi, eu sempre te agradecerei por cada ensinamento, cada desabafo, cada dúvida respondida com tamanha paciência que me deixava mais livre a perguntar. O que aprendo com você vai muito além da Audiologia. Você tornou o que era pesado em leve, mais de uma vez. Essas coisas não se esquecem!

Às queridas Dra. Jordana Soares e Dra. Tathiany Pichelli por todo auxílio e prontidão imprescindíveis sempre que precisei.

Aos meus Padrinhos Irma e Carlos, que tão amorosamente me acompanham em minha caminhada.

Aos participantes deste projeto que, generosamente, dedicaram seu tempo tornando essa pesquisa possível.

À Universidade de São Paulo pela referência no ensino e crescimento pessoal e profissional.

Às minhas amigas Emília Oliveira e Fernanda Marchezini, por todo carinho que me oferecem há anos. Essa conquista tem muito de vocês em cada incentivo, cada riso e cada escuta tão atenciosa. Obrigada por terem escolhido ficar, significa muito para mim, amo vocês!

À CG por todas as histórias intermináveis de USP que mantivemos vivas em nossos corações.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

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: Divisão de Biblioteca e Documentação – DBD/FMUSP, 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 e siglas	
Resumo	
<i>Abstract</i>	
1 INTRODUÇÃO	20
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral	22
2.2 Objetivos específicos	22
3 REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1 Doença de <i>Parkinson</i>	23
3.1.1 Fisiopatologia	24
3.1.2 Diagnóstico	25
3.1.3 Sintomatologia	26
3.1.4 Prevalência	27
3.1.5 Tratamento	28
3.2 Audiometria tonal e de altas frequências	29
3.3 Emissões Otoacústicas	32
3.4 Imitanciometria	36
4 DOENÇA DE <i>PARKINSON</i> E COMPROMETIMENTOS AUDITIVOS	39
4.1 Estudo I: Peripheral hearing in <i>Parkinson's</i> disease: a systematic review	40
5 MATERIAL E MÉTODO	71
5.1 Desenho do estudo	71

5.2 Casuística.....	71
5.3 Elegibilidade.....	71
5.4 Equipamentos.....	72
5.5 Procedimentos.....	74
6 ANÁLISE DOS DADOS.....	79
7 RESULTADOS	79
7.1 Caracterização da amostra.....	79
7.2 Comparação dos grupos em relação à audiometria tonal e de altas frequências.....	82
7.3 Comparação dos grupos em relação aos reflexos acústicos.....	86
7.4 Comparação dos grupos em relação à DPOAE convencional.....	89
7.5 Comparação dos grupos em relação à CC das DPOAE.....	92
8 DISCUSSÃO.....	107
8.1 Audiometria tonal convencional e estendida.....	108
8.2 Pesquisa do Limiar do Reflexo Acústico.....	111
8.3 Emissões otoacústicas- Produto de Distorção.....	113
8.4 Doença de <i>Parkinson</i> e comprometimentos auditivos.....	116
9 CONSIDERAÇÕES SOBRE A PANDEMIA E LIMITAÇÕES DO ESTUDO..	118
10 CONCLUSÕES.....	122
10.1 Estudo I.....	122
10.2 Estudo II.....	122
11 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	123

12 ANEXOS.....	124
13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Limiares médios de referência para tons puros com valores em NPS. Frank (1990).....	31
Figura 2- Registro no <i>PROSPERO official website</i>	40
Figura 3- Submissão em <i>International Journal of Audiology official website</i>	40
Figura 4- Flowchart of study identification and selection (based on the recommendations of PRISMA - 2020).....	46
Figura 5- Graph representing the countries of origin of the studies.....	50
Figura 6- Equipamento Echoport ILO 292 USB-II V6.....	72
Figura 7- Modelo do fone Sennheiser HDA 200.....	73
Figura 8- Fluxograma de atendimento.....	75
Figura 9- Modelo de captação das EOAPD com o equipamento ILO USBII.....	77
Figura 10- Modelo de captação da Curva de Crescimento de EOAPD com o equipamento ILO USBII.....	78
Figura 11- Média amostrais e intervalos de confiança dos limiares auditivos tonais (250-8kHz dBNA; 9-20kHz dBNPS) entre os GC e GP.....	86
Figura 12- Nível do limiar do reflexo acústico contralateral de acordo com a frequência e o grupo GC e GP.....	89
Figura 13- Resposta para as DPOAE convencionais de acordo com a frequência e o grupo.....	92
Figura 14- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 1000 Hz para os grupos controle e pesquisa.....	95

Figura 15- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 2000 Hz para os grupos controle e pesquisa.....	98
Figura 16- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 3000 Hz para os grupos controle e pesquisa.....	101
Figura 17- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 4000 Hz para os grupos controle e pesquisa.....	104
Figura 18- Média do limiar das EOAPD entre os grupos controle e pesquisa...	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Quality analysis of the selected studies (ASHA, 2007).....	47
Tabela 2- Characterization of the selected studies	51
Tabela 3- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação à idade	80
Tabela 4- Comparação dos grupos em relação ao sexo.....	80
Tabela 5- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar (dB NA) audiometria tonal convencional e altas frequências (dB NPS).....	81
Tabela 6- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares dos reflexos acústicos (dB NA) ipsi e contralaterais.....	86
Tabela 7- Análise da distribuição dos dados referentes à resposta das DPOAE convencionais de acordo com o grupo e a frequência (Hz).....	88
Tabela 8- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 1000 Hz.....	91
Tabela 9- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 2000 Hz.....	94
Tabela 10- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 3000 Hz.....	97
Tabela 11- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 4000 Hz.....	100

Tabela 12- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar de resposta e slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo a frequência.....103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCE – Células Ciliadas Externas

CCEOA-PD – Curva de Crescimento das Emissões Otoacústicas evocadas por Produto de Distorção

CDP FMUSP- Centro de Docência e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

DP- Doença de *Parkinson*

dB NA – Decibel Nível de Audição

dB NPS – Decibel Nível de Pressão Sonora

EOA – Emissões Otoacústicas

EOAPD– Emissões Otoacústicas Evocadas -Produto de Distorção

FMUSP- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

GC- Grupo Controle

GP- Grupo Pesquisa

Hz – Hertz

kHz – Quilohertz

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IPRF- Índice Percentual de Reconhecimento de Fala

LRF- Limiar de Recepção de Fala

MAO- Monoamina Oxidase

OD – Orelha Direita

OE – Orelha Esquerda

OMS- Organização Mundial de Saúde

PARI- Perda Auditiva Relacionada à Idade

PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

S/R – Sinal/Ruído

SNC – Sistema Nervoso Central

SNM- Sintomas Não Motores

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

Leme, MS- Função coclear na Doença de *Parkinson*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução - A doença de *Parkinson* (DP) é uma doença neurodegenerativa multissistêmica comumente encontrada na população idosa, com incidência crescente devido ao aumento da expectativa de vida populacional. Para além dos sintomas motores clássicos, a importância da investigação dos sintomas não motores tem sido reconhecida devido ao caráter de manifestação precoce e seu impacto na qualidade de vida. Dentre as manifestações sensoriais encontram-se os processos degenerativos do sistema auditivo que podem resultar em danos no processamento auditivo da informação, essencial para a compreensão de fala e comunicação satisfatórias. Devido à importância da exploração dos sintomas não motores da doença e seu potencial de marcador diagnóstico precoce, este trabalho visa elucidar quais os danos da DP no sistema auditivo periférico, a fim de que medidas reabilitadoras possam minimizar os efeitos negativos que a perda auditiva acarreta. **Objetivos:** Estudo I- descrever as alterações do sistema auditivo periférico em indivíduos diagnosticados com DP idiopática através de uma revisão sistemática. Estudo II- caracterizar o perfil audiológico periférico de pessoas com DP (GP) visando a analisar comparativamente os limiares audiométricos convencionais e de altas frequências, o limiar do reflexo acústico e as emissões otoacústicas- produto de distorção (EOAPD) em indivíduos com e sem a doença através de um estudo preliminar. **Método:** Estudo I- Revisão sistemática registrada no *PROSPERO* (n° CRD42020187035), de acordo com as diretrizes do *PRISMA* (2020). A busca ocorreu nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS*, *SciELO* e *Web of Science*.

Estudo II- Participantes adultos, com idade maior ou igual a 40 anos, admitidos no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Audição Humana do Centro de Docência e Pesquisa - CDP – FMUSP com diagnóstico de Doença de *Parkinson*. Os exames realizados foram: a) traçado timpanométrico na modalidade de admitância; b) pesquisa de limiar dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais nas frequências de 500 Hz, 1 kHz, 2kHz e 4kHz; audiometria tonal nas frequências de 250 a 20000 Hz e vocal; c) Emissões Otoacústicas- Produto de Distorção (EOAPD); d) função de curva de crescimento de EOAPD (CCEOA – PD) e determinação do limiar de EOAPD nas frequências de f2 de 1000, 2000, 3000 e 4000 Hz, com o paradigma de estímulo “ $L1=(0,4 \times L2) + 39$ ”, iniciando o teste com $L2=65\text{dB NPS}$ e decrescendo de 5 em 5dB NPS até a intensidade de 20dB NPS. **Resultados:** Foram observados limiares tonais mais elevados na frequência de 3kHz no GP ($p=0,034$). Os reflexos acústicos apresentaram valor de limiar menor no GP na frequência de 1kHz no modo contralateral ($p=0,044$). As EOAPD convencionais demonstraram menor valor de amplitude no GP ($p=0,049$) na frequência de 2kHz em comparação ao GC. **Conclusão:** Estudo I- Os presentes achados dessa revisão demonstram que pacientes com DP podem manifestar alterações auditivas de origem coclear. Estudo II- O grupo pesquisa apresentou resultados sugestivos de recrutamento, além de apontar pior função coclear em indivíduos com a DP. Com relação aos limiares audiométricos, estes apresentaram-se elevados com relação ao grupo controle. Tal achado é compatível com a hipótese de interferência dopaminérgica no sistema auditivo periférico a nível coclear. **Palavras-chave:** Revisão Sistemática, doença de *Parkinson*, audição periférica, perda auditiva, emissões otoacústicas, cóclea.

ABSTRACT

Leme, MS- Cochlear function in *Parkinson's* disease. [dissertation]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2021.

Introduction: *Parkinson's* disease (PD) is a multisystem neurodegenerative disease commonly found in the elderly population, with increasing incidence due to the high life expectancy of the population. In addition to classic motor symptoms, the relevance of investigating non-motor symptoms has been recognized due to their early manifestation character and their impact on quality of life. Among the sensory manifestations are the degenerative processes of the auditory system which may result in damage to the auditory processing of information, essential for satisfactory speech understanding and communication. Due to the importance of exploring the disease's non-motor symptoms and its potential as an early diagnosis marker, this study aims to elucidate the damage caused by PD in the peripheral auditory system, so that rehabilitative measures can minimize the negative effects that hearing loss brings. **Objective:** Study I - describe the changes of the peripheral auditory system in individuals diagnosed with idiopathic PD through a systematic review. Study II - characterize the peripheral audiological profile of people with PD (RG) aiming to comparatively analyze the conventional and high frequency audiometric thresholds, the acoustic reflex threshold, and the distortion product- otoacoustic emissions (DPOAE) in individuals with and without the disease through a preliminary study. **Method:** Study I - Systematic review registered in *PROSPERO* (No. CRD42020187035), according to *PRISMA* guidelines (2020). The survey took place in the *MEDLINE*, *LILACS*, *SciELO* and *Web of Science* databases. Study II- Adults, aged 40 years or over, admitted at CDP – FMUSP diagnosed with Parkinson's Disease. The

exams performed were: a) tympanometry tracing in the admittance mode; b) threshold survey of ipsi and contralateral acoustic reflexes at frequencies of 500Hz, 1kHz, 2kHz and 4kHz; pure tone audiometry in the frequencies of 250 to 20000 Hz and vocal; c) Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE); d) DPOAE Growth Function (DPOAE – GF) and determining the DPOAE threshold at f2 frequencies of 1000, 2000, 3000 and 4000 Hz, with the stimulus paradigm “ $L1=(0.4 \times L2) + 39$ ”, starting the test with $L2=65\text{dB SPL}$ and decreasing from 5 in 5 dB SPL until the intensity of 20 dB SPL. **Results:** Higher pure tone thresholds were observed at the frequency of 3kHz in RG ($p=0,034$). Acoustic reflexes showed a lower threshold value in the RG at a frequency of 1kHz in the contralateral mode ($p=0,044$). Conventional DPOAE showed a lower amplitude value in the RG ($p=0,049$) at the frequency of 2kHz compared to the CG. **Conclusion:** Study I - The present findings of this review demonstrate that patients with PD may manifest hearing changes of cochlear origin. Study II - The research group presented results suggestive of recruitment, while pointing out worse cochlear function in individuals with PD. Regarding audiometric thresholds, these were high compared to the control group. This finding is compatible with the hypothesis of dopaminergic interference in the peripheral auditory system at the cochlear level. **Keywords:** Systematic Review, *Parkinson's Disease*, peripheral hearing, hearing loss, otoacoustic emissions, cochlea.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional acelerado configura-se como um fenômeno global, resultado de inovações tecnológicas e diminuição da taxa de natalidade. Dentre os problemas de saúde enfrentados pelas pessoas idosas encontram-se as doenças neurodegenerativas, como a doença de *Parkinson* (DP), descrita inicialmente por James Parkinson (1817). Trata-se da segunda alteração mais comumente encontrada em idosos e com ampla gama de manifestações de sintomas motores e não motores, com atuação em múltiplos sistemas. Tal manifestação resulta da morte precoce de neurônios dopaminérgicos na substância negra e acúmulos tóxicos de aglomerações anormais da proteína α -sinucleína (Corpos de *Lewy*). Embora sua causa não seja definida, estudos atuais sugerem forte interação de fatores genéticos e ambientais (Cury et al., 2014; Liu et al., 2015; Li & Le, 2019).

As primeiras alterações patológicas da DP podem estar relacionadas a sintomas não motores e antecipar em décadas a presença das alterações motoras cardinais da doença, configurando-se na queixa de 20% dos indivíduos diagnosticados. Esforços na caracterização desses fatores e o estabelecimento de biomarcadores podem levar a identificação mais precoce de pacientes com risco de desenvolver a DP ou minimizar suas complicações (Goldman & Postuma, 2014; Jafari et al., 2020).

Por sintomas não motores estende-se a gama de distúrbios que variam em neuropsiquiátricos, autonômicos, do sono e sensoriais. Dentre eles, encontra-se a perda auditiva. Estudos prévios relatam presença de aumento dos limiares auditivos em indivíduos com a DP, e alterações em níveis cocleares e centrais (Vitale et al., 2012; Pisani et al., 2015; Folmer et al., 2017). Tais resultados podem estar relacionados ao mecanismo de neurotransmissão

coclear, que possui a dopamina como modulador. Ademais, sabe-se que a idade também contribui para o aumento da deficiência auditiva na população em geral, principalmente na região das frequências agudas, embora a fisiopatologia ainda não seja totalmente compreendida (Vitale et al., 2012; Eckert et al., 2019). Pesquisas sugerem uma possível relação entre o processo natural de envelhecimento e alterações neurodegenerativas intrínsecas à DP e sua possível interferência no funcionamento coclear (Pisani et al., 2015).

Devido à carência de exploração do sintoma não motor da perda de audição nesta população (Lopes, 2016), este trabalho visa elucidar a interferência da DP no sistema auditivo periférico e ampliar sua compreensão, a fim de que medidas precoces reabilitadoras possam minimizar os efeitos negativos que a perda auditiva pode trazer ao paciente diagnosticado com DP.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Estudo I: Descrever a interferência de alterações do sistema auditivo periférico em indivíduos diagnosticados com DP idiopática através de uma revisão sistemática da literatura.

2.2. Objetivo secundário

Estudo II: Investigar o sistema auditivo periférico de indivíduos com e sem DP através da análise dos limiares convencionais e de altas frequências, do limiar do reflexo acústico, da função coclear e comparar o desempenho entre os grupos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

No presente capítulo, considerações a respeito da Doença de *Parkinson* e Avaliação Auditiva serão aprofundadas. Posteriormente uma sessão para a análise da DP e comprometimentos auditivos será realizada com o embasamento de um estudo de Revisão Sistemática a respeito da influência da DP no sistema auditivo periférico.

3.1 Doença de *Parkinson*

Inicialmente descrita por James Parkinson no início do século 19 e posteriormente refinada por Jean-Martin Charcot, a DP é definida como uma doença neurológica, degenerativa, que ocorre devido à perda progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra do mesencéfalo. Ademais, pode apresentar os chamados Corpos de *Lewy*, definidos como conglomerados anormais da proteína α -sinucleína, condição responsável por alterar a neurotransmissão dopaminérgica (Parkinson, 1817; Gibb, 1988; Laperle, 2020). Manifesta-se com uma ampla gama de sintomas motores e não motores e afeta, em maior número, a população idosa (Li & Le, 2020).

Embora os sintomas não motores (SMN) possam contribuir para a morbidade e redução da qualidade de vida dos pacientes com DP, muitas vezes são subnotificados pelos pacientes e pouco reconhecidos pelos clínicos em comparação aos sintomas motores. Maior atenção destinada a esses fatores se faz necessária, pois auxiliam no manejo da qualidade de vida dos pacientes com DP e não surgem apenas no tardar da doença (Goldman & Postuma, 2014; Liu et al., 2015; Shetty et al., 2019).

Dentre os sintomas não motores da DP, pode-se destacar os distúrbios do olfato, sono, humor e função gastrointestinal. Além disso, outros sintomas não

motores como comprometimento cognitivo são reconhecidos atualmente. A literatura ressalta a importância do estabelecimento e identificação de potenciais biomarcadores para detecção de pessoas em risco para a DP, assim como a intervenção precoce (Goldman & Postuma, 2014; Camacho-Conde & Campos-Arillo, 2020). Ainda dentre os sintomas não motores destaca-se a perda auditiva. Autores estabelecem uma possível relação entre o processo natural de envelhecimento e alterações neurodegenerativas intrínsecas à DP e sua possível interferência no funcionamento coclear, antecipando assim a presbiacusia (Vitale et al., 2012; Pisani et al., 2015).

3.1.1 Fisiopatologia

De etiologia ainda desconhecida, a literatura atual defende a DP como resultado da interação de fatores genéticos e ambientais, com 24 genes associados à doença como o GBA, LRRK2 e SNCA. Este último codifica a proteína α -sinucleína e foi o primeiro gene a ser associado à DP hereditária. Com relação aos fatores ambientais destacam-se a exposição a pesticidas, traumatismos cranianos, uso constante de β -bloqueadores e consumo de água de poço (Kalia & Lang, 2015; Laperle et al., 2020). Sua patologia envolve extensas regiões do sistema nervoso, vários neurotransmissores e agregados de proteínas que não apenas os Corpos de Lewy (Kalia & Lang, 2015).

3.1.2 Diagnóstico

Até o momento não existe um teste objetivo confiável para estabelecer o diagnóstico da DP (Postuma et al., 2015), pois não existem marcadores biológicos específicos e muitos sintomas podem estar presentes em outras síndromes parkinsonianas (Lang, 2011). Desse modo, o diagnóstico da DP é baseado prioritariamente em características clínicas, na presença de sinais motores cardinais (Postuma et al., 2015; Konno et al., 2017).

Vários critérios e diretrizes foram introduzidos nas últimas três décadas, principalmente pela “*Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento*”. Tal instituição baseia-se nos critérios anteriores de diagnóstico já bem estabelecidos- Banco de Cérebro da Sociedade de *Parkinson* do Reino Unido e critérios de Gelb (Marsili et al., 2018). Os critérios envolvem: presença de bradicinesia, acrescida de uma ou mais características como tremor de repouso, rigidez e alterações posturais não ocasionadas por disfunções primárias visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivas. Atualmente, pesquisas com técnicas alternativas como radioterapia e ultrassom também vêm sendo amplamente estudadas com o objetivo de tornar a avaliação diagnóstica e tratamento cada vez menos invasivo e mais preciso para o paciente, assim como o uso de instrumentos de tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada por emissão de fóton único para medir a redução nos terminais nervosos dopaminérgicos que se projetam para o estriado (Kalia, 2015; Barbosa et al., 2019).

Segundo Postuma et al., 2015, o primeiro critério essencial para o diagnóstico é a presença dos sintomas motores acima citados, porém, o reconhecimento de manifestações não motoras está incorporado aos critérios

atuais para a DP prodrômica (Heinzel et al. 2019). Algumas pesquisas vêm sendo realizadas afim de viabilizar o diagnóstico precoce, minimizando o quadro de efeitos negativos vide a progressão dos sintomas ao longo do tempo. Por doença prodrômica refere-se o estágio em que sintomas ou sinais precoces de neurodegeneração da DP estão presentes, porém sem os sintomas motores clássicos da doença. Esses critérios foram desenvolvidos apenas para fins de pesquisa e ainda necessitam de maiores explicações (Berg et al., 2015).

Já os biomarcadores atuais concentram-se em alterações específicas de neuroimagem e medições bioquímicas de biofluidos (Li et al. 2020). Essas técnicas parecem ter o potencial de identificar indivíduos com probabilidade de desenvolver sinucleinopatias, porém também necessitam de maiores investigações (Paciotti et al. 2018).

Do ponto de vista terapêutico, o primeiro reconhecimento de estados prodrômicos seria ideal. Conseqüentemente, o conhecimento dos sintomas não motores tem um papel importante como biomarcador clínico para predizer o desenvolvimento futuro da DP e sua intervenção terapêutica (Berg et al., 2015; Konno et al., 2017).

3.1.3 Sintomatologia

Conforme exposto, a DP possui uma longa fase prodrômica caracterizada por sintomas como hiposmia, constipação e distúrbios do sono e humor que podem apresentar-se até 20 anos antes da manifestação dos sintomas motores (Postuma et al., 2015).

Dentre a sintomatologia clássica motora encontra-se o tremor, bradicinesia, rigidez e alteração dos reflexos posturais e de marcha (Kalia, 2015;

Ascherio et al. 2016), geralmente com características heterogêneas dentre os indivíduos. A bradicinesia é definida como lentidão do movimento e decréscimo em amplitude ou velocidade. A rigidez é compreendida como o movimento passivo lento das principais articulações com o paciente relaxado. Já o tremor de repouso refere-se a um tremor de 4- a 6 Hz no membro totalmente em repouso, que é suprimido durante o início do movimento (Postuma et al., 2015).

O prognóstico do paciente está relacionado à presença de tremor dominante frequentemente associado a uma taxa de progressão mais lenta e menos incapacidade funcional do que a doença de *Parkinson* sem tremor que inclui manifestações descritas como síndrome rígida acinética e distúrbio de instabilidade postural da marcha (Jankovic et al., 1990; Kalia, 2015).

3.1.4 Prevalência

Depois da Doença de Alzheimer, a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente entre os idosos. Pode afetar 1% da população acima de 60 anos de idade e possui incidência crescente ao longo dos anos (Tysnes & Storstein, 2017). Apesar de raros, podem também afetar pessoas com menos de 50 anos de idade. Nesta faixa etária, a condição genética tem papel determinante e o diagnóstico precoce é fundamental para qualidade de vida do paciente, uma vez que, embora com progressão mais lenta, os sintomas nesta idade de surgimento ficam mais graves com o passar do tempo (Barbosa et al., 2019).

Com relação à prevalência entre os sexos, é mais comumente encontrada no sexo masculino. Fatores como maior exposição à substâncias tóxicas laborais ou fatores genéticos envolvidos são considerados na literatura embora sem consenso (Kalia, 2015).

3.1.5 Tratamento

Por mais de 50 anos, o tratamento dos sintomas motores da DP foi otimizado utilizando-se farmacoterapia, através de drogas que diminuem ou interrompem o processo neurodegenerativo multimodal subjacente. Estimulação cerebral profunda e ciências da reabilitação como fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional também costumam ser empregadas em conjunto para minimizar a perda de funcionalidade na doença.

Dentre as drogas farmacológicas podemos destacar a L-Dopa, vários agonistas da dopamina, inibidores da monoamina oxidase (MAO) -B e catecol-o-metiltransferase e amantadina. Outras drogas não- dopaminérgicas foram testados na fase clínica precoce para o tratamento motor, incluindo antagonistas da adenosina e moduladores do receptor metabólico de glutamato 5 e receptores de serotonina (Bari et al., 2015; Lozano et al., 2019). Atualmente, ensaios com nicotina, cafeína, inosina e isradipina, imunização ativa e passiva contra α -sinucleína, também se encontram em estudo. (Oertel & Schüpbach, 2017).

Embora a levodopa seja um medicamento eficaz para o tratamento da doença de *Parkinson*, médicos e pacientes enfrentam desafios significativos no manejo relacionado à progressão da doença (Isaacson, 2020). As complicações do tratamento dopaminérgico de longo prazo são características da doença avançada e podem incluir flutuações motoras e não motoras, discinesia e psicose.

3.2 Audiometria tonal e de altas frequências

A faixa de audição humana varia da frequência de 20 a 20.000 Hz (Le Prell et al., 2013; Aziz et al., 2020) e está relacionada ao processo de aquisição e desenvolvimento da linguagem mediante input auditivo (Bonaldi et al., 2004). O sistema auditivo pode ser avaliado através de procedimentos subjetivos (testes comportamentais) e objetivos (medidas eletromecânicas e eletrofisiológicas), medidas que auxiliam no estabelecimento do local da lesão e grau da perda auditiva (Davies, 2016)

Para avaliação comportamental do sistema auditivo periférico, a audiometria tonal liminar (ATL) é considerada o teste padrão-ouro recomendado pela American Speech- Language-Hearing Association (ASHA, 2005). Trata-se de um método não invasivo, indolor e rápido que objetiva estabelecer a menor intensidade na qual o som pode ser ouvido em uma gama de frequências audível à orelha humana. O uso de tal procedimento é também útil para distinção do tipo de perda como condutiva, mista ou perda auditiva neurossensorial. A ATL convencional testa as frequências de 125 a 8kHz e, de maneira estendida, pode avaliar as frequências ultra altas– 9 a 20kHz- para a pesquisa pela via aérea (Davies, 2016).

A audiometria estendida de alta frequência permite a detecção precoce da perda auditiva em frequências mais altas e é comumente utilizada no monitoramento da audição em situações de níveis de pressão sonora elevados, detecção precoce da presbiacusia, uso de drogas ototóxicas e pesquisas (ASHA, 2005; Aziz et al., 2020). No entanto, tal averiguação não possui critérios de normalidade bem definidos, devido a grande variabilidade de limiar entre os sujeitos ou mesmo ampla variedade com relação à faixa etária (Valiente et al.,

2014). Ainda assim, referências padrão para as frequências ultra altas (8 a 16 kHz) estão disponíveis na ISO 389-5 (2006), embora sejam limitadas a um pequeno número de fones específicos e jovem faixa etária, sendo objeto de estudo de autores.

Lee et al. (2012), estimou os limiares auditivos comportamentais para frequências entre 125 e 20 kHz de uma população de 352 sujeitos com idades de 10 a 65 anos pareados por sexo, que apresentavam limiares clinicamente normais (<20 dB HL) até 4 kHz. Foram excluídos do estudo os indivíduos nos quais ambos os meatos auditivos externos estivessem obstruídos por cerúmen ou detritos. O estudo demonstrou pior sensibilidade dos limiares conforme aumento da idade, sem diferença entre os sexos. As diferenças encontradas não são evidentes na faixa de frequência avaliada regularmente (8 kHz e abaixo), e portanto, a obtenção dos limiares nas frequências ultra altas configura-se como um método importante de avaliação precoce da função auditiva.

Valiente (2014), na tentativa de estabelecer novos padrões para adoção internacional, avaliou os limiares auditivos nas frequências de 250 a 20kHz de 645 indivíduos pareados por sexo, com idades entre 05 e 90 anos. Os critérios de inclusão envolviam ausência de queixas auditivas, histórico de exposição ototóxica ou ruído, ausência de doenças sistêmicas, assim como de histórico familiar para perda de audição. Os resultados apontaram aumento dos limiares auditivos em função da frequência e da idade. Para o grupo de 20 a 69 anos, os limiares foram menores no sexo feminino do que no masculino, principalmente em 12,5 e 16 kHz. Os dados obtidos são compatíveis com os achados na literatura. Neste mesmo cenário, Jilek et al. (2014), obtiveram os limiares auditivos de 411 indivíduos também pareados por sexo, com idades de 16-70

anos com os mesmos critérios de inclusão acima citados. Foram testadas as frequências de 125 até 16kHz com o intuito de estimar os limiares audiométricos e formular uma aproximação matemática do comportamento dos limiares auditivos. Os resultados mostraram que os limiares auditivos são dependentes da idade para frequências acima de 8 kHz, em ambos os sexos, conforme literatura prévia (Stelmachowicz et al, 1989; Oppitz et al., 2018).

Embora o aumento dos esforços nos últimos anos para o estabelecimento de instrumentos úteis para padronização da normalidade, assim como resultados corroborados que apontam maior acometimento dos limiares auditivos nas frequências ultra altas conforme o aumento da idade, a grande variabilidade em nível populacional dos limiares nessas frequências torna difícil identificar um padrão de normalidade preciso para detecção de déficits (Le Prell et al., 2013). A tabela abaixo apresenta os limiares médios em decibel nível de pressão sonora (dB NPS) encontrados por Frank (1990) que foram referência para o zero decibel nível de audição (dBNA) em altas frequências. Tal referência também foi utilizada no manual do equipamento *GSI 61- Grason Stadler*. (Figura 1)

Frequência (Hz)	8K	9K	10K	11.2K	12.5K	14K	16K	18K	20K
dB NPS (Sennheiser HDA 200)	16.0	17.0	21.5	21.0	27.5	37.5	58.0	83.0	105

Figura 1- Limiares médios de referência para tons puros com valores em NPS descritos por Frank (1990) para ouvintes normais

3.3 Emissões Otoacústicas

Sabe-se que cóclea saudável responde ao som de forma não linear e compressiva (Oxenham & Bacon, 2003). As emissões otoacústicas (EOAs) são definidas como um som de baixa intensidade e frequência variável gerado na cóclea pela movimentação ativa das CCEs por um estímulo acústico, como um subproduto do processo de amplificação não linear da cóclea. Sua aplicação é útil por refletir a funcionalidade do amplificador coclear ou o dano coclear de maneira precoce (Aziz et al., 2020). Trata-se de um procedimento não invasivo e objetivo que pode ser interpretado através de sua presença/ausência de resposta, além do monitoramento de sua amplitude e função de crescimento. (Kemp, 2002; Zelle et al, 2017). As EOAs podem ser de dois tipos: espontâneas e evocadas, sendo as referentes às emissões presentes sem que nenhum estímulo seja apresentado.

Desde a descoberta das EOAs por Kemp (1978), dois tipos diferentes de emissões evocadas se estabeleceram na clínica: as Transientes (EOAT) e por Produto de Distorção (EOAPD). As emissões do tipo estímulo-frequência também são encontradas na literatura. As EOAPD fornecem uma medida indireta da não linearidade compressiva coclear por meio da apresentação não linear de dois tons puros simultâneos com frequências denominadas 1 e 2 (f_1 e f_2). A amplitude ou nível de EOAPD é exibido em função da frequência de estímulo e seu gráfico é denominado DP-grama. Através desse tipo de emissão também é possível a obtenção da curva de crescimento (CC), atualmente, o teste mais estudado para medida e compreensão da não-linearidade coclear em humanos, que corresponde a um crescimento linear das respostas das CCEOA-PD para estímulos fracos (<50 dB), um crescimento não-linear para estímulos

moderados (50 a 80 dB) e, novamente, um crescimento linear para estímulos intensos (>80 dB) de forma dependente do nível das emissões otoacústicas representado por uma função de entrada / saída de não linearidade coclear (Robles et al., 1991; Campos & Carvallo, 2011). Essa não linearidade se deve à função normal das células ciliadas externas, que são essenciais para a função auditiva normal e percepção adequada dos sons (Oxenham & Bacon, 2003; Gorga et al., 2009).

Para obtenção das curvas, parâmetros de estímulo adequados foram otimizados para favorecer o surgimento de respostas mais robustas para análise. O mais aceito na literatura é a razão $f_2 / f_1 = 1,2$, onde $L_1 \geq L_2$. Os níveis de L_1 são geralmente são determinados através da aplicação da fórmula: $0,4 L_2 + 39$ dB NPS (Kummer et al. 1998) e os de L_2 apresentado com resolução de 5 dB no intervalo de intensidades de captura da curva de crescimento selecionados. Para o estabelecimento do limiar quando pesquisada a função da curva de crescimento, estudos prévios (Neely et al., 2009; Johnson et al., 2010; Almeida et al., 2010) determinam a ocorrência de limiar a presença de EOAPD 3dB NPS acima do ruído de fundo, relacionada ao segundo desvio padrão, em no mínimo três intensidades consecutivas. Este critério foi o adotado na fase de elaboração deste estudo.

As EOAPD diferem das EOAT uma vez que tal metodologia avalia partes específicas da cóclea e oferece observação de uma banda maior de frequências, em diferentes intensidades, o que contribui para a análise da compressão coclear, fornecendo informações sobre a taxa/curva de crescimento das respostas cocleares e do limiar de EOAPD (o nível de estímulo mais baixo no

qual um EOAPD pode ser distinguido do ruído) como uma medida da não linearidade coclear (Ortmann & Abdalla, 2016).

As EOAPD podem ser encontradas em sujeitos com audição normal ou mesmo com perda auditiva leve, pois, além de reduzir a sensibilidade auditiva, o dano das CCEs modifica a maneira como as respostas cocleares crescem com o nível de intensidade, perdendo sua capacidade de não linearidade compressiva, consequências decorrentes de limiares audiométricos mais elevados, recrutamento de intensidade, seletividade de frequência reduzida e alterações no processamento temporal. Todos esses efeitos podem influenciar a habilidade de ouvintes com deficiência auditiva de perceber a fala, especialmente em fundos acústicos complexos, ou mesmo no sucesso de adaptação de aparelhos de amplificação sonora individual. (Oxenham & Bacon, 2003; Gorga et al., 2009).

Evidências recentes sugerem que o envelhecimento reduz a compressão coclear (Ortmann & Abdalla, 2016). Em resumo, quanto mais íngreme é o grau de inclinação da CC, maior é o comprometimento coclear devido à baixa capacidade de compressão (Oxenham & Bacon, 2003).

Ushida et al., (2008), investigaram a audição de 331 indivíduos com idades entre 40 e 82 anos com audição preservada nas frequências de 500 a 8kHz (limiares < 15 dBNA). As EOAPD foram captadas com intensidades de estímulo para f_1 e f_2 de 70dB SPL, sendo que a proporção f_2 / f_1 foi definida em 1,22 e $2f_1 - f_2$, em um intervalo de frequência de f_2 que se estendeu de 1001 a 6165 Hz. Os resultados sugeriram que as EOAPDs deterioram com a idade, independentemente da sensibilidade auditiva e podem fornecer indicações precoces de dano coclear devido ao envelhecimento.

Dhar e Abdalla (2012) analisaram 156 orelhas (separados em sete grupos etários de recém-nascidos a idosos) para investigar implicações da idade no funcionamento coclear, assim como o estabelecimento de seu mecanismo de ação através da audiometria tonal limiar padrão e análise das EOAPD. A análise coclear utilizou-se de estímulos apresentados a 65 e 55 dB NPS (L1 - L2) com uma relação f_2 / f_1 fixa de 1,22 nas frequências de 0,5 e 4 kHz. Embora os sujeitos não tenham sofrido critério de exclusão devido a presença de presbiacusia relacionada e outros fatores não controlados, como exposição ao longo da vida a ruído e exposição a ototóxicos, os resultados do grupo de indivíduos idosos sugerem não linearidade reduzida (devido a diminuição do número das CCEs e/ou sua modificação comportamental mais linear em resposta à estimulação, devido à “rugosidade” resultante da degradação natural do tecido coclear) e grau de inclinação mais estreito (slope mais inclinado) o que pode ser interpretado como capacidade de sintonia degradada.

Já Ortamann e Abdala (2016) avaliaram 30 indivíduos com idades entre 18-64 anos a partir dos limiares audiométricos (250-8kHz) e do estabelecimento da curva de crescimento obtida nas frequências de 500Hz a 8kHz com EOAPD adotada em $2f_1-f_2$. A intensidade do estímulo variou de 25 a 80dB NPS. Os resultados demonstraram que as manifestações cocleares de não linearidade, como as EOAPD, enfraquecem durante o envelhecimento e as funções de entrada/ saída das EOAPD tornam-se linearizadas, diminuindo a faixa dinâmica da audição, contribuindo para dificuldades perceptivas em ouvintes mais velhos. Vale ressaltar que os autores destacam que as mudanças proporcionais nos limiares audiométricos de alta frequência não são suficientes para explicar totalmente essas mudanças.

Para estudar o efeito do envelhecimento em dois tipos de emissões otoacústicas (estímulo-frequência e produto de distorção) Abdala et al. (2018) analisaram 77 indivíduos com idades entre 18-76 anos, com EOAPD medidos em 2f1-72, nas frequências de 500-8kHz (com uma razão f_2 / f_1 fixa de 1,22). Uma CC foi gerada registrando o DPOAE de 25 a 80 dB NPS com tons primários apresentados em passos de 5 dB. Embora os níveis de ambos os tipos EOA tenham diminuído com a idade, a taxa de declínio foi consistentemente maior para as EOAPD do que para EOA-Estímulo Frequência, indicando que envelhecimento em si (e não a perda auditiva) ocasiona tal efeito, relacionado principalmente à rugosidade do tecido que aumenta a quantidade de irregularidade mecânica, ocasionando um aumento dos níveis de EOA-EF.

Em contrapartida, o tempo do teste das EOAPD pode ser demasiado grande para uso rotineiro na clínica. O uso do audiograma que fornece informações semelhantes da faixa dinâmica de audição em um intervalo de tempo mais viável só seria confiável em perdas cocleares (Oxenham and Bacon, 2003).

Cabe ressaltar que, devido ao fato da apresentação de estímulo eliciador se dar através de uma sonda inserida no MAE, assim como a captação de sua resposta através de um microfone acoplado à sonda, a orelha média necessita de integridade e boa funcionalidade para a avaliação das EOAs evocadas. Desse modo, nenhum dos dois tipos fornece diagnóstico isolado, devido às diferentes dependências de nível de EAOs e às várias funções de integridade de orelha média entre os indivíduos (Zeller et al., 2017).

3.4 Imitanciometria

A imitanciometria fornece informações referentes à integridade e funcionalidade da orelha média e avaliação das vias auditivas aferentes e

eferentes, realizada através da timpanometria e medição do reflexo acústico do estapédio, respectivamente, utilizada por décadas como um instrumento complementar de distinção entre as patologias cocleares e retrococleares. Trata-se de um método objetivo, não invasivo, bem tolerado, rápido e barato (Schairer et al., 2013; Davies, 2016).

A timpanometria, ou medida da imitância acústica, obtém informações sobre o estado da orelha média em função da pressão no canal auditivo. Representa a dificuldade encontrada por uma onda sonora para ser transmitida através da orelha média. É obtida através da apresentação de um tom puro geralmente de baixa frequência (220-226 Hz) ou com ruído de banda larga, com intensidade e pressão do ar variável por meio de uma sonda inserida no meato externo previamente vedado por uma oliva de látex. Posteriormente, uma curva timpanométrica é traçada e classificada de acordo com a altura e a localização do pico timpanométrico. Pode ser classificada como tipo “A”, onde apresenta um pico máximo de mobilidade do sistema por volta de 0 decaPascal (daPa); tipo “B”, horizontal com ausência de pico e “C” onde o mesmo é deslocado para pressão negativa (< -100) (Jerger, 1970; Carvallo, 1996; Lago, 2020).

Já a análise do reflexo do acústico fornece informações sobre as porções média e interna da orelha e pode ser investigado tanto por seu limiar (menor intensidade sonora capaz de gerar uma mudança na admitância), quanto pelo tempo de contração reflexa (Soares & Carvallo, 2006). Mudanças que resultam na contração involuntária do músculo estapédio nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, em resposta a estímulos de intensidades elevadas (70-115 dBNA) são documentadas e relacionadas ao processamento auditivo. É constituído por um arco reflexo que envolve estruturas da via auditiva aferente:

orelha interna, tronco encefálico (núcleos cocleares e COS) e também da via eferente por meio do VII nervo- facial (Carvallo, 2001; Davies, 2016).

O reflexo do acústico pode ser medido tanto ipsi como contralateralmente e ao surgir diminui a admitância do meio, com diferença normal de intensidade entre os limiares tonais e os níveis de disparo do reflexo entre 70-90 dBNA (Jerger et al., 1987). Fornece proteção limitada à cóclea frente à estimulação excessiva de forte intensidade, principalmente na região das frequências mais baixas, minimizando a estimulação sonora na orelha interna (Davies, 2016). Em casos de lesão, o reflexo pode ocorrer apenas frente a sons mais intensos, ou mesmo se ausentar (Castagno, 1990).

Ünsal et al., (2016) investigaram os limiares médios de reflexo acústico ipsilateral e contralateral em um grupo de 25 indivíduos com idades entre 65-84 anos e 25 com idades entre 18-45 anos. Os limiares de reflexo acústico ipsilateral e contralateral em 500, 1000, 2000 e 4000 Hertz (Hz) foram determinados e um teste de queda do reflexo em 500 Hz contralateral foi realizado e os resultados comparados. Os achados demonstram que embora algumas alterações tenham sido observadas devido à idade, os reflexos acústicos funcionam normalmente no grupo geriátrico.

Em contrapartida, a análise dos limiares do reflexo acústico também pode identificar um fenômeno denominado recrutamento, compatível com dano coclear. O achado caracteriza-se por um crescimento anormal da resposta frente ao nível de som, descrito inicialmente por Fowler (1936) e aprimorado por Metz (1952). Sabe-se que em orelhas normais, o reflexo é eliciado por níveis de som de 70-90 dB acima do limiar de audição. Desse modo, quando os limiares

auditivos são aumentados e ainda o reflexo eliciado com diferença reduzida (≤ 60 dBNA), o recrutamento é identificado. (Carvallo, 1996; Davies, 2016).

A possível influência das CCEs na determinação do recrutamento de intensidade foi sugerida na literatura, pois curvas de intensidade mais íngremes obtidas através das EOAPD foram encontradas em indivíduos com perda auditiva coclear (Oxenham & Bacon, 2003).

4 DOENÇA DE *PARKINSON* E COMPROMETIMENTOS AUDITIVOS

Nas últimas décadas houve aumento crescente de interesse da comunidade científica a respeito dos sintomas não motores passíveis de se manifestarem na DP, dentre eles a perda auditiva, comumente detectada através de exames comportamentais como a ATL, Avaliação do Processamento Auditivo Central (PAC) e objetivos como as EOAs, bem como a sua correlação com o aumento do risco para a DP em idosos (Lopes et al., 2018). A seguir foi realizada uma Revisão Sistemática da literatura a respeito da Audição Periférica na DP, mais recentemente abordada na literatura quando comparada à investigação do SNAC.

4.1 Estudo I: Peripheral hearing in *Parkinson's* disease: a systematic review




Citation

Mariana Soares Leme, Renata Mota Mamede Carvalho. Peripheral hearing in Parkinson's disease: a systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021247699 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42021247699

Figura 2- Registro no *PROSPERO* official website

International Journal of Audiology



Peripheral hearing in Parkinson's Disease: a systematic review

Journal:	<i>International Journal of Audiology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Review Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Leme, Mariana; FMUSP, Physiotherapy, Speech and Language Pathology and Audiology and Occupational Therapy Sanches, Seisse; FMUSP, Physiotherapy, Speech and Language Pathology and Audiology, Occupational Therapy Carvalho, Renata; FMUSP, Physiotherapy, Speech and Language Pathology and Audiology and Occupational Therapy
Keywords:	Aging, Behavioral Measures, Otoacoustic Emissions, Parkinson's disease

SCHOLARONE™
Manuscripts

Figura 3- Submissão em *International Journal of Audiology* official website

ABSTRACT

Objective: Objective: A systematic survey of the scientific literature to investigate the implications of PD in the peripheral auditory system. **Design:** The protocol for the review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews and the review methods were developed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. The quality indicators of the studies were analyzed using the tool made available by ASHA's Levels of Evidence. **Study sample:** An electronic search of the non-gray literature in the last decade found 860 studies related to the topic proposed by the descriptors and a total of 16 publications remained for in-depth analysis of the full texts. **Results:** Pure tone audiometry findings suggest sensorineural hearing loss with increased hearing thresholds in the PD population. Interference to cochlear function was observed in the amplitude of otoacoustic emissions. **Conclusions:** The findings indicate greater dysfunction of the peripheral auditory system in individuals with PD. Sensorineural hearing loss and cochlear dysfunction are evident in this population. More studies are recommended to obtain further knowledge regarding the characteristics of peripheral systems, which constitute an incipient subject in the scientific literature. **Conflict of Interest:** none. **Review registration:** Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; registration number CRD42021247699). **Keywords:** systematic review; *Parkinson's* disease; neurodegenerative disease; peripheral auditory; hearing loss; early diagnosis.

INTRODUCTION

The progressive loss of dopaminergic neurons caused by *Parkinson's* disease (PD) can manifest clinically through a wide range of motor and nonmotor symptoms and more frequently affects the elderly population (Cury et al., 2014; Li & Le, 2020).

The nonmotor symptoms of PD are characterized by their prodromal pattern and therefore emerge prior to the classic motor changes observed in the disease. Such symptoms include hearing loss. Studies suggest a possible relationship between the natural aging process and neurodegenerative changes intrinsic to PD, as well as these changes' possible interference in cochlear function, which can predict presbycusis (Vitale et al., 2012; Pisani et al., 2015).

Previous studies have shown that individuals with PD have a higher occurrence of sensorineural hearing loss (SHL) than their healthy peers (Lai et al., 2014; Uluyol et al., 2016), which can lead to cognitive, social, and emotional consequences, especially for elderly individuals (Belkhiria et al., 2019; Eckert et al., 2019).

However, due to the different methodologies used to analyze portions of the peripheral and central auditory systems, as well as the substantial variability in protocols for cognitive evaluations, the literature has not yet established a consensus on the mechanism of action involved in these changes.

Due to the increase in population life expectancy and the higher incidence of PD in the elderly population (WHO, 2015; Li & Le, 2020), this study aims to analyze recently published studies investigating whether PD has implications in the peripheral auditory system. The information gathered is

expected to increase scientific knowledge on the subject and to improve the training of health professionals involved in early care of this population.

METHODS

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) guidelines were used to conduct a retrospective observational systematic review of the influence of PD on the peripheral auditory system.

Search strategies

A non-gray literature search was performed in the digital databases MEDLINE® (PubMed interface), LILACS® (Virtual Health Library), Web of Science® (CAPES publications portal), and SciELO®. The terms used for the keywords were those recommended by the DeCS/MeSH descriptors: *Parkinson disease, peripheral auditory, system auditory, hearing impairment, hearing loss, and hearing dysfunction*. The Boolean operators “OR” and “AND” were used as needed. The time interval adopted applied to articles published in the last ten years from 2010 to 2020.

Selection criteria

Articles addressing peripheral auditory function as part of the range of nonmotor symptoms of PD were included, as were studies using objective methods to assess peripheral hearing in PD, such as pure tone audiometry (PTA) and otoacoustic emissions (OAEs). The gray literature was not included. This review was limited to articles published in the English language.

The following exclusion criteria were considered:

- studies whose participants had other previous auditory comorbidities, such as the presence of middle ear abnormalities and congenital hearing loss;
- studies whose subjects had a history of exposure to high sound pressure levels;
- studies with subjects without a diagnosis of idiopathic PD.

Studies classified as case reports, letters to the editor, as well as studies analyzing only the central function of the auditory system, were excluded from the analysis.

Data analysis

Screening and eligibility assessments were performed by two independent researchers familiar with the topic who analyzed the titles and abstracts of all articles to select those that met the inclusion criteria described above. Disagreements were discussed and resolved by consensus through virtual meetings among the evaluators. Subsequently, three researchers analyzed the selected studies in full to ensure that they met the criteria of this systematic review.

The selected studies were critically analyzed regarding the quality criteria and the level of evidence recommended by American Speech-Language-Hearing Association (ASHA, 2007) – reported in Anexo 1. The presence of each quality indicator is equivalent to 1 point, namely, study design, blinding, sample randomization, group comparability, the validity and reliability of the results, the significance of statistical data, the accuracy of the results with the confidence interval described, and intention to treat (when necessary). The points are then added together, where studies with a score of 7 or 8 points are considered to be

of the highest quality, scores of 5 or 6 indicate good quality, and studies with scores below 5 are classified as low quality.

The main characteristics were extracted from each article, namely, references, sampling, study objectives, the methodology used to evaluate the auditory system, and conclusions, for synthesis of the findings.

RESULTS

Through the database searches, 860 studies related to the topic proposed by the descriptors were identified. A total of 207 duplicate publications were identified through screening using the article management software EndNote®. Subsequently, the titles and abstracts of the remaining studies (653) were analyzed by evaluators to confirm that they met the objectives of the systematic review. A letter to the editor (1), review articles (3), an abstract (1), and one study without the full text available were excluded, as were studies unrelated to the topic (624). A total of 16 publications remained for in-depth analysis of the full texts (Figure 4).

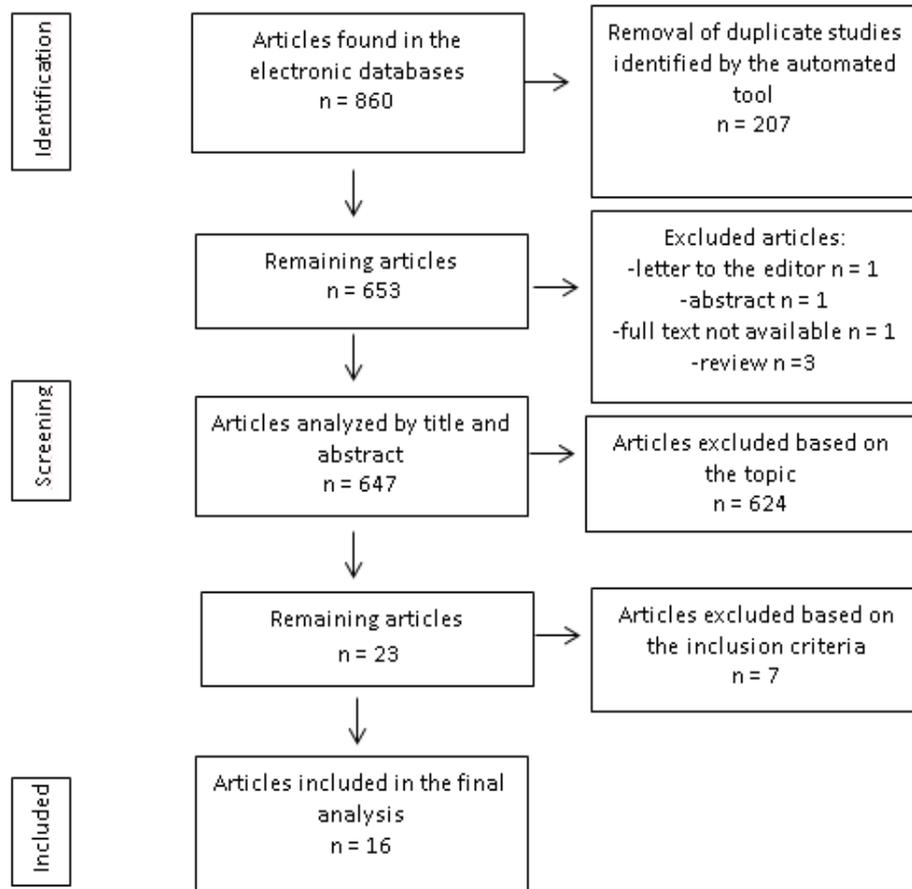


Figure 4- Flowchart of study identification and selection (based on the recommendations of PRISMA - 2020)

A total of 860 studies were found by searching the electronic databases, 16 of which were considered eligible for in-depth reading, detailed data analysis, and discussion among the evaluators [1-16].

All eligible articles with a description of the type of study were classified as observational, and eight studies did not provide such information [2,5,6,9,11,14-16]. Fifteen articles aimed primarily to determine the occurrence of SHL in individuals with PD, except for reference [7], using the PTA method and compared these individuals to a healthy control group matched by gender and age. A total of 1005 individuals were included in this review. In addition to the application of PTA, five studies [3,5,8,10-11] used OAEs to identify the presence

of changes in the peripheral auditory system, resulting in 305 individuals analyzed.

Although the studies included immittance testing in their methodologies, immittance test results were not analyzed. Therefore, this procedure was not included in this review.

For the in-depth analysis of the central auditory system, four articles used brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) [2,12,13,15], and four articles used tests evaluating central auditory processing [1,6-8]. Such studies were not excluded from the present systematic review because they also evaluated the peripheral auditory system, thus contributing to the literature.

In the quality analysis of the studies, none had a score below 2 points. All studies obtained an estimated quality score between 3-5 points according to the ASHA criteria (2007) adopted in this study. For more details, see Table 1.

Table 1- Quality analysis of the selected studies (ASHA, 2007) n = 16

Reference	Description of the study type	Blinding	Sample randomization	Comparability between groups	Validity and reliability of the results	Significance	Accuracy	Intention to treat	Score	Level of evidence
1. Zeigelboim et al., 2011	Yes- obs. prospective descriptive cross-sectional	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	III- nonexperimental
2. Vitale et al., 2012	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	III- nonexperimental
3. Pisani et al., 2015	Yes- obs. analytical prospective cohort	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	IIB- quasiexperimental study
4. Uluyol et al, 2016	Yes- obs. analytical prospective cohort	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	III- nonexperimental
5. Di Mauro et al., 2017	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	III- nonexperimental
6. Folmer et al., 2017	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	III- nonexperimental
7. Rabelo et al., 2018	Yes- obs. descriptive cross-sectional	No	No	No	Yes	No	Yes	No	3/7	III- nonexperimental
8. Lopes et al., 2018	Yes- obs. analytical cross-sectional	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	III- nonexperimental

Legend: Obs.: Observational

continua

conclusão

Table 1- Quality analysis of the selected studies (ASHA, 2007) n = 16

9.	Castillo et al., 2018	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	3/7	III- nonexperimental
10.	De Keyser et al., 2019	Yes- obs. analytical case-control	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	IIb- quasiexperimental study
11.	Lopes et al., 2019	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	IIb- quasiexperimental study
12.	Shetty et al., 2019	Yes- obs. analytical case-control	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	III- nonexperimental
13.	Hussein et al., 2019	Yes- obs. analytical case-control	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5/7	III- nonexperimental
14.	Scarpa et al., 2020	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	III- nonexperimental
15.	Shalash et al., 2020	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	III- nonexperimental
16.	Liu et al., 2020	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	4/7	III- nonexperimental

Regarding the sample characteristics, the studies included 10 to 106 participants of both genders, with the age of the target population ranging from 42-86 years and higher numbers of participants over 65 years old. The countries of origin of the studies included Belgium, Brazil, China, Egypt, the United States, India, Italy, Mexico, Taiwan, and Turkey, with higher frequencies of Italian [2,3,5, 14] and Brazilian [1,7,8,11] publications, as shown in the Figure 5 below.

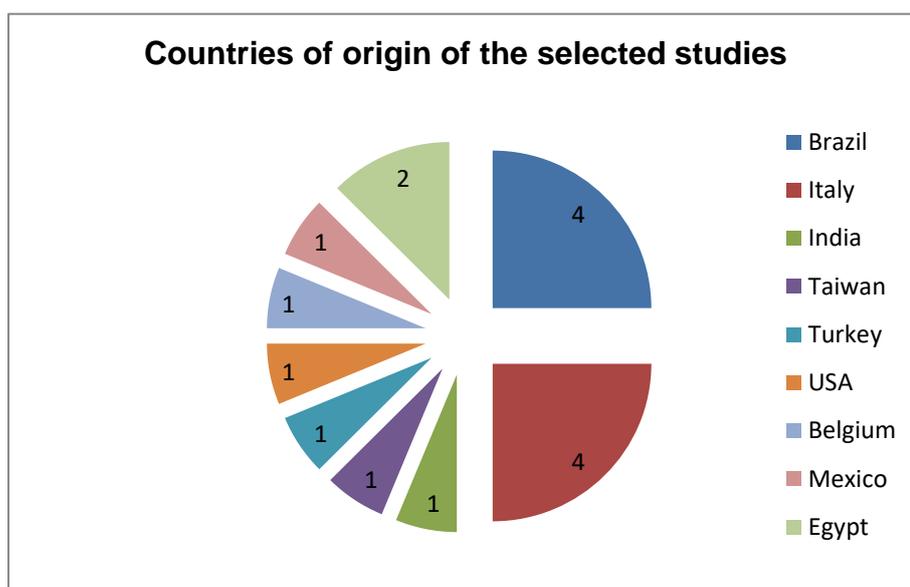


Figure 5- Graph representing the countries of origin of the studies

Next, the results found in PTA and OAE tests are described.

Pure tone audiometry

The studies investigated the presence of SHL using PTA, the gold standard for this purpose (ASHA, 2007). All 16 studies used this procedure, totaling 532 participants with PD.

All studies showed the occurrence of SHL, with higher impairment of high-frequency hearing explicitly in 12 of the studies [1-9, 12,13,15]. Data on statistical

significance can be observed in Anexo 2. The detailed characteristics of these studies are described in Table 2.

Otoacoustic emissions

To evaluate cochlear function, five studies [3,5,8,10,11] with a total of 156 individuals with PD used the OAE test to analyze cochlear function. Among these studies, two test methods were used: transient otoacoustic emissions (TEOAEs), which were adopted by three studies [3, 5, 10], and distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs), which were adopted by four studies [3,8,10,11]. The sample size ranged from 11 to 50 individuals matched for gender. The main age group was older than 65 years, with ages ranging from 42 to 86 years.

Important considerations for OAEs were observed in all five articles, which all reported a decrease in amplitude in the group with PD [3,5,8,10,11]. Data on statistical significance can be found in Anexo 2. The detailed characteristics of these studies are described in Table 2.

Regarding the level of evidence, three studies were classified as IIb, and 13 were classified as level III. The groups were well described and could therefore be compared with valid and reliable results through well-established methodologies (Anexo 3).

The intention to treat was not observed because this indicator is valid only for controlled trials.

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

Reference/ Country of origin	Number of individuals Mean age/SD	Objective	Method	Normality criterion adopted	Conclusion
1. Zeigelboim et al., 2011/Brazil	CG = 10 SG = 10 63.8 years/± 5.96 for both groups	To evaluate central auditory function in patients with PD.	Otorhinolaryngological evaluation, PTA, speech recognition threshold, speech recognition percentage index, and SSW acoustic immittance measures.	Data not available	A total of 40% of the individuals presented with mild SHL with a bilateral downward-sloping pattern. Qualitative and quantitative differences in SSW test results between the groups were studied, although the statistical analyses did not show significant differences.
2. Vitale et al., 2012/Italy	CG = 106/ 63.9 ± 7.1 SG = 106/ 63.7 ± 9.2	To evaluate hearing loss in patients with PD compared to the CG matched for age and gender.	Neurological and demographic evaluation, acoustic immittance measures, PTA (0.5- 8 kHz), and BAEP (80-dBHL stimulus above the threshold).	> 25 dB	PTA revealed mostly moderate SHL, with a greater impact on high-frequency hearing depending on age. An association between PD and hearing loss was identified, thus expanding the panel of nonmotor PD symptoms.

continua

continuação

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

3. Pisani et al., 2015/Italy	CG = 11/ 66.5 ± 7.5 SG = 11/ 66.0 ± 8.8	Investigate the peripheral auditory pathway in PD to detect subclinical changes in cochlear function and possible changes after dopaminergic stimulation.	Neurological evaluation, questionnaire for possible hearing problems in everyday life, acoustic immittance measures, PTA (125-8 kHz), TEOAEs, and DPOAEs. All eligible PD patients underwent all evaluations twice: first without treatment and then with levodopa stimulation reaching a dose of 100 mg/4 times a day with a time interval between 1 and 3 months. All evaluations were performed 1 hour after the third daily dose of levodopa.	Data not available	Increased auditory thresholds at high frequencies were found in the PG. Statistically significant differences were identified between groups for PTA (at 2 kHz), TEOAEs, and DPOAEs. OAEs and PTA revealed levodopa-sensitive cochlear dysfunction and hearing loss in PD.
4. Uluyol et al., 2016/Turkey	CG = 45/ 59 ± 7.1 SG = 43/ 63 ± 7.9	To evaluate hearing loss and the severity of tinnitus in PD patients and to compare the results with those of healthy controls.	PTA at 500-8 kHz and application of a questionnaire to obtain the tinnitus severity index.	Data not available	An increased prevalence of hearing loss at higher frequencies was found, with a statistically significant difference at 6 and 8 kHz. Tinnitus was more severe among PD patients.
5. Di Mauro et al., 2017/Italy	CG = 19/ 69.3 ± 4.6 SG = 23/ 71.54 ± 5.5	To investigate the peripheral auditory pathway (cochlear and medial olivocochlear system function) in PD and asymmetric resting tremor and to compare the results with those of healthy controls.	Otorhinolaryngological evaluation, acoustic immittance, 125-8-kHz PTA, TEOAEs, and evaluation of medial olivocochlear system inhibition based on changes in TEOAE levels during contralateral acoustic stimulation.	Data not available	High-frequency thresholds were higher in both groups, with no significant difference. Patients with PD exhibit abnormalities in TEOAEs at higher frequencies, with statistically significant differences at 3 and 4 kHz compared to the CG bilaterally. Auditory dysfunction correlated with motor disorders, suggesting an underlying dopaminergic pathogenic mechanism.

continua

continuação

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

6. Folmer et al., 2017/United States	CG = 35/ 66.9 ± 11.2 SG = 35/ 65.4 ± 12.3	To evaluate peripheral and central auditory functions in the PD population and to compare the results with those of a CG matched by age.	Questionnaires, neuropsychological tests, PTA (250-8 kHz), and central auditory processing tests (speech in noise, SSW, masking level difference (MLD), GIN, DD, and SRM).	Data not available	Mild to moderate SHL was observed, with a greater impact on high frequencies and without significant differences between the two groups. Impaired central auditory processing was observed in PD patients.
7. Rabelo et al., 2018/Brazil	SG = 33	To investigate the relationship between the perception of self-reported hearing impairment and handicap with peripheral and central audiological changes in individuals with PD.	Basic audiological evaluation (and hearing processing tests -DPT, DD, and GIN). Hearing handicap assessment was performed using the Hearing Handicap Inventory for the Elderly questionnaire.	> 25 dB	Most individuals had a mild downward-sloping audiometric pattern, which was corroborated by the higher rate of changes toward high frequencies. The perception of self-reported hearing difficulties and handicap was not related to the presence of peripheral and central audiological changes in individuals with PD.
8. Lopes et al., 2018/Brazil	CG = 46 SG = 50 Age range of 42-86 years for both groups	To describe the audiological profile of a group of patients with PD and to investigate the association between hearing disorders and disease.	Immittance testing, PTA (250-8 kHz), DPOAEs (2, 3, 4 and 5 kHz), and auditory processing tests (DPT, GIN, and DD).	PTA: > 25 dB DPOAEs: present when > -5 dB and higher than background noise by at least 3 dB The absence of DPOAEs at three or more frequencies was considered indicative of cochlear impairment.	A higher frequency of auditory impairment in the peripheral and/or central auditory system was noted in individuals with PD. Audiological profile: SHL with a downward-sloping pattern, changes in DPOAEs but without statistically significant differences, and impairment in temporal ordering ability and the GIN. Only impairments in temporal ordering ability were associated with PD in men younger than 65 years and in the early stage.

continua

continuação

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

9. Castillo et al, 2018/Mexico	SG = 16 64.6 ± 10.3	To evaluate the presence of SHL in people with PD.	PTA (250-8 kHz)	> 20 dB	A high prevalence of high-frequency hearing loss was identified in PD patients.
10. De keyser et al., 2019/Belgium	CG = 25/ 60.1 ± 7.8 SG = 25/ 60.3 ± 7.9	To systematically investigate primary auditory functioning in PD patients through subjective and objective measures.	PTA (250-8 kHz), speech audiometry, SISI, DPOAEs (1-8 kHz) using the formula $2f_1 - f_2$, where $f_2/f_1 = 1.22$, and levels of 65 and 55 dB SPL; TOAEs: 80-dB NP stimuli with a mean signal of 260 scans. Patients with PD were tested under conditions with and without medication.	PTA: no data OAEs: artifacts when the SNR was < 3 dB. These data were excluded from the data analysis	PTA without a statistically significant difference between groups was noted. Evidence of top-down impairment was identified. An increase was observed in the amplitudes of TEOAEs and DPOAEs in PD without medication related to dysfunction of the efferent olivocochlear system because the efferent auditory pathway has an inhibitory effect on the function of outer hair cells (OHCs). The increase in OAE amplitude found in this study may therefore indicate dysfunction of this system.
11. Lopes et al., 2019/Brazil	CG = 44/ 64.2 ± 8.5 SG = 47/ 63.4 ± 9.3	To analyze the effect of levodopa on cochlear dynamics and the medial olivocochlear efferent pathway of individuals with idiopathic PD.	Immittance testing; PTA; DPOAEs and the inhibitory effect of DPOAEs (2-5 kHz). The protocol used was $f_2/f_1 = 1.24$ with $L_1 = 60$ and $L_2 = 50$. For the inhibitory effect, white noise was used at 30 dBNS above the average of the pure tone thresholds of 2 to 4 kHz.	PTA: > 25 dB DPOAEs: classified as present when their signals ≥ -5 dB and the SNR of DPOAEs was ≥ 6 dB	Daily doses of levodopa equal to or lower than 600 mg/day increased cochlear mechanotransducer responses at frequencies of 2 and 3 kHz, while the action of the olivocochlear efferent systems was reduced in this region. Conversely, the decrease in dopamine, corroborated by the lower amplitude of DPOAEs in subjects treated with high doses of levodopa, would increase the excitatory power of glutamate in the auditory pathways, triggering an increase in the inhibitory effect and a decrease in the amplitude of OAEs.

continua

continuação

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

12. Shetty et al., 2019/India	CG = 50/ 44.2 ± 7.0 SG = 51/ 44.2 ± 6.7	To explore auditory functions in younger patients with PD.	PTA (250-8 kHz); BAEP (stimulus at 60 dB above the hearing threshold masking the contralateral ear with noise 40 dB lower than that used for stimulation. The latencies of waves I, II, III, IV, and V and interpeaks I - III, III - V, and I - V were recorded in milliseconds in both ears.	PTA: > 25 dB	Hearing loss was significantly more common in SG patients compared to the CG at both low-medium and high frequencies. For the BAEP, no significant difference was found between the groups in any of the latencies. Asymptomatic auditory dysfunction as a common nonmotor manifestation of early-onset PD was identified, with a higher frequency in younger patients, indicating that this condition may be independent of aging. The mechanism underlying this dysfunction seems to be peripheral, although central dysfunction cannot be ruled out based on the findings of this study.
13. Hussein et al., 2019/Egypt	CG = 15/ 64.2 ± 5.2 SG = 20/ 64.8 ± 7.4	To explore auditory and vestibular abnormalities in PD patients and to correlate them with cognitive and motor dysfunction.	The motor function of patients with PD was assessed using the Unified <i>Parkinson's</i> Disease Rating Scale (UPDRS). The cognitive function of PD patients was assessed using the <i>Parkinson's</i> Disease - Cognitive Rating Scale (PDCRS). Immittance testing; PTA (250, 500, 1k, 2k, 4k, and 8k Hz); BAEP (click stimulus; 80 dB NA), VEMP (500-Hz tone bursts; 95 dHL), and VENG (oculomotor tests, positioning tests, and caloric tests with temperatures of 30 and 44 °C for 40 s.	No data available	Patients with PD exhibited TA values with significantly higher hearing thresholds at all frequencies tested. For BAEPs, the SG showed significantly delayed absolute latencies of wave III and wave V, as well as interpeak latencies of waves I - III and I - V on the right side compared to the controls, but no statistically significant difference was found between patients and controls in wave I latency and III-V interpeak latency. Regarding the left side, PD patients had significantly delayed absolute latencies of wave III and wave V, as well as interpeak latencies of waves I - III, I - V, and III - V, but no statistically significant difference was found between patients and controls in the latency of wave I. For VEMPs, patients with PD had significantly longer P13 and N23 latencies and significantly lower P13-N23 amplitudes than controls on the right and left sides. Auditory and vestibular dysfunction was common in PD but cannot be fully correlated with motor and cognitive symptoms.

continua

continuação

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

14. Scarpa et al., 2020/Italy	CG = 20/ 64.5 ± 6.9 SG with PD = 15/ 64.3 ± 7.1 SG with MSA = 16/ 64.3 ± 7.2	To evaluate audiological and vestibular function in patients affected by PD and multiple system atrophy for comparison with a CG.	Disease severity was assessed in patients with PD using the Unified <i>Parkinson's</i> Disease Rating Scale (UPDRS) section III. The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS), part II, was administered to patients with MSA; Immittance testing; PTA (125, 250, 1k, 2k, 4k, 6k, and 8k Hz); VEMP and V-Hit.	PTA: > 25 dB Vestibular tests: The test was considered positive when nystagmus appeared with a sequence of at least three clearly visible beats or when it appeared and persisted throughout the duration of the stimulus	High-frequency hearing loss and VEMP abnormalities were common features of both MSA and PD, suggesting that audio-vestibular dysfunction may be present in these patients, even in the absence of self-reported symptoms. The latency of p13 was significantly increased in patients with PD compared to the CG.
--	---	---	--	---	--

continua

conclusão

Table 2- Characterization of the selected studies (n = 16)

15. Shalash et al., 2020/Egypt	CG = 15/ No data SG = 15/ 59.2 ± 10.0	To explore abnormalities in BAEPs and VEMPs in PD patients and to correlate them with NMS. Comparison with the CG.	All subjects were evaluated using the Unified <i>Parkinson's</i> Disease Rating Scale (UPDRS), the Hoehn and Yahr scale (H&Y), and the Schwab and England scale (S&E) in "off" and "on" modes by a specialist in movement disorders. NMS were measured for all patients using the Non-Motor Symptom Scale (NMSS) administered by the specialist in movement disorders. Immittance testing; PTA (8 kHz) and speech audiometry; BAEP stimulus of 90 dB NA); and VEMP.	No data available	PTA: Patients with PD had significantly higher PTA thresholds, especially at high frequencies of 4 and 8 kHz bilaterally compared to the CG of the same age. BAEP: The absolute ipsilateral and contralateral latencies of the interpeak latencies of waves V and IV were significantly prolonged compared to those of the controls. In addition, wave III and interpeak I-III latencies were also significantly prolonged in the SG. VEMP: Compared to the control group, the latencies of n1 and p1 were significantly prolonged, and the amplitude of n1 - p1 was significantly reduced bilaterally. The responses of the cVemp (cervical) compared to those of the controls showed significantly prolonged ipsilateral and contralateral p13 latencies and contralateral n23 latencies, and the bilateral p13-n23 amplitudes significantly decreased. PD was associated with BAEP and VEMP abnormalities that correlated with motor characteristics and some nonmotor clinical characteristics. These abnormalities can be considered potential electrophysiological biomarkers for brainstem dysfunction and associated motor and nonmotor characteristics.
16. Liu et al., 2020/China	CG = 32/ Men: 63.8 ± 2.0 Women: 63.1 ± 2.3 SG = 32/ Men: 65.4 ± 3.1 Women: 65.7 ± 2.4	The objective of this study was to evaluate hearing loss and impaired speech recognition in patients with PD based on Mandarin by means of pure tone and speech audiometry and to compare it to the control group.	PTA (125, 500, 1k, 2k, 4k, 6 and 8 kHz); Speech audiometry	> 25 dB	Patients with PD presented hearing loss with a statistically significant difference compared to the CG at frequencies of 1-8 kHz. Conversely, the speech recognition threshold showed a significant difference between the group of patients with PD and the CG, indicating that the speech recognition threshold of patients with PD was significantly higher than that of normal controls.

Legend: PTA: Pure tone audiometry; dB: decibel; dHL: Decibel hearing level; RC: Right competing; DD: Dichotic digits test; PD: *Parkinson's* disease; AE: Auditory effect; LC: Left competing; OE: Order effect; OAEs: Otoacoustic emissions; TEOAEs: Transient otoacoustic emissions; DPOAEs: Distortion product otoacoustic emissions; CG: Control group; GIN: Gap in noise detection test; SG: Study group; Hz: Hertz; kHz: kilohertz; SHL: Sensorineural hearing loss; BAEP: Brainstem auditory evoked potential; MLD: masking level difference; SISI: Short increment sensitivity index; NMS: Nonmotor symptoms; SNR: Signal-to-noise ratio; SSW: Staggered Spondee Word test; DPT: Duration pattern test; VENG: Vector electronystagmography; VEMP: Vestibular evoked myogenic potential; vHIT: video-head impulse test.

DISCUSSION

This systematic review aimed to provide an overview of the influence of idiopathic PD on the peripheral auditory system based on an analysis of published and peer-reviewed articles that met the previously determined inclusion and exclusion criteria. Through the analysis of behavioral (PTA) and objective measures such as electromechanical measures (OAE), we were able to assess whether changes were present in patients with PD compared to their healthy pairs and to explore the mechanisms involved.

Recently, increasing interest in studies correlating hearing loss with neurodegenerative diseases has been observed among the scientific community due to increased population life expectancy (Lin et al., 2011; Livingston et al., 2017). Epidemiological studies show an increase in the prevalence of cognitive impairment and age-related hearing loss, especially after age 65, due to the demands for cognitive resources and/or their effect on social engagement, which is reduced, although the causal effect is not yet fully known (Peracino & Pecorelli, 2016; Castiglione et al., 2019).

To understand cochlear dynamics, the use of OAEs can reveal the status of cochlear function and the activity of outer hair cells (OHCs) (Kemp, 2002). The amplitude of OAEs is known to be inversely proportional to increases in hearing loss; however, aging alone, independent of hearing loss, also reduces the amplitude of OAEs (Uchida et al. 2008; Ortmann et al., 2016). Cochlear function may be compromised, with lower amplitudes at frequencies above 2 kHz, even in pure tone audiograms considered normal, due to its frequency specificity (Ortmann et al., 2016).

In the context of PD, studies indicate that changes related to aging in the dopaminergic system approach the biological threshold for parkinsonism, thus producing a pre-Parkinsonian state as aging progresses (Collier et al., 2017).

Dysfunction of the autonomic and sensory systems may occur in the prodromal stages of PD, i.e., appearing in the early stages of the disease, even before diagnosis (De Groote et al., 2020). Thus, recognition of these nonmotor symptoms has led to reformulation of the definition of PD, its identification, and interventions (Goldman & Postuma, 2014). Among the sensory symptoms, studies have focused on hearing loss symptoms mainly in the last decade using data from precursor studies that found slightly worse patterns of SHL in the PD population (Yylmáz et al., 2009; Vitale et al., 2012).

PTA is usually considered a reliable measure of the peripheral auditory system because the detection of pure tones is independent of superior auditory cortical processing (Lin et al., 2013). In the present review, we highlight the presence of SHL, and 12 studies [1-6, 8, 12, 13, 14-16] observed higher thresholds at high frequencies in the PD population than in the control group, which was corroborated by the previous studies cited above. Only three articles included its classification on the degree of hearing loss, including mild [1], moderate [2], and mild to moderate [6] SHL, demonstrating the variability of this parameter, which was also observed in the choice of criterion for the degree of hearing loss adopted. No study has demonstrated the involvement of only low or medium frequencies, corroborating the downward-sloping pattern of the population studied in previous studies [2]. Regarding age, 75% of the studies focused on the age group > 60 years, which was justified by the higher incidence of PD in this population (Kalia & Lang, 2015; Ayala et al., 2017), leading to SHL

results with characteristics similar to those of presbycusis. Two studies [2, 12] showed worse hearing thresholds with increasing age, which can be explained by both aging and disease progression.

For a deeper understanding of the cochlear status in PD in this review, five studies [3,5,8,10,11] presented data regarding OAEs. A smaller amplitude can be observed in all of the studies regardless of the type of stimulus, with significant differences between the study and control groups in two of the studies [3,5]. Again, a wide variety of methods were used to determine the presence of cochlear impairment, such as levels and types of stimulus, in addition to different frequencies analyzed. Such divergence among studies may limit the comparability of studies through a meta-analysis (DeGroote et al., 2020).

Dopamine, an important neurotransmitter of the lateral olivocochlear efferent system, can exert both excitatory and inhibitory effects on the central nervous system depending on the receptor involved (Garrett et al, 2011). Although of a still unknown nature, one of the accepted theories for the pathophysiology of the involvement of the peripheral auditory system in PD would be the decrease in dopaminergic flow, a predominant characteristic of the disease, and its resulting susceptibility to ototoxic factors such as glutamate increase. In addition, the toxic effect promoted by the accumulation of α -synuclein at the cochlear level, as well as the involvement of the medial olivocochlear system directly responsible for the micromechanical activity of OHCs, is also related to implications for the functioning of this system [Vitale et al., 2012; Maison et al., 2012).

Three quasiexperimental studies analyzed the administration of dopaminergic replacement therapy through levodopa and its mechanism of action at the cochlear level [3,10,11]. Greater amplitudes of OAEs were observed together with dysfunction of the efferent auditory system in the absence of dopaminergic replacement [10]. In contrast, [11] observed a dose-dependent effect when administering doses > 600 mg/day and observed a decrease in the amplitude of OAEs, showing the toxic action resulting from the increase in glutamate associated with the increase in age and replacement dose.

In general, the differences between the groups were not statistically significant.

The protocols that address the characterization of nonmotor symptomatology in PD have been improved for further clarification regarding the impact and functioning mechanism of changes in the quality of life of these patients. (Goldman & Postuma, 2014). Braak et al., (2003) proposed that the neuropathological process underlying PD initially affects the medulla oblongata and follows a predominantly upward course in the brainstem. Hence, this explains the observable damage to the peripheral auditory system.

Despite its occurrence, hearing loss is rarely addressed as a common complaint of individuals with PD, often supplanted by the motor symptoms most impacting the quality of daily life of these individuals and their care.

Regarding the level of evidence most of them were classified as level III. It should be noted that in the field of rehabilitation sciences, nonexperimental evaluations, which certainly reduce the rating of the level of evidence, are common and have relevance in research and contribution to clinical practice. For

this reason, the ASHA (2007) protocol of quality analysis was adopted to classify the studies.

Study limitations

The heterogeneity of the evaluation methods, the normality criteria adopted, and more recent findings of dopaminergic activity in the peripheral auditory system limited the number of studies eligible for this review. For the analysis of cochlear function, the use of several methods to identify impairment in the cochlear amplifier was one of the main contributors to the heterogeneity of this review, although all methods applied are validated for this purpose, albeit with substantial differences in the method and presentation of the results when reported. Different types of stimuli were used to elicit responses from OHCs, such as transient and distortion products. In addition, variation was identified in the intensity of the stimulus and the region of the frequencies to be analyzed. Comparisons between these approaches are beyond the scope of this study.

The sample size was also a limitation. As described by DeGroot et al. (2020), studies on PD usually include relatively small samples, which explains the difficulty of finding significant differences between groups, as shown in the present systematic review.

In this study, 43.75% of the selected publications refer to the years 2019 and 2020; therefore, the relevance of these studies and clarification regarding the effect of dopaminergic deficiency in this population, in addition to the viability of early interventions, are common research topics, with increasing interest in auditory aspects among the scientific community.

CONCLUSION

The current systematic review provides evidence of greater impairment of peripheral hearing in individuals with PD and an effect of dopaminergic modulation on cochlear dynamics. More studies are recommended to obtain further knowledge regarding the characteristics of peripheral systems, which constitute an incipient subject in the scientific literature. Finally, the importance of improving the quality of scientific studies with well-planned designs, sampling characterization, validated methodologies, and recognized statistical methods must be emphasized. In terms of future research, the quality criteria recommended by ASHA contribute to better-quality scientific articles from non- or quasiexperimental studies, which are highly valuable in audiology practice.

REFERENCES

1. Abdala C, Dhar S. Maturation and aging of the human cochlea: a view through the DPOAE looking glass. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2012;13(3):403-421.
2. Ayala A, Triviño-Juárez JM, Forjaz MJ, Rodríguez-Blázquez C, Rojo-Abuin JM, Martínez-Martín P, et al. Parkinson's disease severity at 3 years can be predicted from non-motor symptoms at baseline. *Front Neurol*. 2017;8(OCT).
3. Barbosa TA, Durante AS, Granato L. Distortion-product otoacoustic emission growth curves in neonates. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2014 Nov-Dec;60(6):591-8.
4. Belkhiria C, Vergara RC, San Martín S, et al. Cingulate Cortex Atrophy Is Associated With Hearing Loss in Presbycusis With Cochlear Amplifier Dysfunction [published correction appears in *Front Aging Neurosci*. 2019 Jun 12; 11:131]. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11:97. Published 2019 Apr 26.
5. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A., Steur, E.N.J., Braak, E., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211.
6. Castiglione A, Casa M, Gallo S, Sorrentino F, Dhima S, Cilia D, et al.. Correspondence Between Cognitive and Audiological Evaluations Among the Elderly: A Preliminary Report of an Audiological Screening Model of Subjects at Risk of Cognitive Decline with Slight to Moderate Hearing Loss. *Frontiers in Neuroscience*. *Frontiers in Neuroscience*; 2019;13.
7. Castillo SA, Cerda-contreras C, Soto-galindo G, Treviño-gonzález J, Chávez-luévanos B, Estrada-bellmann I. A non-motor symptom unheard of? Hearing loss in mexican patients with parkinson' s disease. 2018;(August):23–4.

8. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? *Movement Disorders* [Internet]. *Movement Disorders*; 2017;32(7):983–90.
9. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83(16):1403–1409.
10. De Groote E, De Keyser K, Santens P, Talsma D, Bockstael A, Botteldooren D, et al. Future Perspectives on the Relevance of Auditory Markers in Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020;11(July):1–17.
11. De Groote E, Bockstael A, Botteldooren D, Santens P, De Letter M. The Effect of Parkinson's Disease on Otoacoustic Emissions and Efferent Suppression of Transient Evoked Otoacoustic Emissions. *J Speech Lang Hear Res*. 2021 Apr 14;64(4):1354-1368.
12. De Keyser K, De Letter M, De Groote E, Santens P, Talsma D, Botteldooren D, et al. Systematic audiological assessment of auditory functioning in Patients with Parkinson's Disease. *J Speech Lang Hear Res*. 2019; 12:1–14.
13. Di Mauro R, Di Lazzaro G, Schirizzi T, Martino F, Mercuri NB, Fuccillo E, et al. Assessment of hearing impairment in Parkinson's Disease: implications for differential diagnosis and disease progression. *J Alzheimer's Dis Parkinsonism*. 2017; 7:1–4.
14. Eckert MA et al. "Age-Related Hearing Loss Associations with Changes in Brain Morphology." *Trends in Hearing*, Jan. 2019.
15. Folmer RL, Vachhani JJ, Theodoroff SM, Ellinger R, Riggins A. Auditory Processing Abilities of Parkinson's Disease Patients. *BioMed Res Int*. 2017; 2017:2618587.

16. Garrett AR, Robertson D, Sellick PM, Mulders WHAM. The actions of dopamine receptors in the guinea pig cochlea. *Audiol Neurotol.* 2011;16(3):145–57.
17. Goldman JG, and Postuma R. “Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease.” *Current opinion in neurology* vol. 27,4 (2014): 434-41.
18. Hussein M, Koura R. Auditory and vestibular dysfunction in patients with Parkinson’s disease. *Egypt J Otolaryngol.* 2019;35(3):313.
19. Kalia LV, Lang AE. Parkinson’s disease. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9996):896–912.
20. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British Medical Bulletin.* *British Medical Bulletin*; 2002;63(1):223–41.
21. Lai SW, Liao KF, Lin CL, Lin CC, Sung FC. Hearing loss may be a non-motor feature of Parkinson’s disease in older people in Taiwan. *Eur J Neurol* 2014;21(5):752-7.
22. Li T, Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull.* 2020;36(2):183–194.
23. Lin FR, Metter EJ, O’Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing Loss and Incident Dementia. *Archives of Neurology* [Internet]. *Archives of Neurology*; 2011;68(2).
24. Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue Q-L, Harris TB, Purchase-Helzner E, et al. Hearing Loss and Cognitive Decline in Older Adults. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. *JAMA Internal Medicine*; 2013;173(4):293.
25. Liu J, Huang Z, Zhao H, Fu Y, Ding Z, Yu B. Analysis of Auditory Function of Patients with Parkinson Disease Based on Mandarin. *Top Geriatr Rehabil.* 2020;36(3):194–201.

26. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. *The Lancet*; 2017;390(10113):2673–734.
27. Lopes MS, Melo AS, Corona AP, Nobrega AC. Effect of levodopa on cochlear mechanics and efferent auditory system of Parkinson's disease individuals. *CoDAS*.2019; 31: e20170249.
28. Lopes MS, Melo AS, Corona AP, Nóbrega AC. Is there auditory impairment in Parkinson's disease? *Rev Cefac*. 2018; 20:573–82.
29. Maison SF et al. "Dopaminergic signaling in the cochlea: receptor expression patterns and deletion phenotypes." *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 32,1 (2012): 344-55.
30. Mullen R. The state of the evidence: ASHA develops levels of evidence for communication sciences and disorders. 6 de março de 2007. *The ASHA Leader*, pp. 8-9, 24-25.
31. OMS. Organização mundial de saúde. Resumo. Relatório Mundial de envelhecimento e saúde, 2015.
32. Ortmann AJ, Abdala C. Changes in the Compressive Nonlinearity of the Cochlea During Early Aging. *Ear & Hearing*. *Ear & Hearing*; 2016;37(5):603–14.
33. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffman T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *MetaArXiv Prepr [Internet]*. 2020;(September):1–36.
34. Peracino A, Pecorelli S. The Epidemiology of Cognitive Impairment in the Aging Population: Implications for Hearing Loss. *Audiology and Neurotology*. *Audiology and Neurotology*; 2016;21(1):3–9.

35. Pisani V, Sisto R, Moleti A, et al. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: A preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(8):987–991.
36. Rabelo MB, Lopes M da S, Corona AP, Araújo RPC de, Nóbrega AC. Hearing handicap perception and hearing alterations in individuals with Parkinson's disease. *Rev CEFAC.* 2018;20(2):135–44.
37. Scarpa A, Cassandro C, Vitale C, Ralli M, Policastro A, Barone P, et al. A comparison of auditory and vestibular dysfunction in Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 71:51–7.
38. Shalash AS, Hassan DM, Elrassas HH, Salama MM, Mendez-Hernandez E, Salas-Pacheco JM, et al. Auditory- and vestibular-evoked potentials correlate with motor and non-motor features of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2017; 8:55.
39. Shetty K, Krishnan S, Thulaseedharan JV, Mohan M, Kishore A. Asymptomatic hearing impairment frequently occurs in early-onset Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2019; 12:84–90.
40. Uchida Y, Ando F, Shimokata H, Sugiura S, Ueda H, Nakashima T. The effects of aging on distortion-product otoacoustic emissions in adults with normal hearing. *Ear Hear.* 2008;29(2):176–84.
41. Uluyol, S., Kilicaslan, S., Baydar, C., and Sener, U. Hearing impairment and tinnitus severity in Parkinson's disease. *Turk. J. Geriatr.* 19 2016, 228–231.
42. Vitale C, Marcelli V, Allocca R, et al. Hearing impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype [published correction appears in *Mov Disord.* 2013 Mar;28(3):410]. *Mov Disord.* 2012;27(12):1530–1535.

- 43.Yýlmaz S, Karalý E, Tokmak A, Güçlü E, Koçer A, Öztürk Ö. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(5):669–71.
- 44.Zeigelboim B, Klagenberg K, Muñoz M, Gorski L, Teive H, Santos R. Evaluation of the Central Hearing Process in Parkinson Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 15:189–94.

5 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Audição Humana do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, após a aprovação em 07/11/2018 da mesma, pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por meio do Parecer 3.005.037 (Anexo 4).

5.1 Desenho do estudo

Estudo observacional de corte transversal, analítico e prospectivo com grupo controle para comparação.

5.2 Casuística

Composta por 10 indivíduos adultos (20 orelhas) com e sem doença de *Parkinson*, sendo 04 do grupo controle e 06 do grupo pesquisa. Todos os indivíduos estavam na faixa etária acima de 40 anos. O estudo foi realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

5.3 Elegibilidade

Os critérios de exclusão foram:

- Uso de álcool ou outras drogas;
- Histórico de alterações de orelha média;
- Indivíduos expostos a níveis de pressão sonora elevados;
- Perda auditiva neurossensorial severa ou profunda de conhecimento prévio;

Nenhum indivíduo foi excluído da amostra.

5.4 Equipamentos

- protocolo para registro dos dados de identificação e anamnese relacionada à audição e à DP;
- Otoscópio marca Heine para inspeção do meato acústico externo
- Cabina acústica (ANSI. S3.1-1991);
- Analisador de Emissões Cocleares ILO 92 Versão 5.6 - Otodynamics, London, para a realização da pesquisa das EOAPD. Este equipamento foi instalado para uso em cabina acústica, em sala isolada (Figura 6).



Figura 6- Equipamento Echoport ILO 292 USB-II V6 analisador de emissões cocleares. FONTE: <https://www.otodynamics.info/product/echoport-292/>

- Computador portátil da marca Dell;
- Audiômetro *GSI 61- Grason Stadler* - O equipamento permite a realização de audiogramas nas frequências de 250 a 20000 Hz, estando de acordo com os seguintes padrões: ANSI S3,6-1989; ANSI S3,43-1992; IEC 645-1(1992); IEC 645 - 2 (1993); ISO 389; UL 544. Possui dois canais independentes, com os devidos acessórios. Para audiometria convencional (250 a 8000 Hz) será utilizado um par de fones Telephonics TDH 50P, com impedância de 80 ohms e, para as altas frequências (9000

a 20000 Hz) os fones Sennheiser HDA-200, com impedância de 40 ohms (Figura 6). Para calibração da saída do equipamento em dB NA, foi utilizado como critério de referência para 0 zero decibel o encontrado por Frank (1990). Todos os limiares de altas frequências foram convertidos para dB NPS para a análise dos dados, de acordo com a recomendação do manual do audiômetro *GSI 61 Grason Stadler* (GSI 61 User Manual, 2011) com utilização com fones *Sennheiser HDA 200*. A calibração do equipamento seguiu os padrões ANSI S 3.6 (1989);



Figura 7- Fone de ouvido audiométrico HDA 200 projetados para testes estendidos de alta frequência. FONTE: autor

- Lista de vocábulos dissílabos para realização do Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e lista de vocábulos monossílabos para realização do Índice percentual do reconhecimento de fala (IPRF), propostos por Santos e Russo (1986).
- Analisador de Orelha Média Otoflex - microprocessado e provido de duas frequências de tom na sonda de imitância: 226Hz e 1000Hz. O equipamento realiza as medidas timpanométricas de forma automática, na velocidade de 50 decapascals por segundo (daPa/s). Este equipamento está calibrado para as condições de altitude da cidade de São Paulo.

5.5. Procedimentos

Cada sujeito avaliado foi devidamente informado sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e, uma vez concordando em sua participação, assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5).

A ordem dos procedimentos foi realizada mediante o fluxograma (Figura 8), em uma única sessão com aproximadamente 90 minutos de duração:



Figura 8- Fluxograma de atendimento

Tais procedimentos visam em detalhamento:

- Anamnese para identificação dos critérios de elegibilidade.
- Inspeção do meato acústico externo para identificação de alterações que impossibilitem a realização dos testes;
- Imitanciometria para obtenção do traçado timpanométrico com sonda de 226Hz e pesquisa do limiar dos reflexos estapedianos. Será adotado como critério de normalidade para os timpanogramas: pico timpanométrico com sonda de 226Hz no intervalo de volume equivalente entre 0.2 a 1.7 ml e pressão entre + 50 e -50 daPa. A pesquisa de reflexos acústicos será realizada nas modalidades ipsilateral e contralateral nas frequências de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz. As variáveis selecionadas para análise foram os limiares dos reflexos e as ausências

do mesmo foram marcadas 5 dB NA acima da máxima saída do equipamento;

- Audiometria tonal limiar nas frequências de 250 a 8000Hz sendo os limiares obtidos variando-se a intensidade (dB NA) em degraus de variação descendente de 10 dB e ascendente de 5 dB. O critério para perda auditiva foi apresentar média nas frequências de 500 a 4000Hz acima de 20 dB NA, proposto pela OMS (2020);
- Audiometria tonal limiar nas altas frequências de 9000 Hz a 20000 Hz com método descendente em 10 dB e ascendente em 5 dB com início na frequência de 9000Hz com fone *Sennheiser HDA-200*. A ausência de resposta foi marcada 5 dB NPS acima da saída máxima do equipamento por frequência; os limiares foram convertidos para dB NPS segundo proposto por Frank (1990);
- Audiometria vocal: limiares de SRT até 10 dB NS acima da média dos limiares das frequências de 500,1000 e 2000Hz e IRF realizado a 30 dB acima do limiar do SRT;

- Emissões Otoacústicas Evocadas – produto de distorção; foram realizadas com o paciente em cabina acústica, após a inserção no meato acústico externo de oliva adaptada à sonda do equipamento (B - type ILO OAE Otodynamics). O procedimento foi realizado nas duas orelhas, com o registro das EOAPD em 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 e 6000 Hz com dois diferentes níveis de estímulos (nível de estímulos para f1 e f2 de respectivamente, L1=65 e L2=55 dB NPS). Foram apresentadas frequências primárias pareadas em uma relação tal que $f_2/f_1=1.2$ e o paradigma utilizado foi “EOAPD=2f1-f2” (Figura 9).

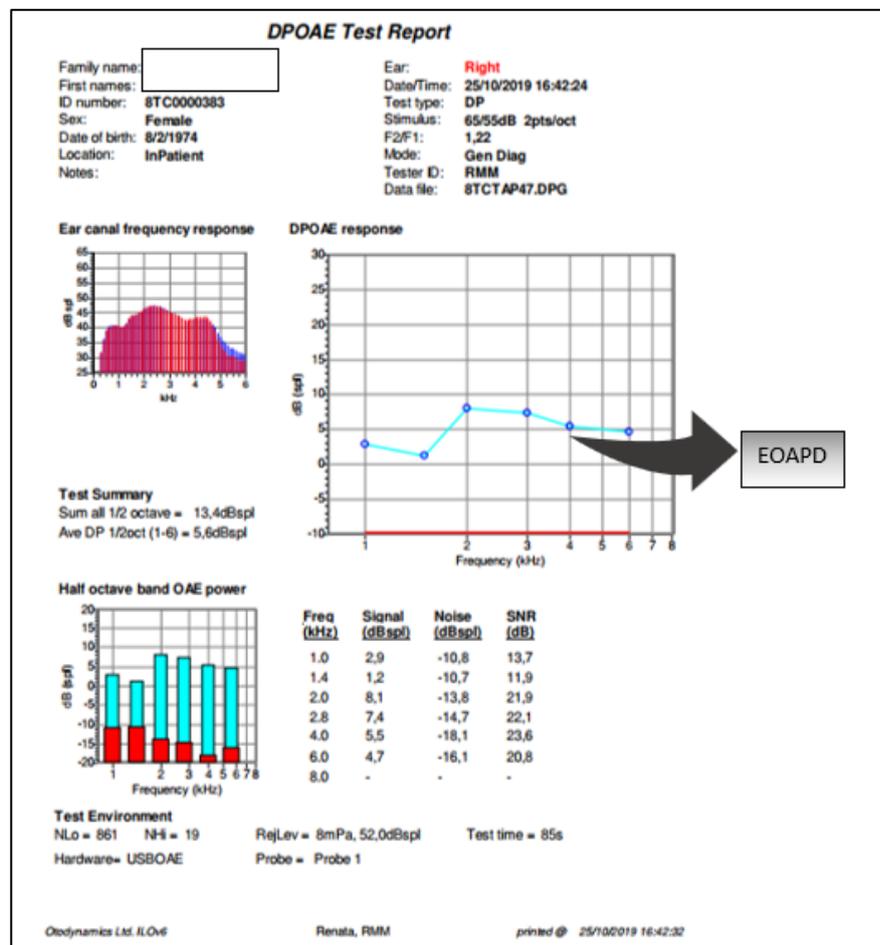


Figura 9- Modelo de captação das EOAPD com o equipamento ILO USBII

A seguir foi investigada a função de curva de crescimento das EOAPD e determinação de seu limiar nas frequências de f2 de 1000, 2000, 3000 e 4000

Hz, com o paradigma do estímulo “ $L1=(0,4 \times L2) + 39$ ”, iniciando o teste com $L2=65\text{dB NPS}$ e decrescendo de 5 em 5dB NPS até a intensidade de 20dB NPS . O limiar da CC foi definido como a intensidade mínima de som onde as EOAPDs estavam maiores que 3 dB NPS em relação ao segundo desvio padrão do ruído de fundo, nas frequências de f_2 de 1000, 2000, 3000 e 4000 Hz. O “*slope*” foi avaliado através do dado gerado pelo equipamento (Figura 10).

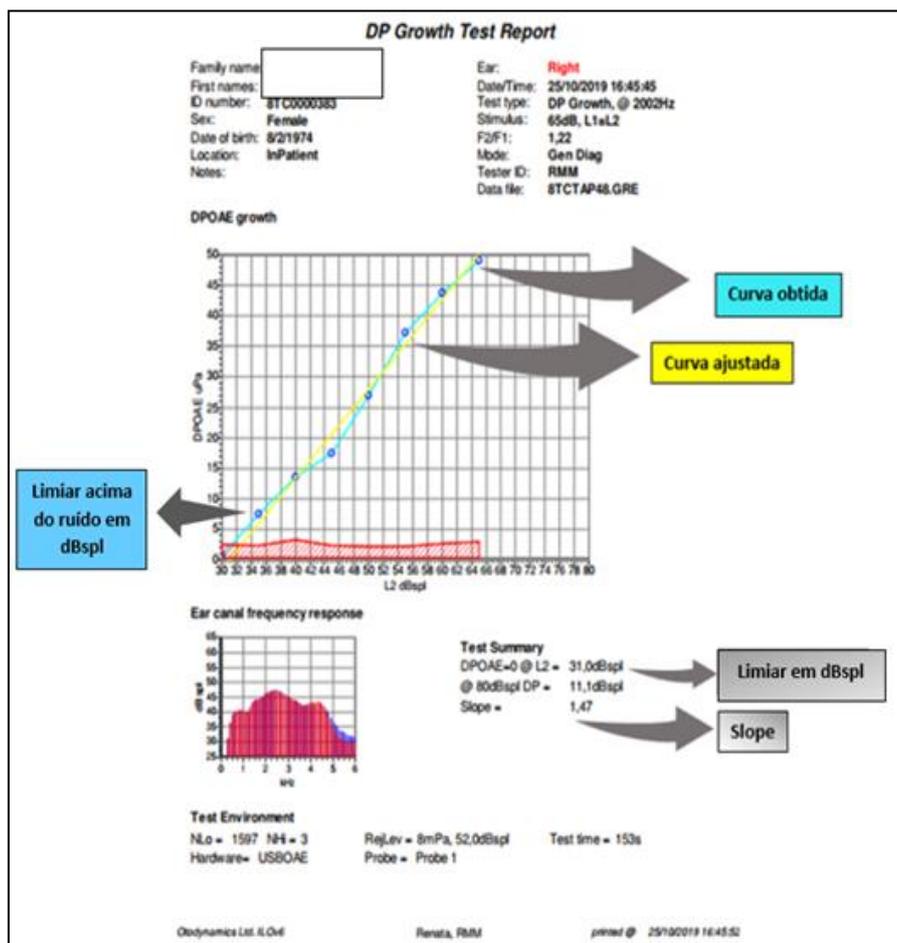


Figura 10- Modelo de captação da Curva de Crescimento de EOAPD com o equipamento ILO USBII

6 ANÁLISE DOS DADOS

Foram estimadas as variáveis numéricas e categóricas, para a caracterização dos grupos não DP e DP.

A comparação entre os grupos foi realizada através de medidas estatísticas inferenciais com os testes U de Mann-Whitney (não-paramétrico), teste exato de Fisher, teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade e teste t de Student (paramétrico).

O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992) ou r (Rosenthal, 1991), segundo os seguintes critérios proposto por Cohen (1992):

Para o coeficiente d, adotam-se os seguintes critérios:

- Pequeno: entre |0,200| e |0,499|;
- Médio: entre |0,500| e |0,799|;
- Grande: acima de |0,800|.

Para o coeficiente r, adotam-se os seguintes critérios:

- Pequeno: entre |0,100| e |0,299|;
- Médio: entre |0,300| e |0,500|;
- Grande: acima de |0,500|.

7 RESULTADOS

7.1 Caracterização da amostra

Este estudo foi composto por uma amostra de 10 participantes adultos (20 orelhas) com idades entre 45 e 79 anos contatados a partir de um acompanhamento transversal realizado em indivíduos com DP pela base de dados disponibilizada pela EEFÉ-USP. O grupo pesquisa apresentou limitação de agendamento principalmente devido a dois fatores: dificuldade de retorno dos

contatos e/ou falecimento. O outro fator é remete ao tempo da coleta. Como o GC procurou ser composto dos pares acompanhantes, a coleta invariavelmente apresentou demora. Embora os atendimentos tenham sido iniciados pelo GC, houve necessidade de pausas durante a realização dos exames devido às discinesias e respiração ruidosa do paciente ao entrar em sono fisiológico, o que limitou a quantidade de coletas por dia.

Os sujeitos pesquisados foram divididos em: grupo controle (GC), composto por 3 pessoas do sexo feminino e 1 do sexo masculino e grupo pesquisa com DP (GP), composto por 1 pessoa do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A seguir será discriminada a análise estatística de comparação dos grupos em relação à idade e ao sexo.

A Tabela 3 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão da idade de acordo com o grupo, em anos. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney (não-paramétrico), uma vez que o GC apresentou apenas baixo número amostral ($n = 4$). O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente r (Rosenthal, 1991).

Tabela 3- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação à idade (n= participantes).

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
Idade (anos)	GC	4	64,75 [52,77, 76,50]	15,06	68,50 [53,00, 76,50]	45,00	77,00	> 0,999	0,09
	GP	6	66,00 [58,67, 73,00]	11,19	70,00 [63,00, 71,00]	49,00	79,00		

Teste U de Mann-Whitney.

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito.

Os resultados da Tabela 3 demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo assim, os grupos foram semelhantes quanto à idade.

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos grupos de acordo com o sexo. Para comparação entre os grupos em relação ao sexo, foi utilizado o teste exato de Fisher.

Tabela 4- Comparação dos grupos em relação ao sexo (n=orelhas).

Variável	Categorias	Grupo						P
		Controle		Pesquisa		Total		
		n	%	N	%	N	%	
Sexo	Feminino	6	75,00	2	16,67	8	40,00	0,019*
	Masculino	2	25,00	10	83,33	12	60,00	

Teste exato de Fisher.

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$).

Os resultados da Tabela 4 demonstram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à distribuição nas categorias das variáveis sexo, sendo que o grupo pesquisa apresentou maior proporção de indivíduos do sexo masculino.

7.2. Comparação dos grupos em relação à audiometria tonal e de altas frequências

O Anexo 6 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes aos limiares auditivos na audiometria tonal convencional e de altas frequências de acordo com o grupo. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade.

A análise foi feita considerando os resultados nas duas orelhas. A Tabela 5 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão dos limiares auditivos tonais para a audiometria convencional e de altas frequências de acordo com o grupo. Para comparação entre os grupos, foram utilizados os testes t de Student (paramétrico) e U de Mann-Whitney (não-paramétrico), de acordo com os critérios citados anteriormente.

O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992) ou r (Rosenthal, 1991).

Tabela 5- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar (dB NA) audiometria tonal convencional e de altas frequências (dB NPS)

Frequência (Hz)	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
250 (dBNA)	GC	8	11,88 [8,15, 14,38]	5,30	15,00 [15,00, 15,00]	0,00	15,00	0,699 ^b	0,099 ^c
	GP	12	16,67 [10,42, 24,17]	11,93	12,50 [10,00, 22,50]	0,00	45,00		

continua

continuação

Tabela 5- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar (dB NA) audiometria tonal convencional e de altas frequências (dB NPS)

500 (dBNA)	GC	8	13,13 [8,75, 17,50]	7,99	10,00 [7,50, 17,50]	5,00	25,00	0,290 ^a	0,600 ^d
	GP	12	17,92 [13,33, 22,50]	10,54	17,50 [10,00, 25,00]	0,00	35,00		
1000 (dBNA)	GC	8	13,75 [10,63, 17,50]	7,44	10,00 [10,00, 17,50]	5,00	25,00	0,621 ^b	0,116 ^f
	GP	12	15,42 [11,67, 19,17]	8,65	15,00 [10,00, 22,50]	0,00	25,00		
2000 (dBNA)	GC	8	11,88 [8,75, 15,00]	5,94	10,00 [7,50, 15,00]	5,00	20,00	0,075 ^a	1,649 ^d
	GP	12	21,67 [15,83, 28,33]	13,71	20,00 [20,00, 20,00]	5,00	50,00		
3000 (dBNA)	GC	8	21,25 [13,13, 28,75]	10,61	22,50 [12,50, 30,00]	5,00	35,00	0,034^{*a}	1,611 ^d
	GP	12	38,33 [27,08, 49,17]	22,19	42,50 [25,00, 50,00]	5,00	70,00		
4000 (dBNA)	GC	8	29,38 [20,63, 37,57]	15,45	32,50 [20,00, 40,00]	5,00	50,00	0,193 ^a	0,849 ^d
	GP	12	42,50 [30,42, 54,17]	24,26	45,00 [32,50, 55,00]	10,00	85,00		
6000 (dBNA)	GC	8	36,87 [28,75, 43,75]	14,38	37,50 [35,00, 40,00]	15,00	55,00	0,163 ^a	0,125 ^d
	GP	12	51,67 [37,92, 65,83]	30,40	55,00 [37,50, 65,00]	15,00	100,00		

continua

continuação

Tabela 5- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar (dB NA) audiometria tonal convencional e de altas frequências (dB NPS)

8000 (dBNA)	GC	8	40,63 [31,25, 49,38]	15,91	42,50 [25,00, 55,00]	20,00	60,00	0,172 ^a	1,008 ^d
	GP	12	56,67 [40,83, 72,50]	33,67	67,50 [42,50, 70,00]	10,00	105,00		
9000 (dBNPS)	GC	8	69,50 [55,13, 83,25]	26,05	69,50 [49,50, 89,50]	32,00	102,00	0,357 ^a	0,489 ^d
	GP	12	82,25 [67,00, 97,58]	31,58	87,00 [59,50, 107,00]	42,00	122,00		
10000 (dBNPS)	GC	8	77,13 [59,63, 92,75]	29,69	94,00 [71,50, 96,50]	27,00	102,00	0,460 ^b	0,173 ^f
	GP	12	84,42 [70,67, 98,58]	31,78	91,50 [66,50, 109,00]	32,00	122,00		
11000 (dBNPS)	GC	8	80,50 [64,19, 95,50]	28,54	91,00 [88,50, 91,25]	36,00	111,00	0,436 ^b	0,182 ^f
	GP	12	84,75 [71,83, 97,67]	29,93	98,50 [68,50, 106,00]	36,00	116,00		
12000 (dBNPS)	GC	8	93,13 [76,88, 107,50]	27,31	105,00 [87,50, 107,50]	43,00	118,00	0,986 ^a	0,009 ^d
	GP	12	95,83 [87,50, 104,52]	18,13	97,50 [85,00, 107,50]	68,00	118,00		
14000 (dBNPS)	GC	8	105,63 [93,13, 116,25]	19,63	117,50 [117,50, 117,50]	68,00	118,00	0,759 ^b	0,076 ^f
	GP	12	103,73 [95,38, 112,08]	15,26	107,50 [92,50, 117,50]	78,00	118,00		
16000 (dBNPS)	GC	8	112,38 [106,13, 117,38]	9,42	118,00 [118,00, 118,00]	93,00	118,00	0,735 ^b	0,081 ^f
	GP	12	112,38 [112,17, 116,75]	5,36	118,00 [118,00, 118,00]	103,00	118,00		

continua

conclusão

Tabela 5- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar (dB NA) audiometria tonal convencional e de altas frequências (dB NPS)

18000 (dBNPS)	GC	8	111,13 [109,25, 113,00]	3,72	113,00 [113,00, 113,00]	103,00	113,00	0,936 ^b	0,099 ^r
	GP	12	111,75 [109,67, 113,00]	3,11	113,00 [113,00, 113,00]	103,00	113,00		
20000 (dBNPS)	GC	8	118,13 [116,25, 120,00]	3,72	120,00 [120,00, 120,00]	110,00	120,00	> 0,999 ^b	0,011 ^r
	GP	12	117,92 [116,25, 119,58]	3,96	120,00 [120,00, 120,00]	110,00	120,00		

Teste t de Student para amostras independentes ^(a) e Teste U de Mann-Whitney ^(b).

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito; *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$).

Pode-se notar a partir do resumo descritivo apresentado na Tabela 5 que as médias e medianas do limiar no grupo controle são, de forma geral, menores que às observadas no grupo pesquisa em todas as frequências, de 250 a 12kHz. Ressalta-se que a partir da frequência de 16kHz as médias e medianas aproximam-se entre os dois grupos devido a capacidade de saída máxima do audiômetro sem respostas.

Tais resultados demonstram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao limiar tonal para a frequência de 3000 Hz, sendo que o grupo pesquisa apresentou maior valor em comparação ao grupo controle. Sendo assim, indivíduos com doença de *Parkinson* apresentaram maior limiar tonal para a frequência de 3000 Hz em comparação a indivíduos sem a doença. Para as demais frequências, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

O tamanho de efeito segundo o Coeficiente d (Cohen, 1992) foi considerado grande ($>0,8$) nas frequências de 2kHz, 3kHz, 4kHz e 8kHz.

Na Figura 11 observa-se que curva média dos limiares no grupo controle é visualmente menor (e, portanto, mais preservada) que a do grupo pesquisa até a frequência de 14kHz, sendo que as maiores distâncias entre as médias dos limiares entre os grupos encontram-se nas frequências de 2Hz a 10kHz.

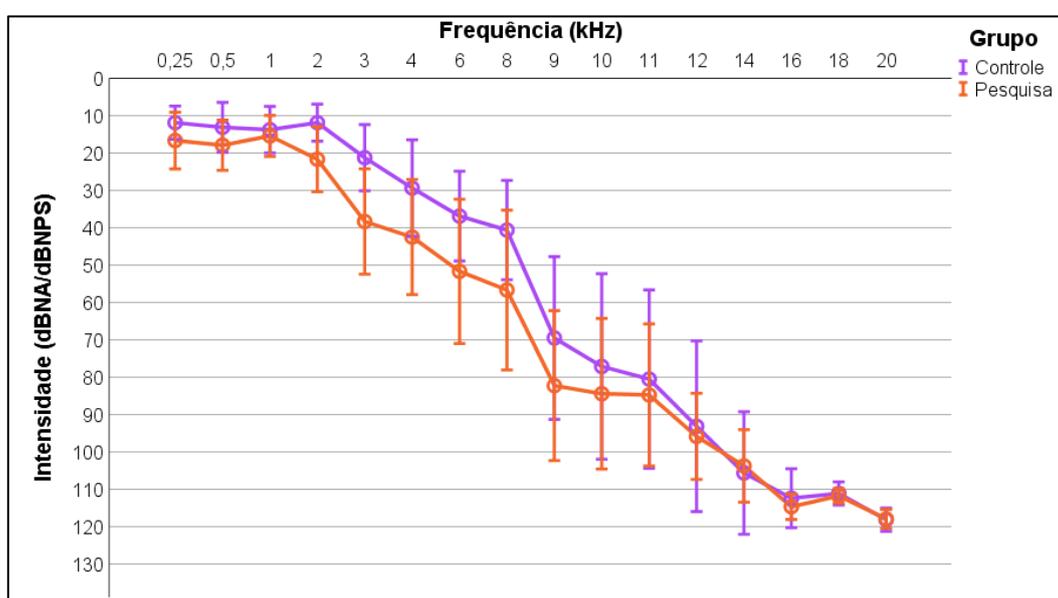


Figura 11- Média amostrais e intervalos de confiança dos limiares auditivos tonais (250-8kHz dBNA; 9-20kHz dBNPS) entre os grupos controle e pesquisa

7.3 Comparação dos grupos em relação aos reflexos acústicos

O Anexo 7 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes aos limiares dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais de acordo com o grupo. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade.

A Tabela 6 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão dos limiares dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais de acordo com o grupo. Para comparação entre os grupos, foram utilizados os testes t de Student (paramétrico) e U de Mann-Whitney (não-paramétrico), de acordo com o critérios citados anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992) ou r (Rosenthal, 1991).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 6 nota-se que as médias dos reflexos acústicos observadas no grupo pesquisa são menores que no grupo controle em todas as frequências testadas em ambas as modalidades ipsi e contralaterais. Com relação às medianas na frequência de 1kHz o limiar apresentou-se igual entre os grupos.

Tabela 6- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares dos reflexos acústicos (dB NA) ipsi e contralaterais.

Frequência (Hz)	Grupo	N	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
500 (Ipsi)	GC	8	80,00 [74,38, 85,63]	11,02	77,50 [70,00, 87,50]	70,00	100,00	0,421 ^b	0,302 ^d
	GP	12	76,67 [72,50, 80,83]	7,18	77,50 [75,00, 82,50]	65,00	85,00		
1000 (Ipsi)	GC	8	83,75 [80,63, 86,88]	6,41	82,50 [80,00, 87,50]	75,00	95,00	0,099 ^a	0,975 ^d
	GP	12	77,50 [73,33, 81,67]	8,66	77,50 [70,00, 85,00]	65,00	90,00		

continua

conclusão

Tabela 6- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares dos reflexos acústicos (dB NA) ipsi e contralaterais.

2000 (Ipsi)	GC	8	86,25 [80,00, 92,50]	11,57	82,50 [80,00, 100,00]	70,00	105,00	0,318 ^a	0,432 ^d
	GP	12	81,25 [76,25, 86,67]	10,03	77,50 [75,00, 90,00]	65,00	100,00		
4000 (Ipsi)	GC	8	90,00 [85,00, 95,00]	11,34	90,00 [80,00, 100,00]	75,00	105,00	0,628 ^a	0,220 ^d
	GP	12	87,50 [81,25, 94,17]	10,98	85,00 [85,00, 85,00]	70,00	105,00		
500 (Contra)	GC	8	90,63 [87,50, 94,38]	7,76	90,00 [87,50, 92,50]	80,00	105,00	0,076 ^a	0,993 ^d
	GP	12	82,92 [77,50, 88,75]	9,64	80,00 [77,50, 90,00]	65,00	100,00		
1000 (Contra)	GC	8	93,75 [90,63, 96,88]	6,94	95,00 [92,50, 95,00]	85,00	105,00	0,044^{*a}	1,440 ^d
	GP	12	83,75 [77,08, 90,00]	11,70	85,00 [77,50, 92,50]	65,00	100,00		
2000 (Contra)	GC	8	93,13 [87,50, 98,75]	9,23	90,00 [85,00, 105,00]	85,00	105,00	0,181 ^b	0,305 ^f
	GP	12	85,83 [79,17, 92,92]	12,76	85,00 [77,50, 95,00]	65,00	105,00		
4000 (Contra)	GC	8	96,25 [89,38, 103,13]	13,30	102,50 [100,00, 105,00]	75,00	105,00	0,650 ^b	0,108 ^f
	GP	12	94,17 [88,33, 99,58]	10,62	97,50 [87,50, 102,50]	80,00	105,00		

Teste t de Student para amostras independentes (^a) e Teste U de Mann-Whitney (^b).

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito; *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$).

Ademais, o tamanho de efeito segundo o Coeficiente d (Cohen, 1992) foi considerado grande ($>0,8$) nas frequências de 1kHz (ipsilateral) e 500Hz e 1kHz (contralateral).

A Figura 12 apresenta o limiar do reflexo acústico entre os grupos na modalidade contralateral através do modelo *box-plot*, o qual demonstra menores valores de limiar para o grupo pesquisa em comparação ao grupo controle em todas as frequências pesquisadas. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na frequência de 1kHz. Sendo assim, indivíduos com doença de *Parkinson* apresentaram menor limiar do reflexo acústico contralateral em todas as frequências, com diferença estatística significativa na frequência de 1kHz em comparação a indivíduos sem a doença.

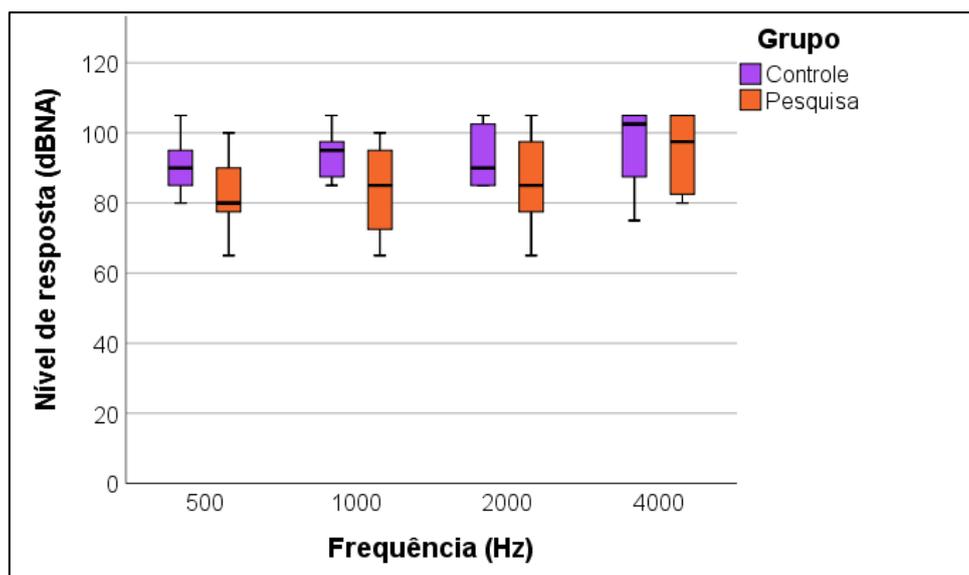


Figura 12- Nível do limiar do reflexo acústico contralateral de acordo com a frequência e o grupo

7.4. Comparação dos grupos em relação à DPOAE convencional

O Anexo 8 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes à resposta das DPOAE convencionais de acordo com o grupo e frequência. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de

normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade.

A Tabela 7 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão da resposta das DPOAE convencionais de acordo com o grupo e com a frequência. Para comparação entre os grupos, foram utilizados os testes t de Student (paramétrico) e U de Mann-Whitney (não-paramétrico), de acordo com os critérios citados anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992) ou r (Rosenthal, 1991).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 7 nota-se que, de modo geral, as médias e as medianas observadas no grupo pesquisa são menores que no grupo controle.

Tabela 7- Análise da distribuição dos dados referentes à resposta das DPOAE convencionais de acordo com o grupo e a frequência (Hz)

DPOAE	Grupo	N	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
1001 (S/R – dB)	GC	8	4,08 [-1,83, 9,79]	9,79	7,45 [-2,40, 11,55]	- 10,90	14,90	0,508 ^a	0,275 ^d
	GP	12	1,38 [-2,92, 5,62]	7,98	1,25 [-4,50, 8,80]	- 12,30	13,90		
1501 (S/R – dB)	GC	8	12,60 [7,58, 19,60]	7,61	11,90 [9,15, 12,95]	3,20	29,60	0,461 ^b	0,173 ^f
	GP	12	7,11 [2,02, 12,10]	9,85	9,80 [-1,65, 14,70]	-6,60	21,20		

continua

conclusão

Tabela 7- Análise da distribuição dos dados referentes à resposta das DPOAE convencionais de acordo com o grupo e a frequência (Hz)

2002 (S/R – dB)	GC	8	14,52 [11,08, 17,97]	6,15	14,80 [8,80, 19,00]	6,90	22,00	0,049^a	1,250 ^d
	GP	12	6,84 [1,68, 11,60]	10,10	11,50 [-0,55, 13,20]	- 10,80	18,20		
3003 (S/R – dB)	GC	8	1,09 [-6,98, 9,44]	15,26	-2,30 [-13,90, 18,70]	- 16,00	22,10	0,734 ^b	0,086 ^e
	GP	12	-0,94 [-6,86, 5,73]	10,77	-3,80 [-11,90, 12,10]	- 12,30	17,90		
4004 (S/R – dB)	GC	8	-0,12 [-8,80, 9,06]	15,81	-4,40 [-12,25, 14,35]	- 20,00	23,60	0,889 ^a	0,055 ^d
	GP	12	0,74 [-5,62, 7,37]	11,65	-2,45 [-7,85, 15,50]	- 15,90	17,70		
6006 (S/R – dB)	GC	8	-6,03 [-13,55, 2,11]	13,95	-10,45 [-15,00, 3,55]	- 22,50	20,80	0,505 ^a	0,264 ^d
	GP	12	-2,34 [-7,87, 3,54]	10,29	-5,05 [-10,40, 8,80]	- 18,30	15,20		

Teste t de Student para amostras independentes ^(a) e Teste U de Mann-Whitney ^(b).

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito; *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$).

Os resultados da Tabela 7 demonstram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à resposta nas DPOAE convencionais para a frequência de 2002 Hz, sendo que o grupo pesquisa apresentou menor valor de amplitude em comparação ao grupo controle. Sendo assim, indivíduos com doença de *Parkinson* apresentaram menor nível de resposta nas DPOAE convencionais para a frequência de 2002 Hz. Para as demais frequências, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

As curvas disponíveis na Figura 13 permitem a visualização de menores níveis de respostas (S/R) pelo grupo pesquisa e destaque de maior diferença entre as médias em todas as frequências exceto em 4004Hz, frequência na qual há inversão da amplitude das respostas.

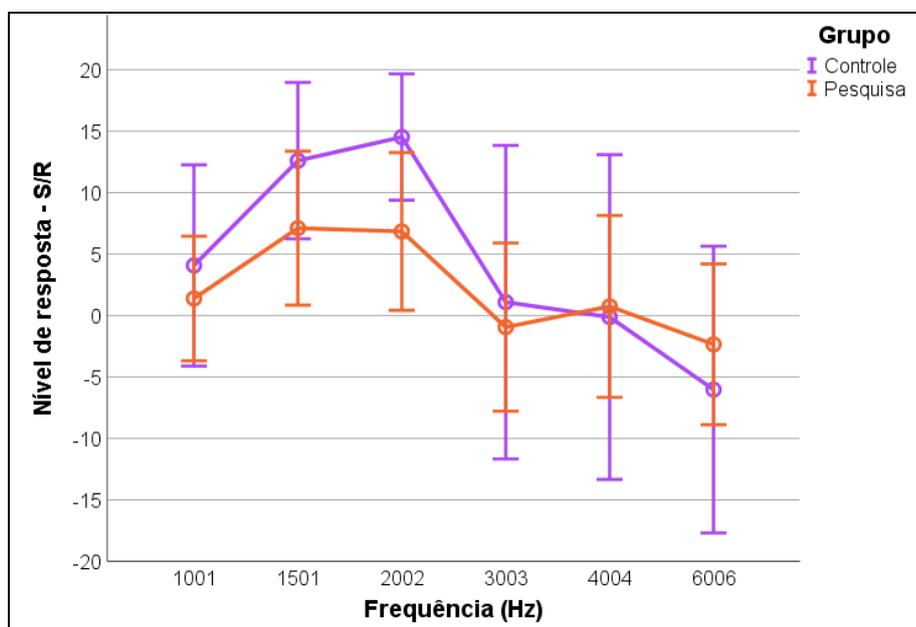


Figura 13- Resposta para as DPOAE convencionais de acordo com a frequência e o grupo

7.5 Comparação dos grupos em relação à curva de crescimento das DPOAE

O Anexo 9 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 1000 Hz. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade.

A Tabela 8 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão das respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 1000 Hz. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student (paramétrico), de acordo com os critérios citados anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 8 nota-se que, as médias e as medianas observadas no grupo pesquisa são maiores que no grupo controle a partir do estímulo de 35 dB NPS. Com relação ao Tamanho do Efeito segundo Cohen (1992) pode-se observar que se configura como médio nas intensidades de 35 até 45 dB NPS e finalmente grande a partir de 60 dB NPS.

Tabela 8- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 1000 Hz.

Intensidade	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
20 dB (S/R)	GC	8	-5,52 [-10,71, -0,15]	8,07	-4,95 [-10,30, -1,45]	- 15,90	7,00	0,785	0,117
	GP	12	-6,47 [-10,63, -2,13]	7,00	-5,65 [-10,30, -2,20]	- 19,10	6,30		
25 dB (S/R)	GC	8	-6,14 [-10,57, -1,96]	7,33	-3,30 [-10,90, -2,30]	- 17,90	4,40	0,872	0,061
	GP	12	-5,69 [-9,13, -2,85]	4,95	-4,25 [-9,20, -2,65]	- 15,00	0,50		
30 dB (S/R)	GC	8	-4,95 [-8,83, -1,21]	6,99	-4,75 [-7,40, -3,30]	- 17,30	7,40	0,774	0,111
	GP	12	-4,18 [-7,17, -1,41]	4,94	-3,40 [-6,40, -0,80]	- 13,70	1,70		
35 dB (S/R)	GC	8	-1,23 [-6,33, 3,68]	7,28	-2,05 [-6,30, 7,60]	- 13,10	8,80	0,222	0,641
	GP	12	-5,89 [-12,07, -0,64]	8,55	-4,85 [-9,50, -1,40]	- 26,20	5,10		

continua

conclusão

Tabela 8- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 1000 Hz.

40 dB (S/R)	GC	8	-0,73 [-6,24, 4,30]	7,91	-0,60 [-9,80, 5,40]	- 13,90	9,90	0,150	0,643
	GP	12	-5,82 [-9,74, -1,91]	7,09	-5,20 [-8,00, -3,05]	- 18,60	9,10		
45 dB (S/R)	GC	8	-0,69 [-5,48, 4,15]	8,24	-0,25 [-7,25, 4,90]	- 12,90	12,60	0,248	0,611
	GP	12	-5,72 [-12,63, 1,06]	9,80	-6,50 [-10,55, 0,65]	- 23,40	12,00		
50 dB (S/R)	GC	8	2,00 [-3,40, 7,22]	8,48	4,10 [-2,25, 6,50]	- 10,80	15,00	0,803	0,094
	GP	12	1,20 [-2,30, 5,39]	5,74	-1,05 [-2,70, 5,40]	-5,30 12,70			
55 dB (S/R)	GC	8	0,99 [-6,39, 7,71]	11,61	5,40 [-4,80, 6,80]	- 15,90	16,50	0,450	0,288
	GP	12	-2,35 [-6,79, 2,88]	7,82	-4,95 [-7,40, 3,00]	- 11,20	13,50		
60 dB (S/R)	GC	8	5,28 [-0,42, 10,14]	7,41	7,50 [-0,95, 10,05]	-6,10 15,10		0,031*	1,302
	GP	12	-4,37 [-10,50, 2,53]	9,92	-6,60 [-11,10, 3,65]	- 18,70	12,60		
65 dB (S/R)	GC	8	6,80 [0,22, 12,48]	8,75	9,35 [5,20, 10,20]	-9,80 19,70		0,104	0,814
	GP	12	-0,33 [-7,12, 5,56]	9,33	-1,45 [-4,40, 5,40]	- 22,50	13,20		

Teste t de Student para amostras independentes.

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito; *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$).

Os resultados da Tabela 8 demonstram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à resposta para a DPOAE na frequência de 1000 Hz na intensidade de 60 dB, sendo que o grupo pesquisa apresentou menor valor em comparação ao grupo controle. Indivíduos com doença de *Parkinson* apresentaram menor nível de resposta nas DPOAE na frequência de 1000 Hz na intensidade de 60 dB. Sendo assim, em relação às demais frequências, na frequência de 1000 Hz, indivíduos com e sem doença de

Parkinson apresentaram níveis de resposta semelhantes, conforme observado na Figura 14.

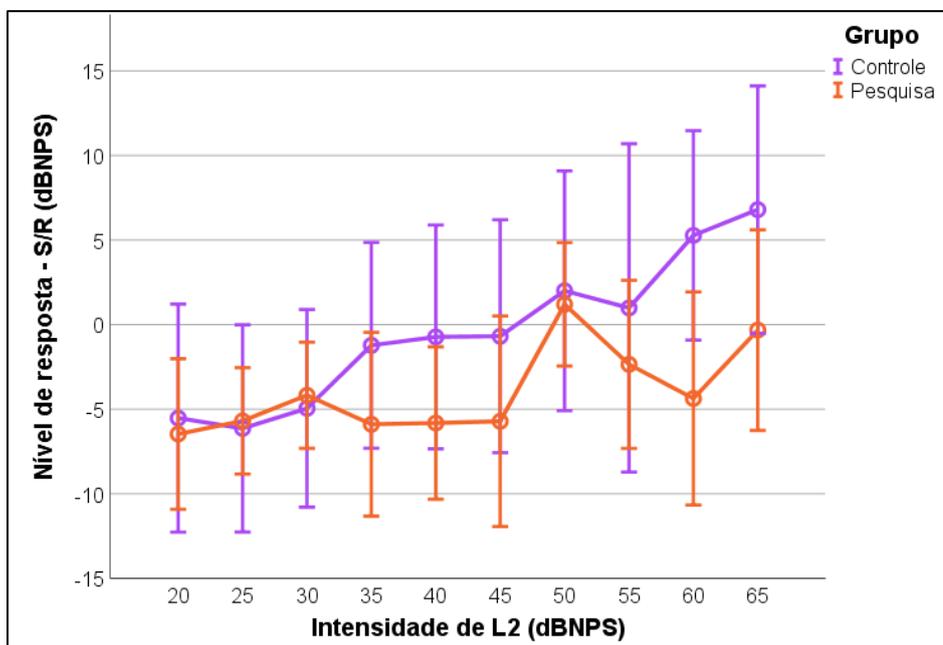


Figura 14- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 1000 Hz para os grupos controle e pesquisa

O Anexo 10 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 2000 Hz. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade.

A Tabela 9 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão das respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 2000 Hz. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student (paramétrico), de acordo com os critérios citados

anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 9 nota-se que, as médias e as medianas observadas no grupo pesquisa são maiores que no grupo controle, exceto para o estímulo de 30 dB NPS. Com relação ao Tamanho do Efeito pode-se observar que se classifica como grande a partir de 55 dB NPS.

Tabela 9- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 2000 Hz

Intensidade	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
20 dB (S/R)	GC	8	-5,89 [-10,46, -0,42]	7,29	-5,90 [-11,30, -3,20]	- 14,00	8,40	0,781	0,110
	GP	12	-6,69 [-10,47, -3,38]	5,45	-5,70 [-11,35, -2,70]	- 16,70	1,50		
25 dB (S/R)	GC	8	-4,90 [-10,94, 1,45]	7,85	-5,05 [-10,10, -0,40]	- 18,30	9,00	0,874	0,03
	GP	12	-5,39 [-8,88, -2,32]	5,86	-4,05 [-5,40, -3,40]	- 17,10	3,90		
30 dB (S/R)	GC	8	-3,36 [-8,69, 2,35]	8,13	-3,95 [-8,35, -0,20]	- 14,10	12,20	0,993	0,004
	GP	12	-3,33 [-6,89, 0,84]	6,56	-3,75 [-6,15, -1,55]	- 12,60	12,10		
35 dB (S/R)	GC	8	-3,35 [-10,94, 5,44]	11,53	-7,45 [-12,15, 1,95]	- 15,30	16,20	0,651	0,201
	GP	12	-5,67 [-11,92, 0,51]	10,69	-5,70 [-13,50, -0,55]	- 25,40	14,60		
40 dB (S/R)	GC	8	-0,73 [-8,26, 7,33]	12,21	-4,55 [-13,10, 12,20]	- 14,30	16,40	0,954	0,023
	GP	12	-1,01 [-6,87, 5,07]	9,38	-3,95 [-5,20, 7,70]	- 18,20	16,90		

continua

conclusão

Tabela 9- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 2000 Hz

45 dB (S/R)	GC	8	3,79 [-4,22, 12,79]	11,39	3,30 [-6,15, 14,55]	- 10,90	17,80	0,521	0,271
	GP	12	0,70 [-4,67, 6,73]	9,60	-0,50 [-7,85, 7,05]	- 11,30	20,70		
50 dB (S/R)	GC	8	9,31 [0,17, 17,66]	11,22	10,25 [3,50, 17,80]	- 11,70	23,10	0,275	0,476
	GP	12	3,97 [-2,39, 10,02]	9,82	6,20 [-2,10, 9,35]	- 15,80	20,70		
55 dB (S/R)	GC	8	13,15 [7,96, 18,95]	7,39	12,45 [7,15, 18,50]	4,50	24,50	0,091	1,076
	GP	12	5,20 [-1,62, 11,70]	10,98	10,35 [-2,60, 11,90]	- 11,90	22,30		
60 dB (S/R)	GC	8	13,94 [6,73, 20,40]	8,78	15,65 [10,30, 20,10]	-1,70	24,20	0,085	1,047
	GP	12	4,75 [-3,23, 12,35]	12,28	9,85 [-1,15, 12,20]	- 14,60	23,90		
65 dB (S/R)	GC	8	16,10 [10,40, 21,02]	7,06	17,70 [14,10, 19,05]	3,20	24,20	0,089	1,055
	GP	12	8,65 [3,12, 13,96]	10,16	11,30 [2,30, 14,30]	-6,00	24,00		

Teste t de Student para amostras independentes.

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito.

Os resultados da Tabela 9 demonstram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação às respostas das DPOAE para todas as intensidades na frequência de 2000 Hz. Sendo assim, na frequência de 2000 Hz, indivíduos com e sem doença de *Parkinson* apresentaram curvas de crescimento semelhantes. A Figura 15 representa a média de amplitude da curva de crescimento entre os grupos, com maiores níveis para o grupo controle.

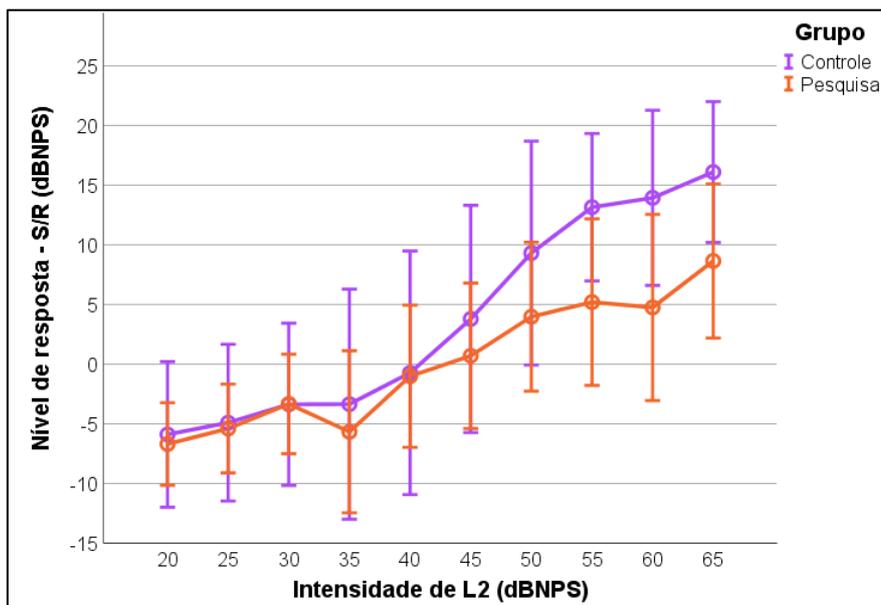


Figura 15- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 2000 Hz para os grupos controle e pesquisa

O Anexo 11 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 3000 Hz. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade.

A Tabela 10 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão das respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 3000 Hz. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student (paramétrico) ou o teste U de Mann-Whitney (não-paramétrico), de acordo com o critérios citados anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992) ou r (Rosenthal, 1991).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 10 nota-se que, as médias e as medianas observadas no grupo pesquisa são maiores que no grupo controle, exceto para o estímulo de 30 dB NPS. Com relação ao Tamanho do Efeito pode-se observar através do coeficiente *r* que se classifica como médio nas intensidades de 20, 30, 60 e 65 dB NPS e grande em 25dB NPS.

Tabela 10- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 3000 Hz

Intensidade	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.	
20 dB (S/R)	GC	8	-6,78 [-9,64, -4,01]	4,93	-6,95 [-10,60, -2,00]	-	13,90	-1,20	0,181 ^b	0,311 ^f
	GP	12	-12,00 [-18,25, -7,49]	8,40	-10,20 [-15,80, -7,00]	-	33,40	-3,60		
25 dB (S/R)	GC	8	-6,39 [-9,66, -3,21]	6,15	-6,25 [-11,40, -3,05]	-	14,10	4,20	0,269 ^a	0,602 ^d
	GP	12	-10,09 [-14,73, -5,26]	7,65	-9,50 [-11,19, -8,60]	-	25,30	5,80		
30 dB (S/R)	GC	8	-6,68 [-12,09, -0,40]	10,27	-10,20 [-14,34, 5,24]	-	18,30	14,80	0,596 ^a	0,206 ^d
	GP	12	-4,56 [-7,07, -2,06]	4,35	-4,65 [-7,75, -1,20]	-	10,90	2,80		
35 dB (S/R)	GC	8	-2,09 [-7,84, 3,88]	11,27	-6,10 [-9,75, 4,95]	-	13,30	18,40	0,359 ^a	0,330 ^d
	GP	12	-5,81 [-9,72, -1,90]	6,46	-5,35 [-9,20, -1,90]	-	16,70	7,80		
40 dB (S/R)	GC	8	0,30 [-7,46, 7,66]	13,57	-2,25 [-8,55, 7,50]	-	18,70	19,00	0,527 ^a	0,224 ^d
	GP	12	-2,74 [-6,66, 2,47]	7,56	-3,55 [-8,00, -1,40]	-	10,90	15,40		
45 dB (S/R)	GC	8	-3,30 [-11,54, 5,97]	13,28	-7,65 [-9,85, 5,20]	-	19,60	17,80	0,639 ^b	0,112 ^f
	GP	12	-8,08 [-13,31, -1,61]	9,99	-8,35 [-16,10, -3,10]	-	19,60	15,90		
50 dB (S/R)	GC	8	-2,10 [-9,51, 5,09]	14,39	-7,95 [-13,20, 7,50]	-	17,30	18,70	0,767 ^a	0,116 ^d
	GP	12	-3,78 [-10,39, 3,04]	10,53	-4,60 [-12,00, 6,10]	-	20,40	16,60		

continua

conclusão

Tabela 10- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 3000 Hz

55 dB (S/R)	GC	8	-0,29 [-8,14, 7,83]	13,87	-8,15 [-12,00, 16,80]	- 15,70	20,80	0,852 ^a	0,077 ^d
	GP	12	-1,35 [-7,83, 5,91]	11,13	-2,35 [-9,05, 6,60]	- 17,80	22,00		
60 dB (S/R)	GC	8	1,70 [-5,23, 8,08]	13,37	1,90 [-9,10, 7,90]	- 14,20	19,10	0,474 ^a	0,306 ^d
	GP	12	-2,39 [-8,95, 4,73]	11,50	-4,65 [-10,60, 3,75]	- 19,50	18,70		
65 dB (S/R)	GC	8	5,10 [-1,46, 10,96]	12,05	6,85 [-1,00, 9,50]	- 14,50	19,90	0,440 ^a	0,362 ^d
	GP	12	0,73 [-6,24]	12,14	-2,80 [-9,20, 11,20]	- 17,80	21,00		

Teste t de Student para amostras independentes ^(a) e Teste U de Mann-Whitney ^(b).

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito.

Os resultados da Tabela 10 demonstram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação às respostas das DPOAE para todas as intensidades na frequência de 3000 Hz. Sendo assim, na frequência de 3000 Hz, indivíduos com e sem doença de *Parkinson* apresentaram curvas de crescimento semelhantes.

A Figura 16 representa a média de amplitude da curva de crescimento entre os grupos, em geral com respostas maiores para o grupo pesquisa, exceto na intensidade de 30 dB NPS.

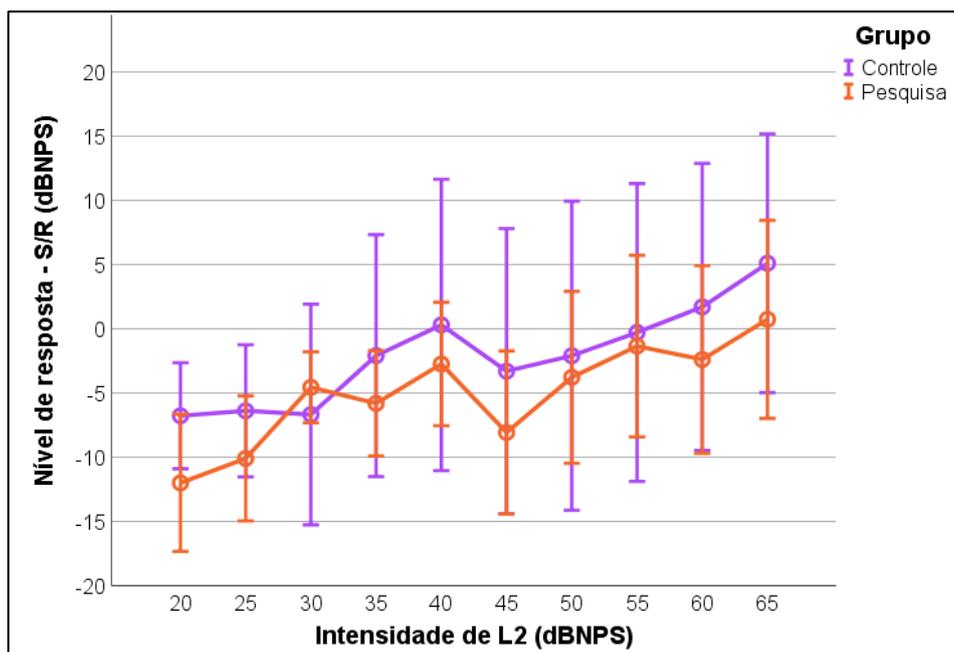


Figura 16- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 3000 Hz para os grupos controle e pesquisa

O Anexo 12 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 4000 Hz. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade

A Tabela 11 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão das respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 4000 Hz. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student (paramétrico), de acordo com os critérios citados anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 11 nota-se que, as médias e as medianas observadas no grupo pesquisa são maiores que no grupo controle até o estímulo de 40 dB NPS. Com relação ao Tamanho do Efeito pode-se observar através do coeficiente r que se classifica como médio nas intensidades de 25 e 65 dB NPS

Tabela 11- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 4000 Hz

Intensidade	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
20 dB (S/R)	GC	8	-3,06 [-10,72, 6,42]	11,30	-5,30 [014,30, 10,20]	- 15,30	16,70	0,222	0,480
	GP	12	-8,48 [-10,26, -6,89]	2,88	-8,35 [-10,10, -6,15]	- 15,00	-5,10		
25 dB (S/R)	GC	8	-0,41 [-8,59, 9,28]	12,40	-2,85 [-10,10, 12,20]	- 15,90	22,90	0,134	0,501
	GP	12	-6,63 [-9,70, -3,95]	5,03	-6,20 [-8,25, -2,20]	- 15,30	0,00		
30 dB (S/R)	GC	8	-2,61 [-10,80, 7,06]	12,48	-4,85 [-13,20, 11,50]	- 18,20	19,20	0,359	0,078
	GP	12	-6,59 [-9,79, -3,30]	6,42	-6,55 [-11,00, -2,80]	- 15,40	3,80		
35 dB (S/R)	GC	8	-1,76 [-8,97, 7,82]	11,28	-5,65 [-10,90, 9,60]	- 13,80	19,90	0,425	0,330
	GP	12	-5,48 [-11,50, -0,23]	9,05	-3,65 [-6,00, -2,20]	- 23,00	9,00		
40 dB (S/R)	GC	8	-2,72 [-10,29, 8,08]	11,44	-6,40 [-12,80, 9,80]	- 13,10	19,30	0,453	0,269
	GP	12	-5,80 [-9,48, -2,21]	6,54	-5,45 [-7,75, -2,05]	- 17,30	6,60		
45 dB (S/R)	GC	8	-3,49 [-13,13, 7,57]	13,57	-6,45 [-16,10, 10,00]	- 17,90	21,50	0,804	0,087
	GP	12	-2,31 [-6,54, 1,87]	7,44	-3,15 [-8,15, 3,00]	- 11,70	10,70		

continua

conclusão

Tabela 11- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação aos limiares (dB NPS) da curva de crescimento das DPOAE para a frequência de 4000 Hz

50 dB (S/R)	GC	8	-1,89 [-8,40, 6,96]	10,75	-5,95 [-9,80, 9,60]	- 11,90	19,40	0,874	0,068
	GP	12	-1,16 [-5,56, 3,43]	9,33	-2,85 [-6,15, 4,75]	- 14,70	16,30		
55 dB (S/R)	GC	8	-2,18 [-9,97, 6,55]	11,64	-2,05 [-9,60, 2,50]	- 18,80	19,70	0,961	0,023
	GP	12	-1,91 [-9,23, 5,58]	11,72	-3,60 [-7,11, 13,40]	- 18,10	16,60		
60 dB (S/R)	GC	8	-1,21 [-8,26, 7,84]	11,34	-2,75 [-9,89, 3,30]	- 14,40	21,60	0,715	0,165
	GP	12	0,66 [-6,01, 7,54]	10,83	-3,65 [-7,11, 13,40]	- 16,70	17,40		
65 dB (S/R)	GC	8	-3,46 [-8,51, 2,14]	9,86	-2,70 [-10,60, -1,10]	- 14,70	17,00	0,246	0,574
	GP	12	2,20 [-3,96, 8,73]	10,63	-2,15 [-6,50, 15,10]	- 11,40	18,10		

Teste t de Student para amostras independentes.

Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito.

Os resultados da Tabela 11 demonstram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação às respostas das DPOAE para todas as intensidades na frequência de 4000 Hz. Sendo assim, na frequência de 4000 Hz, indivíduos com e sem doença de *Parkinson* apresentaram curvas de crescimento semelhantes.

A Figura 17 representa a média de amplitude da curva de crescimento entre os grupos na frequência de 4kHz, com resultados visivelmente maiores no grupo pesquisa até a intensidade de 40 dB NPS.

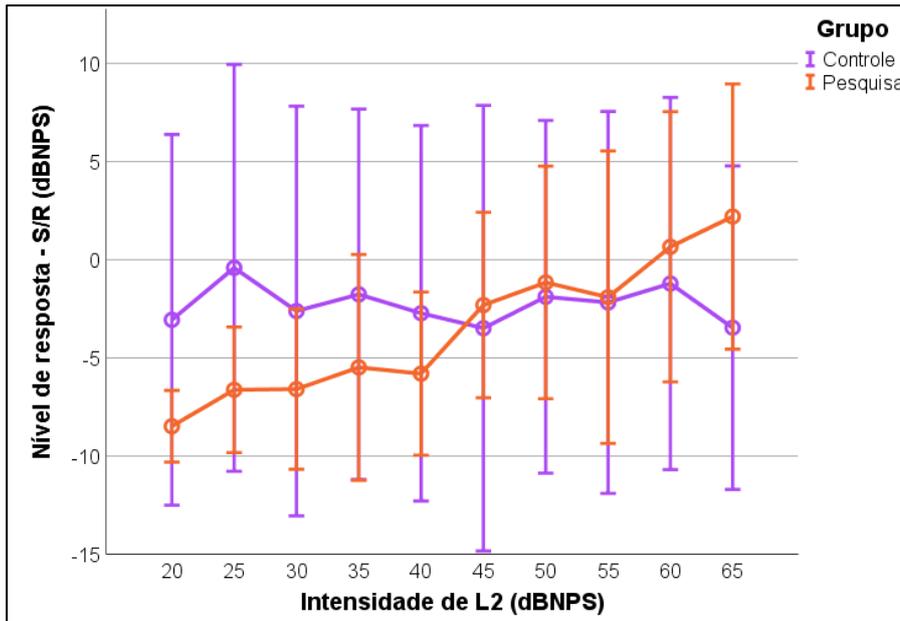


Figura 17- Curva de crescimento das DPOAE com L2 = 4000 Hz para os grupos controle e pesquisa

O Anexo 13 apresenta uma análise da distribuição dos dados referentes ao limiar de resposta e o slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a frequência. A intenção desta análise foi verificar se os dados obedecem ao pressuposto de normalidade, de modo a auxiliar na decisão da escolha do teste para comparação destas variáveis (teste paramétrico ou não-paramétrico). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o cumprimento do pressuposto de normalidade. Devido ao baixo número amostral no grupo controle ($n = 2$), não foi possível realizar análises para a frequência de 4000 Hz.

A Tabela 12 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão do limiar de resposta e slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a frequência. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student (paramétrico) ou o teste U de Mann-Whitney (não-paramétrico), de acordo com os critérios citados anteriormente. O tamanho do efeito da diferença entre os grupos foi medido por meio do cálculo do coeficiente d (Cohen, 1992) ou r (Rosenthal, 1991).

Nos resumos descritivos apresentados na Tabela 12 nota-se que, as médias e as medianas observadas no grupo pesquisa são maiores que no grupo controle nas três frequências pesquisadas. Com relação ao Tamanho do Efeito pode-se observar através do coeficiente d que se classifica como grande na frequência de 3kHz. Já a frequência de 4kHz não apresentou valores de angulação calculáveis devido a ausência de curva estimada pelo aparelho.

Tabela 12- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar de resposta e slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo a frequência

Intensidade	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	p	T.E.
1000 Hz - Limiar	GC	6	44,18 [36,12, 51,93]	12,67	46,80 [38,25, 51,20]	24,90	59,00	0,627 ^a	0,286 ^d
	GP	5	47,80 [41,36, 54,52]	10,81	46,50 [44,00, 50,40]	34,20	63,90		
1000 Hz - Slope	GC	6	0,32 [0,18, 0,52]	0,26	0,23 [0,17, 0,32]	0,12	0,82	> 0,999 ^b	0,000 ^f
	GP	4	0,37 [0,09, 0,60]	0,28	0,40 [0,13, 0,60]	0,05	0,62		
2000 Hz - Limiar	GC	7	42,73 [34,41, 50,86]	13,03	45,30 [39,10, 50,20]	19,20	55,50	0,937 ^a	0,041 ^d
	GP	8	42,20 [35,20, 49,21]	12,41	41,50 [32,80, 50,10]	25,10	63,70		
2000 Hz - Slope	GC	7	0,84 [0,51, 1,20]	0,42	0,98 [0,41, 1,09]	0,35	1,47	0,598 ^a	0,390 ^d
	GP	7	1,01 [0,62, 1,41]	0,69	0,70 [0,45, 1,84]	0,37	2,02		
3000 Hz - Limiar	GC	5	45,56 [35,20, 55,32]	16,34	48,40 [34,60, 57,30]	23,80	63,70	0,509 ^a	0,395 ^d
	GP	5	52,02 [42,42, 61,22]	13,01	50,10 [49,10, 63,90]	32,70	64,30		

continua

conclusão

Tabela 12- Valores descritivos e análise comparativa dos grupos em relação ao limiar de resposta e slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo a frequência

3000 Hz - Slope	GC	6	0,46 [0,24, 0,72]	0,31	0,40 [0,20, 0,78]	0,06	0,98	0,240 ^a	1,823 ^d
	GP	6	1,02 [0,35, 1,92]	1,06	0,60 [0,27, 1,55]	0,17	2,93		

Teste t de Student para amostras independentes (^a) e Teste U de Mann-Whitney (^b).
 Legenda: DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; T.E.: Tamanho do efeito.

Os resultados da Tabela 12 demonstram que, para todas as frequências entre 1000 e 3000 Hz, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao limiar da resposta e slope da curva de crescimento das DPOAE. Sendo assim, indivíduos com e sem doença de *Parkinson* foram semelhantes quanto ao limiar de resposta e slope das curvas de crescimento das DPOAE.

A Figura 18 representa a média do limiar das EOAPD entre os grupos, com amplitudes maiores no grupo pesquisa nas frequências de 1 e 3kHz.

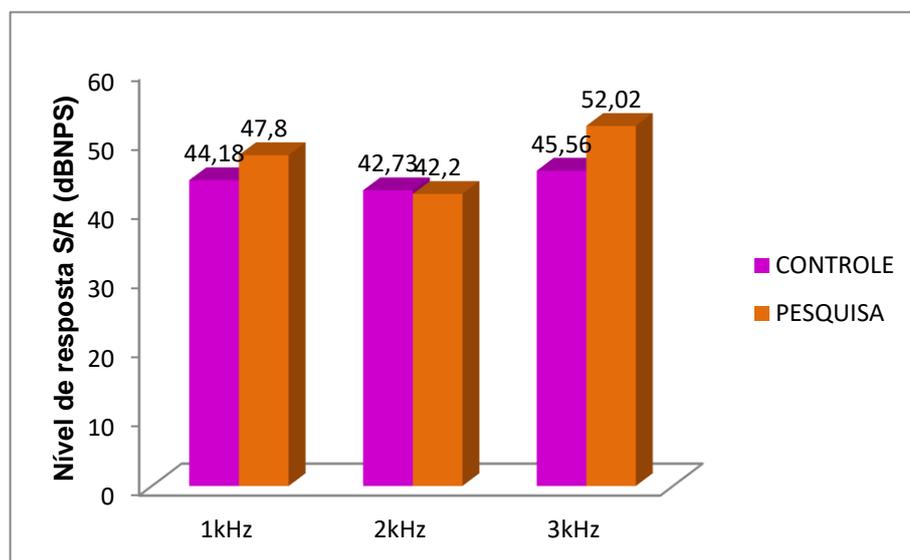


Figura 18- Média do limiar das EOAPD entre os grupos controle e pesquisa

8.DISSCUSSÃO

Cada vez mais a ciência moderna investe recursos para o estabelecimento do diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas, como a DP, através de biomarcadores com o objetivo de evitar danos irreversíveis às funções e de melhorar o prognóstico do indivíduo. Embora até o momento nenhum estudo tenha determinado o potencial dos marcadores auditivos na fase prodrômica da DP (De Groote et al., 2020), a avaliação auditiva periférica pode ser contemplada nesta investigação, visto que se caracteriza por procedimentos não invasivos, confiáveis e passíveis de adoção na prática clínica (Postuma & Berg, 2016). A investigação se faz necessária visto que fornece informações importantes a respeito da compreensão da fala, principalmente em situações adversas como em ambientes ruidosos, queixa comum da população idosa na qual encontra-se a maior prevalência da DP (Le Prell, 2013; Valiente 2014).

A hipótese apresentada nesse estudo diz respeito a uma maior ocorrência de prejuízos ao sistema auditivo em indivíduos com DP e suas implicações no componente sensorial da via auditiva, ou seja, de comprometimento coclear em sua fase clínica, embasada por estudos prévios que relataram a presença de alterações auditivas e susceptibilidade do sistema eferente à modulação dopaminérgica na DP (Vitale et al., 2012; Pisani et al., 2015; Groote et al., 2020). Até onde se sabe, este foi o primeiro estudo com o objetivo de investigar a função auditiva através da determinação do limiar de surgimento das EOAPD com nível de L2 a partir da intensidade de 20dB NPS, visando determinar o comportamento de não linearidade compressiva nestes indivíduos, assim como a investigação dos limiares tonais nas frequências ultra altas até 20kHz.

Por tratar-se de uma amostra de conveniência em idosos, em cada dia de

coleta eram analisados os pacientes e seus pares controles, o que limitava o tempo de agendamentos encadeados. Ademais, frente às orientações governamentais, optou-se pela descontinuidade da coleta devido ao quadro pandêmico de COVID-19. Desse modo, a amostra dos grupos ficou menor que a desejada.

8.1 Audiometria tonal convencional e estendida

A análise da estatística descritiva da avaliação da sensibilidade auditiva demonstrou presença de limiares mais elevados no grupo com DP em comparação com o grupo de indivíduos aparentemente saudáveis nas frequências baixas e altas, sendo este padrão estatisticamente significativo somente para a frequência de 3kHz ($p \leq 0,05$). Em pesquisa recente, Shetty et al. (2019) encontraram resultados semelhantes ao analisar os limiares audiométricos convencionais de 50 pacientes com DP em comparação ao grupo controle, com PA significativamente maior no grupo pesquisa não somente nas altas frequências, mas também nas baixas-médias, ainda que na ausência de queixas auditivas.

Em contrapartida, estudos como de Yilmáz et al. (2009), apresentaram limiares audiométricos convencionais de pacientes com DP significativamente maiores nas frequências altas de 4 e 8kHz, mas não em limiares de audição de 250 Hz-2kHz. Em 2012, Vitale e colaboradores ao analisar a audição de 106 sujeitos com DP através da audiometria convencional também encontraram resultados semelhantes nas frequências mais altas relacionadas à idade em comparação com os controles saudáveis, mesmo na ausência de queixas relacionadas à audição. Em um estudo recente, Scarpa et al. (2020) também relataram limiares auditivos mais elevados de 4 a 8kHz em pacientes com DP

com duração média da doença de 4,8 anos em comparação com o GC. No entanto, os autores sugeriram que os limiares auditivos aumentados na faixa de alta frequência podem não ser uma característica distinta da DP, pois pacientes com atrofia de múltiplos sistemas também demonstraram padrão audiométrico descendente semelhante.

Ressalta-se ainda que a literatura aponta a presença de demais estudos sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com e sem DP (Castillo et al., 2018; De Keyser et al., 2019).

Os achados desta pesquisa suportam a hipótese de maiores elevações na audiometria tonal convencional no grupo DP em relação à população saudável, independente da faixa de frequência de teste, compatíveis com PANS periférica (Pisani et al., 2015; Di Mauro et al., 2017; Scarpa et al., 2020).

A configuração audiométrica encontrou correlação na literatura para deficiência auditiva descendente relacionada à idade, com piora dos limiares em direção às frequências altas (Lopes et al., 2018; De Keyser et al., 2019; De Groot et al., 2020).

O tamanho de efeito desta amostra segundo o Coeficiente d (Cohen, 1992) foi considerado grande ($>0,8$) nas frequências de 2kHz, 3kHz, 4kHz e 8kHz, o que pode ser justificado pelo tamanho reduzido da amostra.

A média de idade encontrada nos indivíduos com DP foi de 66 anos, corroborada por estimativas de estudos prévios (Kalia, 2015; Ayala et al., 2017) ressaltando que os resultados encontrados sugerem padrão de aumento dos limiares auditivos semelhante à presbiacusia. Assim como a DP, o mecanismo etiológico da presbiacusia é multifatorial na medida que a trajetória da saúde

auditiva em cada indivíduo envolve interações genéticas (nas quais incluem-se os relacionados ao estresse oxidativo) e ambientais neste sistema (Pronk et al., 2013; Kalia, 2015; Davis et al., 2016), o que dificulta o completo estabelecimento de distinção das manifestações, visto que o processo de envelhecimento do sistema auditivo pode funcionar como a base do mecanismo fisiopatológico destas alterações entre os doentes. Somado a isso, a presença de outras comorbidades sensoriais e condições de saúde crônicas aumentam com o avanço da idade e presume-se que a soma desses problemas acarreta maiores consequências do que um isoladamente frente aos sistemas.

Os achados acima sugerem que a perda auditiva na DP é, pelo menos parcialmente, independente da presbiacusia (Jafari et al., 2020).

Com relação aos limiares da audiometria tonal estendida foram encontrados maiores limiares no GP nas frequências de 9 a 12kHz em comparação com o GC, sem diferença estatisticamente significativa. O mesmo padrão não pode ser observado acima da frequência de 14kHz devido as respostas para ambos os grupos se apresentarem comumente ausentes, de difícil detecção, em consequência da elevada faixa etária da população da amostra.

Há muito se sabe que danos a níveis histológicos são visíveis em diferentes estruturas da orelha interna e corroboram o fato da região das altas frequências ser a mais sensível e afetada precocemente (Fischer et al., 2019). Até o momento, não foram encontrados estudos que comportem a análise das frequências estendidas (9-20kHz) na população com DP, avaliação geralmente utilizada no monitoramento à exposições ototóxicas e níveis de pressão sonora elevados. Desse modo, a inclusão da análise das frequências ultra altas,

justifica-se pelo fato de que em muitas doenças, o início do acometimento do sistema auditivo periférico ocorre inicialmente na porção basal da cóclea e, com seu agravamento, leva a alterações na região dos sons médios e graves, ainda que um padrão de normalidade para a idade nestas frequências não seja estabelecido no meio científico (Le Prell, 2013; Aziz et al., 2020).

Ademais, evidências epidemiológicas demonstram uma associação entre presbiacusia e declínio cognitivo em idosos (Lin et al., 2011; Lin & Albert, 2014), portanto, a avaliação auditiva pode ser útil não apenas na detecção da perda auditiva, mas também na identificação precoce do comprometimento das funções cognitivas altas (Castiglione et al., 2019).

8.2 Pesquisa do Limiar do Reflexo Acústico

A pesquisa do reflexo acústico faz parte da Imitanciometria comumente realizada na prática clínica. Neste estudo, optou-se pela análise do limiar do reflexo acústico, ou seja, a menor intensidade capaz de provocar uma mudança mensurável de admitância, para identificação de possíveis manifestações que suportem a hipótese de maior comprometimento sensorial na população com DP. Os reflexos acústicos ipsilaterais não apresentaram diferença significativa entre os grupos pesquisa e controle. Foi possível verificar diferença significativa (no nível $\leq 0,05$) apenas no reflexo acústico contralateral na frequência de 1000 Hz ao comparar os dois grupos.

As alterações nos limiares do RA em pacientes com DP podem indicar possíveis acometimentos na integridade do arco reflexo em sua via aferente, incluindo a orelha média e interna (receptores sensoriais), tronco encefálico –

núcleos cocleares e COS- e da via eferente por meio do nervo facial (Carvalho, 2001; Oxenham & Bacon, 2003).

Os dados mostraram que mesmo com a diminuição da sensibilidade auditiva (limiões auditivos $\geq 20\text{dB NA}$), os limiões dos RA apresentaram-se presentes e diminuídos, de forma mais frequente no GP em todas as frequências pesquisadas, caracterizando a presença do fenômeno de Recrutamento Objetivo de Metz.

Em um estudo com 27 pacientes, Murofushi et al. (1992) encontrou RAs significativamente menores em pacientes com DP em comparação com o GC, embora com valores normais. Ainda, entre os pacientes com e sem uso de medicação para reposição dopaminérgica (Levodopa), não houve diferença significativa em nenhum parâmetro do reflexo. Kofler et al., (2001) também encontraram anormalidades referentes ao reflexo acústico em indivíduos com DP e outras doenças parkinsonianas, embora sem significância estatística.

Não foram encontrados demais estudos que analisaram especificamente os limiões de reflexos acústicos na DP, o que sugere ação limitada deste teste para determinação biomarcadora da DP, porém importante como fator combinado na investigação da audição periférica e comportamento coclear.

Nas perdas auditivas neurosensoriais de origem neural espera-se que o aumento dos limiões auditivos tonais seja responsável pela extinção ou aumento dos limiões do reflexo acústico, pois, é sabido que para sons de forte intensidade, há redução do comportamento ativo das CCEs, visto que tal intensidade provoca a despolarização necessária das CClIs através da oscilação da membrana basilar, sem que seja necessária a atuação ativa das CCEs. Porém, os dados apresentados neste trabalho evidenciam a presença do

Recrutamento Auditivo de Metz, no qual há uma recuperação anormal e elevada da sensação auditiva conforme a intensidade do estímulo é aumentada, dado encontrado principalmente em pacientes com alterações sensoriais (cocleares) da audição.

8.3 Emissões otoacústicas- Produto de Distorção

As EOAs correspondem a sons de baixo nível gerados por processos cocleares ativos e não lineares. A combinação da investigação da audiometria tonal estendida de alta frequência e a pesquisa das EOAPD permite avaliar a função periférica pré-neural como bem como avaliação da base coclear (Gayla et al., 2012; Abdala et al., 2018). As EOAPD são geralmente evocadas com estímulo inferior às EOAT e oferecem uma faixa de frequência mais ampla de pesquisa.

Assim como os limiares tonais, espera-se que as repostas das EOAs sejam alteradas nas frequências mais altas em função do aumento da idade (Keppler et al , 2010; De Groote et al, 2020), com a capacidade de predizer o limiar de compressão das EOAPD independente do comprometimento do limiar audiométrico, ou seja, quanto maior a idade do sujeito, mais elevado é o limiar de compressão das EOAPD, devido a uma diminuição no número de CCEs e/ou uma redução do potencial endococlear, que podem contribuir para este resultado (Ortmann & Abdala, 2016).

Com relação à dinâmica coclear, os resultados demonstraram menor amplitude das EOAPD, nas frequências de 1 a 3kHz quando comparado ao grupo controle, com significância estatística na frequência de 2kHz ($p \leq 0,05$). O

tamanho do efeito nessa mesma frequência foi classificado Grande segundo o coeficiente de d de Cohen (1992). Nas frequências mais altas não podem ser observadas efeito semelhante, devido a maior variabilidade de respostas nessa faixa de frequência em indivíduos idosos.

A literatura sugere maior comprometimento a nível coclear com significância estatística, principalmente nas frequências mais altas em indivíduos com DP (Pisani et al., 2015; Di Mauro et al., 2017). Dois estudos concluíram que a reposição dopaminérgica até certo nível interferiu na amplitude das respostas cocleares em indivíduos com a DP (Pisani et al., 2015; Lopes et al., 2019). Em contrapartida, os dados de Lopes et al. (2018) não encontraram diferenças estatísticas entre os grupos, assim como De Keyser et al. (2019) não as encontrou ao comparar as amplitudes das EOAPD e EOAT.

A cóclea saudável comporta-se de maneira não linear ao amplificar os sons, ou seja, a depender da intensidade do estímulo aferente existe uma amplificação em diferentes proporções, o que caracteriza a compressão coclear (Robles et al., 1991; Barbosa et al., 2014) passível de ser analisada através da captação da curva de crescimento das EOAPD e seu grau de inclinação. No presente estudo, foi observado maior limiar de surgimento das EOAPD (1-3kHz) e Slope com maior grau de inclinação no grupo pesquisa, sugestivo de menor atividade de não linearidade compressiva da cóclea, mecanismo essencial para inteligibilidade de fala. Tal padrão pode ser explicado devido a menor quantidade de CCEs em indivíduos idosos, o que pode levar ao enfraquecimento deste mecanismo de não linearidade (Abdala & Dhar, 2012). Na frequência de 4kHz o limiar de surgimento das EOAPD não pode ser observado em nenhuma

intensidade pesquisada no intervalo de (20-65dB NPPS), fato relacionado à faixa etária da população estudada.

As EOAs também podem ser úteis para examinar a integridade das diferentes vias auditivas aplicando estimulação acústica contralateral (EAC). A supressão das EOA pode ser encontrada em indivíduos com audição normal, na qual as amplitudes de resposta EOA diminuem durante a presença de estimulação contralateral, devido à ativação do sistema olivococlear medial (MOC) -sistema eferente, que por sua vez tem um efeito inibitório eferente na motilidade do CCE. Esse mecanismo valida a contribuição periférica do processamento auditivo dos sons. Di Mauro et al. (2017) encontrou EOAT com anormalidades no efeito de supressão devido ao aumento de amplitudes de resposta durante estimulação contralateral em pacientes com DP. Tal resultado indica o envolvimento das diferentes vias auditivas na patologia da DP e sua relação com a modulação dopaminérgica dessas vias, ainda em constante estudo.

Sisto et al. (2020) em estudo atual, relacionaram a lateralidade dos sintomas motores ao comprometimento auditivo sensorial. Tanto os limiares tonais resultantes da audiometria quanto as EOAPD apresentaram pior resposta nos pacientes com DP e, principalmente, a assimetria das alterações auditivas revelou concordância com o lado mais afetado da sintomatologia motora, em estudo inédito relacionado à lateralização dos sintomas. De Groote et al., (2021) ao analisar a função coclear e do sistema olivococlear (Efeito de Supressão) através da audiometria tonal convencional e uso das EOA em suas modalidades de Produto de Distorção, e por Transiente demonstraram interação significativa entre os grupos e as frequências pesquisadas. Houve diminuição das EOA nas

baixas frequências e aumento da amplitude nas altas em pacientes do grupo pesquisa. Não foram observadas diferenças estatísticas em relação ao efeito de supressão a posologia medicamentosa de Levodopa.

Desse modo, a hipótese de comprometimento sensorial foi corroborada pelo presente estudo tanto pela maior presença de alterações das emissões otoacústicas no grupo com a DP, evidenciando prejuízo da micromotilidade das CCEs, demonstrando que as alterações encontradas em consequência do envelhecimento parecem ser potencializadas pela DP, quanto pela eliciação precoce do reflexo do estapédio.

8.4. Doença de *Parkinson* e comprometimentos auditivos

Sabe-se que o estresse oxidativo ocasionado por espécies reativas de oxigênio e a disfunção mitocondrial associada a este quadro, desempenham um papel proeminente em doenças relacionadas à idade e distúrbios neurodegenerativos, como a presbiacusia e DP, devido à vulnerabilidade mitocondrial aos efeitos cumulativos de predisposições genéticas e riscos ambientais (Lee, 2013; Jafari et al., 2020).

O mecanismo de ação para as alterações auditivas na DP permanece não totalmente esclarecido, assim como a combinação dos neurotransmissores envolvidos neste processo. Estudos prévios amplamente discutidos na revisão deste trabalho evidenciam um consenso quanto à possível etiologia causal relacionada às alterações decorrentes da depleção dopaminérgica e acúmulos danosos resultantes da alteração da α -sinucleína no sistema auditivo, porém são necessárias maiores explanações a respeito de sua influência nas porções

periféricas e centrais do sistema auditivo (Vitale et al., 2012; Uluyol et al., 2016; Folmer et al., 2017; Lopes et al., 2018).

As sinucleínas são proteínas sinápticas amplamente expressas no SNC. Extensos estudos apontam para a contribuição das mutações de um de seus tipos, a α -sinucleína, para o início precoce da DP (Vitale et al., 2012; Jafari et al., 2020). Ademais, evidências experimentais demonstram a expressão de todos os tipos de sinucleínas (α -, β - e γ -sinucleína) dentro da cóclea e estria vascular, assim como perda auditiva de início precoce (Lendvai et al., 2011; Maison et al., 2012; Jafari et al., 2020).

Outro fator comumente hipotetizado como elo entre a perda auditiva e a DP refere-se ao sistema de neuromodulação do sistema auditivo. As células ciliadas cocleares sofrem influência eferente do sistema olivococlear, mecanismo importante na prevenção da deficiência auditiva induzida por ruído e relacionada à idade, e com contribuições periféricas ao PAC. O sistema auditivo eferente origina-se no tronco encefálico e envolve duas vias principais: o sistema olivococlear lateral (SOCL) e o olivococlear medial (SOCM). O primeiro exerce influência nas CCI e estão sujeitos a modulação predominantemente dopaminérgica com um circuito neuroprotetor durante a super estimulação de glutamato, enquanto o SOCM projeta-se principalmente para as CCEs e possui grande influência da acetilcolina. Apesar da aparente falta de terminais dopaminérgicos na região CCEs, Pisani et al., (2015) sugeriram que a dopamina possa exercer um efeito modulatório nas CCEs via sinapses do SOCL em conjunção ao SOCM. Além disso, a α -sinucleína também foi localizada no sistema SOCM colinérgico (Maison et al., 2012).

Algumas evidências experimentais da neuromodulação relacionada à PA foram realizadas por estudos prévios, os quais corroboram a possibilidade da associação entre a reposição dopaminérgica e a melhora da resposta do sistema auditivo, tanto em sua porção sensorial quanto neural (Pisani et al., 2015; Lopes et al., 2019) e um possível papel neuroprotetor da dopamina contra a excitotoxicidade do glutamato nas CCEs (Lendvai et al., 2011; Maison et al., 2012).

Sabe-se que o início da perda auditiva relacionada à idade possui caráter gradual e sutil, com manifestações de dificuldade de compreensão da fala principalmente em situações adversas como ambientes ruidosos. As consequências da perda auditiva relacionada à idade estão relatadas com mais frequência na literatura científica atual, comumente associada ao declínio cognitivo e risco para demência, embora ainda sem mecanismo totalmente esclarecido. Configura-se como uma questão de saúde pública visto que está associada a vários problemas de saúde que não só o declínio cognitivo acelerado, como depressão, isolamento social, quedas, perda da autonomia, hospitalizações e mortalidade precoce, portanto, sua avaliação rotineira em indivíduos com doenças neurodegenerativas encontradas no envelhecimento demonstra-se promissor para o aprimoramento de biomarcadores clínicos não invasivos e para melhora da qualidade de vida destes indivíduos. (Davis 2016; Belkhiria et al., 2019).

9 CONSIDERAÇÕES SOBRE A PANDEMIA E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A coleta de dados desta pesquisa foi realizada ao final de 2019 e início do ano de 2020, ano em que a pandemia do Coronavírus-19 (COVID-19) se

configurou como o maior problema de saúde mundial, com impactos em nossa sociedade até os dias de hoje devido à capacidade de mutação viral e o prazo de conclusão do plano de vacinação em massa da população brasileira.

A COVID-19 é uma doença respiratória infecciosa causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus 2- SARS-Cov-2, patógeno respiratório altamente contagioso. Pode manifestar-se em problemas de saúde heterogêneos em grau de severidade e sistema acometido, muitos ainda em fase de identificação. Embora a maioria dos indivíduos infectados apresentem sintomas leves, majoritariamente respiratórios, alguns podem apresentar sintomas neurológicos e manifestações nervosas periféricas ainda sob investigação da comunidade científica (Chirakkal et al., 2021; Andalib et al., 2021).

Alguns fatores foram relatados na literatura como determinantes na gravidade e progressão da doença: idade, sexo e presença de comorbidades crônicas (Wu et al., 2020). Nesse sentido, evidências sugerem que o envelhecimento se torna um fator de risco proeminente para manifestações mais severas da COVID-19, vide a desregulação da função imunológica (imunosenesescência), inflamação relacionada ao aumento da idade e aumento do risco de imunopatologia (Wiersinga et al., 2020; Chen et al., 2021). Estimativas de países em que a COVID-19 se manifestou amplamente como a China e a Itália, relatam que proporção de casos fatais aumenta de 3,5 a 12,8% em indivíduos entre 60-70 anos, dados semelhantes foram documentados na França e Estados Unidos da América. No Brasil, estima-se que mais da metade (86 milhões) dos brasileiros adultos apresentem pelo menos um fator de risco para

COVID-19 grave principalmente entre adultos acima de 60 anos de idade (Rezende et al., 2020).

Sabe-se que doenças não transmissíveis como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer, diabetes entre outras são responsáveis pela maioria de mortes em todo o mundo (GBD, 2017) e, portanto, desempenham um papel no agravamento do impacto da pandemia pelo COVID-19.

Com relação à DP, pesquisas estão sendo desenvolvidas em paralelo para melhor compreensão do impacto da doença nesta população, ainda sem completo esclarecimento e sugerem um possível papel das infecções virais no processo de neurodegeneração (Cilia et al., 2020).

Estudos recentes encontraram piora significativa dos sintomas motores e não motores em indivíduos com COVID-19, exigindo ajuste da terapia em 1/3 dos casos (Antonini et al, 2020). A deterioração clínica foi explicada por mecanismos relacionados à própria infecção viral e à interação da farmacocinética prejudicada pela terapia dopaminérgica. Até então, problemas urinários e fadiga foram os problemas não motores mais proeminentes encontrados, porém já foram relatados impactos no sistema auditivo como a presença de zumbido e surdez súbita (Cilia et al., 2020; Koumpa et al., 2020; Chirakkal et al., 2021; Andalib et al., 2021). Outras descobertas sugerem que o surto de COVID-19 pode afetar indiretamente os indivíduos e seus cuidadores com aumento da ansiedade e distúrbios da cognição (Palermo et al., 2020).

Em contrapartida existem outras hipóteses com relação ao impacto da COVID-19 na população com DP ainda sob investigação, como a da hipótese neuroprotetora da α -sinucleína que pode desempenhar um importante papel nas

respostas de defesa imunológica, inibindo a neuroinvasão viral do SNP para o SNC (Ait Wahmane et al., 2020).

Neste cenário países implementaram a combinação de diferentes intervenções para um melhor controle da pandemia (Imai et al., 2020; Rezende et al., 2020). Medidas de isolamento social foram preconizadas a fim de minimizar a ocorrência de contágio, superlotação do sistema de saúde e mortes, principalmente entre os indivíduos acima de 60 anos e portadores de comorbidades clínicas- maiores portadores de risco para o desenvolvimento da doença.

Diante a crise sanitária, impacto crescente no sistema de saúde e desconhecimento das consequências em sua totalidade da infecção pela COVID-19, os atendimentos presenciais de coleta de dados e avaliação aos indivíduos com DP e seus pares foram suspensos em Março/2020, mediante orientações governamentais e das instâncias acadêmicas e universitárias da Faculdade de Medicina da USP, em referência às orientações do Ministério da Saúde e da OMS, que declarou a doença como pandemia neste mesmo período. Em conjunto com a Orientação da pesquisa, optou-se pela realização de uma Revisão Sistemática da Literatura relacionada ao tema do impacto do sistema auditivo periférico na DP e a manutenção dos dados já coletados antes do pico pandêmico para a realização de um estudo preliminar, ainda que o número de sujeitos fosse escasso. Consideraram-se viáveis as variáveis coletadas e os resultados obtidos.

Sabe-se que o número amostral é crucial nas publicações científicas, e ainda com diversas limitações ao tratar-se de populações portadoras de doenças

neurodegenerativas. Desse modo, é possível que estes fatores externos tenham interferido nas comparações com as medidas das EOAPD, ATL e limiar do RA.

Outro fator limitante está relacionado à ausência do prontuário médico para acesso ao início da DP e tratamento farmacológico, portanto autorreferidos. Além disso, estudos transversais fornecem informações ao quadro atual do paciente investigado, e não quanto às interferências causais que podem contribuir para o agravamento do paciente ao longo das manifestações, o que não nos permite identificar se o surgimento da perda auditiva aconteceu de modo anterior ou não a DP, visto que seu surgimento pode preceder em anos os comprometimentos motores, com degradação sutil aos sistemas sensoriais.

Em contrapartida, buscou-se a comparação dos resultados obtidos com DP com seus pares em faixa etária, o que pode contribuir para diminuição dos vieses.

10.CONCLUSÕES

10.1 Estudo I- Revisão sistemática

Os presentes achados dessa revisão demonstram que pacientes com DP podem manifestar alterações auditivas de origem coclear. A PANS parece ser mais prevalente na DP em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, variações nas amplitudes das EOAs na DP sugerem interferências dopaminérgicas a nível coclear.

10.2 Estudo II

Embora geralmente sem significância estatística, os dados coletados sugerem maior comprometimento coclear em pacientes com DP. De forma mais

evidente, pior função coclear em indivíduos com a DP nas frequências mais altas e limiars audiométricos convencionais e estendidos aumentados com relação ao grupo controle. Tal achado é compatível com a hipótese danosa da interferência da depleção dopaminérgica no sistema auditivo periférico a nível coclear.

11 PERSPECTIVAS FUTURAS

Embora a PA na população com DP seja geralmente subnotificada, pesquisas adicionais são necessárias para abordar o efeito da progressão da doença no sistema auditivo e susceptibilidade coclear à neuromodulação dopaminérgica. O fato de sua investigação ser passível de realização com procedimentos não invasivos e de custo reduzido, corrobora que tais procedimentos devem ser preconizados na pesquisa e na clínica para melhoras na qualidade de vida do paciente e maiores esclarecimentos dos pródromos da DP.

Outra ressalva refere-se ao tamanho da amostra do estudo preliminar realizado nesta pesquisa, limitado devido ao quadro pandêmico. Não obstante a seleção do paradigma selecionado para a investigação da função coclear nessa população seja de caráter inovador até o presente momento, o tamanho de efeito grande encontrado em várias e a base na literatura científica de resultados significantes nessa população encorajam pesquisas futuras replicadas com amostras maiores.

12 ANEXOS

Anexo 1-Supplementary material 1

Tabela a- Levels of evidence (adapted-ASHA, 2007)

Level description	
Ia	Well-designed meta-analysis of more than one randomized clinical trial
Ib	Well-designed randomized controlled study
IIa	Well-designed controlled study without randomization
IIb	Well-designed quasiexperimental study
III	Well-designed nonexperimental studies, i.e., correlational and case studies
IV	Expert committee report, consensus conference, clinical experience of respected authorities

Anexo 2- Supplementary material 2

Tabela b- Characterization of the results

Evaluation method	Total number of subjects	Number of articles	% threshold increase/amplitude decrease	% of statistical significance
PTA	n = 1005	16	100%	37.5%
OAEs	n = 301	5	100%	40%

Anexo 3- Supplementary material 3

Tabela c- Percentage of evidence level (ASHA, 2007)

Level Description	%
IIb- Well-designed quasiexperimental study	18.75%
III- Well-designed nonexperimental studies, i.e., correlational and case studies	81.25%

Anexo 4- Aprovação do comitê de ética

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LIMIAR DA CURVA DE CRESCIMENTO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisador: Renata Mota Mamede Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01899818.1.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.005.037

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal visando dissertação de mestrado, desenvolvido no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Audição Humana, visa investigar a elevação nos limiares audiométricos para as frequências ultra-altas e nos limiares para respostas de emissões otoacústicas em 20 pessoas com Doença de Parkinson (DP) com idade acima de 40 anos, em comparação com 20 pessoas sem DP (controles normais) da mesma faixa etária. Em termos de métodos pacientes e controles serão submetidos a uma anamnese, inspeção do meato acústico, imitanciometria, audiometria tonal, emissões otoacústicas evocadas para obtenção dos desfechos antes referidos.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Caracterizar o perfil auditivo de pessoas com DP visando a analisar comparativamente aos limiares audiométricos de altas frequências, bem como os "limiares das emissões otoacústicas- produto de distorção" ou EOAPD, em indivíduos com e sem DP. Objetivos secundários: comparar o grupos experimental (DP) com o grupo controle de acordo com as seguintes variáveis: limiares audiométricos de altas frequências; diferenças entre limiares audiométricos de altas frequências; estimação dos limiares e das diferenças de limiares de EOAPD; estimação da curva de crescimento das EOAPD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informação do projeto o risco é mínimo pois "Os procedimentos a serem aplicados são

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Continuação do Parecer: 3.055.037

todos não invasivos, realizados por meio de apresentação de sinais sonoros em nível de intensidade moderada, sem levar desconforto ao participante do estudo?

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de boa qualidade, de desenho transversal, com objetivo de verificar alterações da distorção da percepção auditiva em pacientes com DP em comparação aos controles normais submetidos a audiometria tonal, imitanciometria e emissões otoacústicas evocadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE incluído e que se mostra adequado

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FE_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1129018.pdf	19/10/2018 15:57:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	19/10/2018 15:49:56	Renata Mota Mamede Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Mari.pdf	19/10/2018 15:49:30	Renata Mota Mamede Carvalho	Aceito
Outros	cadastro.pdf	19/10/2018 11:05:58	Renata Mota Mamede Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	19/10/2018 11:04:43	Renata Mota Mamede Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36
Bairro: FACAEBSU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3823-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

Página 12 de 13

Continuação do Parecer: 3.055.037

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2018

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Anexo 5- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Limiar da curva de crescimento das emissões otoacústicas na doença de Parkinson _____
(TCLE versão 1/19/10/2018)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE 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: Limiar da curva de crescimento das emissões otoacústicas na doença de Parkinson

PESQUISADOR: Renata Mota Mamede Carvalho
CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga (a) INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 4027-5
UNIDADE DO HCFMUSP: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

Rubrica do participante
Da pesquisa

1/5

Rubrica do pesquisador

Limiar da curva de crescimento das emissões otoacústicas na doença de Parkinson _____
(TCLE versão 1/19/10/2018)

4 – Apresentação:

Convidamos o(a) senhor(a) a participar de uma pesquisa científica. Pesquisa é um conjunto de procedimentos que procura criar ou aumentar o conhecimento sobre um assunto. Estas descobertas embora frequentemente não tragam benefícios diretos ao participante da pesquisa, podem no futuro ser úteis para muitas pessoas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios, para que possa fazer um julgamento consciente. Inicialmente explicaremos as razões da pesquisa. A seguir, forneceremos um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), documento que contém informações sobre a pesquisa, para que leia e discuta com familiares e ou outras pessoas de sua confiança. Uma vez compreendido o objetivo da pesquisa e havendo seu interesse em participar, será solicitada a sua rubrica em todas as páginas do TCLE e sua assinatura na última página. Uma via assinada deste termo deverá ser retida pelo senhor(a) ou por seu representante legal e uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável.

5A) Justificativa, objetivos e procedimentos:

O Sr (a Sra.) está convidado a participar de uma pesquisa sobre a audição. Para que uma pessoa tenha boa audição é necessário que ela seja capaz de perceber sons de muito baixa intensidade e capaz de perceber pequenas diferenças entre os diferentes sons. O sistema auditivo é dividido em orelha externa, média e interna, sendo estas estruturas as responsáveis por receber o som transformando este som em impulso nervoso, para que possa ser enviado ao cérebro que finalmente irá processar as informações contidas nos sons.

Queremos investigar a forma de seu sistema auditivo responder para sons de diferentes níveis de intensidade e a relação destas respostas com a função da sua orelha interna (cóclea). Para isso hoje vamos testar sua audição para sons que variam de 250 a 20000 Hz. Você vai ouvir esse som através de fones adaptados às suas orelhas e, terá que levantar a mão sempre que ouvir os sons. Eles parecem apitos curtos que ficam cada vez mais "baixinhos", por isso você tem que prestar atenção para ouvi-los. Vamos ainda verificar as respostas, tanto da sua orelha média como da sua orelha interna, a sons de diferentes frequências. Estas respostas são internas, para esses sons você não precisa levantar as mãos, porque o aparelho mede as respostas sozinho. Caso seja identificada qualquer alteração, o senhor(a) será notificado(a) e orientado(a) quanto à conduta necessária relacionada à alteração auditiva.

5B) Desconfortos, riscos e benefícios

Se aceitar participar deste estudo, o(a) senhor(a) será submetido(a) aos exames de audiometria tonal (para investigarmos como ouve sons de baixa intensidade), timpanometria e pesquisa de reflexos acústicos (para investigarmos como os sons estimulam a sua orelha média) e exame de emissões otoacústicas (para sabermos como a orelha interna/cóclea responde para sons de baixa intensidade).

Os sons que você vai ouvir durante os exames não são em volume alto, eles não incomodam. O único desconforto da avaliação é uma leve sensação de ouvido "tapado" durante o exame da sua

Rubrica do participante
Da pesquisa

2/5

Rubrica do pesquisador

orelha média (semelhante a uma situação de descida ou subida de serra em uma viagem). A duração total dos exames é de mais ou menos 60 minutos. Não há benefício direto para o(a) senhor(a). Estudos científicos baseiam-se na análise de grande número de amostras, sendo impossível estimar o benefício individual de cada paciente incluído no estudo. Pode ser que os resultados deste estudo tragam um benefício para uma parcela de pacientes no futuro. Estes resultados podem levar muitos anos para serem alcançados, por isso qualquer benefício proveniente desse estudo, caso haja, será apenas em longo prazo. Não há recomendações especiais antes ou após sua participação no estudo. .

5C) Forma de acompanhamento e assistência

EX:

O(A) senhor(a) será acompanhado pela equipe médica do hospital durante o estudo e após o término do mesmo.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pe pesquisa. O investigador principal é **Profa. Dra. Renata Mota Mamede Carvalho**, que pode s encontrado no **Centro de Docência e Pesquisa da FMUSP**, localizado à **Rua Cipotânea 51 Cidade Universitária São Paulo CEP: 04532000**, Telefone (11) 30918415, horário de atendimento 2a a feira, 8:00 às 17h. O investigador executante é **Mariana Soares Leme**, que pode ser encontrado r **Centro de Docência e Pesquisa da FMUSP**, localizado à **Rua Cipotânea 51 Cidade Universitar São Paulo CEP: 04532000**, Telefone (11) 30918415, horário de atendimento 4ª feira, 13:00 às 17:00. Outros investigadores envolvidos são **Dra. Seisse Gabriela G. Sanches**, que pode ser encontrad no **Centro de Docência e Pesquisa da FMUSP**, localizado à **Rua Cipotânea 51 Cidade Universitária São Paulo CEP: 04532000**, Telefone (11) 3091 8415, horário de atendimento di 8:00 às 17:00 horas.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 21º andar - sala 36- CEP: 01246-000, horário de atendimento: 8:00-17:00h; Tel: (11) 3893-4401/4407 E-mail: cep_fm@usp.br

5D) Liberdade de recusar-se e retirar-se do estudo

A escolha de entrar ou não nesse estudo é inteiramente sua. Caso o(a) senhor(a) se recuse a participar deste estudo, o(a) senhor(a) receberá o tratamento habitual, sem qualquer tipo de prejuízo ou represália. O(A) senhor(a) também tem o direito de retirar-se deste estudo a qualquer momento e, se isso acontecer, seu fonoaudiólogo continuará a tratá-lo(a) sem qualquer prejuízo ao tratamento ou represália.

5E) Manutenção do sigilo e privacidade

Os seus dados serão analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente sob qualquer circunstância.

Rubrica do participante
Da pesquisa

3/5

Rubrica do pesquisador

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **Limiar da curva de crescimento das emissões otoacústicas na doença de Parkinson.**

Eu discuti com **Profa. 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.

Data ____/____/____

Assinatura do paciente/representante

legal

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

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

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 participante
Da pesquisa

Rubrica do pesquisador

Anexo 6- Tabelas de suporte estatístico

Tabela d- Análise da distribuição dos dados referentes aos limiares auditivos na audiometria tonal convencional e de altas frequências de acordo com o grupo

Frequência (Hz)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
250	GC	0,676	0,001*
	GP	0,874	0,074
500	GC	0,834	0,065
	GP	0,971	0,917
1000	GC	0,810	0,037*
	GP	0,897	0,143
2000	GC	0,875	0,168
	GP	0,908	0,201
3000	GC	0,952	0,736
	GP	0,945	0,559
4000	GC	0,939	0,603
	GP	0,931	0,392
6000	GC	0,917	0,408
	GP	0,903	0,175
8000	GC	0,900	0,289
	GP	0,900	0,161
9000	GC	0,933	0,540
	GP	0,881	0,090
10000	GC	0,772	0,014*
	GP	0,910	0,215
11000	GC	0,787	0,021*
	GP	0,860	0,049*
12000	GC	0,848	0,092
	GP	0,915	0,250
14000	GC	0,688	0,002*
	GP	0,804	0,011*
16000	GC	0,692	0,002*
	GP	0,680	0,001*
18000	GC	0,601	< 0,001*
	GP	0,479	< 0,001*
20000	GC	0,601	< 0,001*
	GP	0,575	< 0,001*

Legenda: *: Valor estatisticamente significante no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 7- Tabelas de suporte estatístico

Tabela e- Análise da distribuição dos dados referentes aos limiares dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais de acordo com o grupo

Frequência (Hz)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
500 (Ipsi)	GC	0,882	0,199
	GP	0,895	0,139
1000 (Ipsi)	GC	0,938	0,592
	GP	0,904	0,180
2000 (Ipsi)	GC	0,931	0,521
	GP	0,925	0,333
4000 (Ipsi)	GC	0,905	0,322
	GP	0,880	0,087
500 (Contra)	GC	0,952	0,731
	GP	0,963	0,821
1000 (Contra)	GC	0,931	0,521
	GP	0,931	0,387
2000 (Contra)	GC	0,783	0,019*
	GP	0,954	0,700
4000 (Contra)	GC	0,670	0,001*
	GP	0,831	0,021

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 8- Tabelas de suporte estatístico

Tabela f- Análise da distribuição dos dados referentes à resposta das DPOAE convencionais de acordo com o grupo e a frequência

Frequência (Hz)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
1001	GC	0,905	0,321
	GP	0,970	0,916
1501	GC	0,801	0,029*
	GP	0,909	0,206
2002	GC	0,895	0,258
	GP	0,882	0,093
3003	GC	0,883	0,203
	GP	0,839	0,027*
4004	GC	0,929	0,505
	GP	0,890	0,118
6006	GC	0,917	0,409
	GP	0,935	0,433

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 9- Tabelas de suporte estatístico

Tabela g- Análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 1000 Hz

Intensidade (dB)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
20	GC	0,954	0,755
	GP	0,968	0,893
25	GC	0,931	0,528
	GP	0,931	0,395
30	GC	0,923	0,458
	GP	0,933	0,412
35	GC	0,966	0,867
	GP	0,925	0,335
40	GC	0,940	0,613
	GP	0,908	0,200
45	GC	0,970	0,901
	GP	0,985	0,996
50	GC	0,953	0,744
	GP	0,891	0,122
55	GC	0,908	0,337
	GP	0,884	0,098
60	GC	0,922	0,447
	GP	0,952	0,661
65	GC	0,928	0,494
	GP	0,908	0,201

Legenda: *: Valor estatisticamente significante no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 10- Tabelas de suporte estatístico

Tabela h- Análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 2000 Hz

Intensidade (dB)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
20	GC	0,917	0,408
	GP	0,955	0,710
25	GC	0,970	0,901
	GP	0,913	0,235
30	GC	0,933	0,547
	GP	0,910	0,210
35	GC	0,901	0,297
	GP	0,972	0,927
40	GC	0,883	0,199

continua

conclusão

Tabela h- Análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 2000 Hz

	GP	0,946	0,577
45	GC	0,916	0,398
	GP	0,944	0,557
50	GC	0,949	0,702
	GP	0,963	0,823
55	GC	0,921	0,438
	GP	0,911	0,218
60	GC	0,945	0,661
	GP	0,919	0,278
65	GC	0,926	0,482
	GP	0,928	0,362

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 11- Tabelas de suporte estatístico

Tabela i- Análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 3000 Hz

Intensidade (dB)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
20	GC	0,910	0,354
	GP	0,819	0,016*
25	GC	0,955	0,764
	GP	0,933	0,414
30	GC	0,882	0,196
	GP	0,961	0,795
35	GC	0,866	0,138
	GP	0,961	0,797
40	GC	0,930	0,516
	GP	0,862	0,052
45	GC	0,814	0,041*
	GP	0,898	0,149
50	GC	0,863	0,130
	GP	0,982	0,990
55	GC	0,834	0,065
	GP	0,971	0,922
60	GC	0,905	0,320
	GP	0,924	0,320
65	GC	0,950	0,713
	GP	0,955	0,709

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 12- Tabelas de suporte estatístico

Tabela j- Análise da distribuição dos dados referentes às respostas na curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a intensidade para a frequência de 4000 Hz

Intensidade (dB)	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
20	GC	0,906	0,330
	GP	0,929	0,371
25	GC	0,913	0,379
	GP	0,916	0,251
30	GC	0,938	0,591
	GP	0,943	0,538
35	GC	0,890	0,234
	GP	0,920	0,289
40	GC	0,841	0,078
	GP	0,933	0,413
45	GC	0,918	0,416
	GP	0,916	0,253
50	GC	0,813	0,039
	GP	0,909	0,207
55	GC	0,958	0,786
	GP	0,945	0,570
60	GC	0,920	0,429
	GP	0,918	0,274
65	GC	0,870	0,151
	GP	0,879	0,085

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Anexo 13- Tabelas de suporte estatístico

Tabela k- Análise da distribuição dos dados referentes ao limiar de resposta e o slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a frequência

Variável	Grupo	Estatística do teste	Shapiro-Wilk valor de p
1000 Hz - Limiar	GC	6	0,813
	GP	5	0,875
1000 Hz – Slope	GC	6	0,015*
	GP	4	0,284
2000 Hz - Limiar	GC	7	0,417
	GP	8	0,962
2000 Hz – Slope	GC	7	0,335
	GP	7	0,110
3000 Hz - Limiar	GC	5	0,795
	GP	5	0,365

continua

conclusão

Tabela k- Análise da distribuição dos dados referentes ao limiar de resposta e o slope da curva de crescimento das DPOAE de acordo com o grupo e a frequência

3000 Hz – Slope	GC	6	0,670
	GP	6	0,085

Legenda: *: Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdala C, Dhar S. Maturation and aging of the human cochlea: a view through the DPOAE looking glass. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2012;13(3):403–421.
2. Abraham, Danielle S., et al. "Sex differences in Parkinson's disease presentation and progression." *Parkinsonism & related disorders* 69 (2019): 48-54.
3. Ait Wahmane S, Achbani A, Ouhaz Z, Elatiqi M, Belmouden A, Nejmeddine M. The Possible Protective Role of α -Synuclein Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections in Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020 Aug;35(8):1293-1294.
4. Akbari M, Kirkwood TBL, Bohr VA. Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span. *Ageing Res Rev.* 2019; 54:100940.
5. Akil O, Weber CM, Park SN, Ninkina N, Buchman V, Lustig LR. Localization of synucleins in the mammalian cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2008;9(4):452–463.
6. Almeida PP, Sanches SGG, Carvalho, RMM. Limiar da função de crescimento das emissões otoacústicas: produto de distorção em neonatos. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica [online].* 2010, v. 22, n. 4, pp. 409-414.
7. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA, O'Hana Nobleza C, Azarpazhooh MR, Catanese L, Elicer I, Jafari M, Liberati F, Camejo C, Torbey M & Divani AA. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Current neurology and neuroscience reports.* 2021; 21(3), 9.

8. ANSI. 2010. "Specification for Audiometers." ANSI S3.6-2010. New York City, NY: Acoustical Society of America.
9. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257–1272.
10. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Guidelines for manual pure-tone threshold audiometry. 2005.
11. Azevedo RF, Carvalho R. Medidas da latência das emissões otoacústicas - produto de distorção em neonatos. *Rev. Bras. Otorrinolaringol., São Paulo*, v. 69, n. 5, p. 691-696, Oct. 2003.
12. Barbosa ENBE, Charchat-Fichman H. Systematic review of neuropsychological instruments used in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(2):162–171.
13. Bared A, Ouyang X, Angeli S, et al. Antioxidant enzymes, presbycusis, and ethnic variability. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(2):263–268.
14. Bari AA, Fasano A, Munhoz RP, Lozano AM. Improving outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(10):1151–1160.
15. Beck, RMO et al. Comparative study between pure tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. *Braz. j. otorhinolaryngol., São Paulo*, v. 80, n. 1, p. 35-40..
16. Belkhiria C, Vergara RC, San Martín S, et al. Cingulate Cortex Atrophy Is Associated With Hearing Loss in Presbycusis With Cochlear Amplifier Dysfunction [published correction appears in *Front Aging Neurosci.* 2019 Jun 12; 11:131]. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11:97.

17. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600–1611
18. Besser J, Stropahl M, Urry E, Launer S. Comorbidities of hearing loss and the implications of multimorbidity for audiological care. *Hear Res.* 2018; 369:3–14.
19. Besser J, Stropahl M, Urry E, Launer S. Comorbidities of hearing loss and the implications of multimorbidity for audiological care. *Hear Res.* 2018; 369:3–14.
20. Brännström KJ, Karlsson E, Waechter S, Kastberg T. Extended high-frequency pure tone hearing thresholds and core executive functions. *Int J Audiol.* 2018;57(9):639–645.
21. Camacho-Conde JA, Campos-Arillo VM. The phenomenology of pain in Parkinson's disease. *Korean J Pain.* 2020;33(1):90–96.
22. Campos J, Ramkhalawansingh R, Pichora-Fuller MK. Hearing, self-motion perception, mobility, and aging. *Hear Res.* 2018; 369:42–55.
23. Campos UP, Carvalho RMM. Correlação entre os limiares das curvas de crescimento das EOAPD e tons puros. *Braz. j. otorhinolaryngol. (Impr.), São Paulo*, v.77, n.6, p.754-760, Dec. 2011.
24. Candelise N, Schmitz M, Thüne K, et al. Effect of the micro-environment on α -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays. *Transl Neurodegener.* 2020; 9:5.
25. Carvalho RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta ORL.* 2007;25(1):62- 6.

26. Carvalho, RMM- Imitância Acústica: Princípios Básicos. In: IÓRIO, M.C.M. (org.) Editora Lovise, São Paulo, 2001.
27. Castiglione A, Casa M, Gallo S, et al. Correspondence Between Cognitive and Audiological Evaluations Among the Elderly: A Preliminary Report of an Audiological Screening Model of Subjects at Risk of Cognitive Decline With Slight to Moderate Hearing Loss. *Front Neurosci.* 2019; 13:1279.
28. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021 Jan; 65:101205.
29. Chirakkal P, Al Hail AN, Zada N, Vijayakumar DS. COVID-19 and Tinnitus. *Ear Nose Throat J.* 2021 Apr;100(2_suppl):160S-162S.
30. Cibir, BC. Reflectância de banda larga em indivíduos com artrite reumatoide. 2015. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo (USP). São Paulo. ([12/07787-3](#))
31. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, Devigili G, Cereda E, Eleopra R. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord.* 2020 Aug;35(8):1287-1292.
32. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2014;83(16):1403–1409.
33. Davis A, McMahon CM, Pichora-Fuller KM, Russ S, Lin F, Olusanya BO, Chadha S, Tremblay KL. Aging and Hearing Health: The Life-course Approach. *Gerontologist.* 2016 Apr;56 Suppl 2(Suppl 2):S256-67.

34. De Groote E, De Keyser K, Santens P, Talsma D, Bockstael A, Botteldooren D, et al. Future Perspectives on the Relevance of Auditory Markers in Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020;11(July):1–17
35. De Groote E, Bockstael A, Botteldooren D, Santens P, De Letter M. The Effect of Parkinson's Disease on Otoacoustic Emissions and Efferent Suppression of Transient Evoked Otoacoustic Emissions. *J Speech Lang Hear Res.* 2021 Apr 14;64(4):1354-1368.
36. Durante AS, Carvalho RMM. Mudanças das emissões otoacústicas por transientes na supressão contralateral em lactentes. *Pró-Fono R. Atual. Cient., Barueri*, v. 18, n. 1, p. 49-56.
37. Eckert, Mark A., et al. "Age-Related Hearing Loss Associations with Changes in Brain Morphology." *Trends in Hearing*, Jan. 2019.
38. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4): a033118. Published 2018 Apr 2.
39. Fernández-Ballesteros R, Robine JM, Walker A, Kalache A. Active aging: a global goal. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2013; 2013:298012.
40. Fetoni AR, Picciotti PM, Paludetti G, Troiani D. Pathogenesis of presbycusis in animal models: a review. *Exp Gerontol.* 2011 Jun; 46(6): 413–25.
41. Fialho CB et al. Capacidade funcional e uso de serviços de saúde por idosos da Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: um estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 599-610.

42. Fischer N, Weber B, Riechelmann H. Presbyakusis - Altersschwerhörigkeit [Presbycusis - Age Related Hearing Loss]. *Laryngorhinootologie*. 2016;95(7):497–510.
43. Folmer RL, Vachhani JJ, Theodoroff SM, Ellinger R, Riggins A. Auditory Processing Abilities of Parkinson's Disease Patients. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:2618587.
44. Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L, Almeida OP. Hearing loss and the risk of dementia in later life. *Maturitas*. 2018; 112:1–11.
45. Frank T. High-frequency (8 to 16 kHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a Sennheiser HDA 200 earphone. *Ear Hear*. 2001;22(2):161–168.
46. Frank T. High-frequency hearing thresholds in young adults using a commercially available audiometer. *Ear Hear*. 1990;11(6):450–454.
47. Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Van Laer L, Huyghe JR, Van Eyken E, et al. Occupational noise, smoking, and a high body mass index are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population-based multicenter study. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2008 Sep; 9(3): 264–76
48. Fuellen G, Jansen L, Cohen AA, et al. Health and Aging: Unifying Concepts, Scores, Biomarkers and Pathways. *Aging Dis*. 2019;10(4):883–900. Published 2019 Aug 1.
49. Fyk-Kolodziej BE, Shimano T, Gafoor D et al. Dopamine in the auditory brainstem and midbrain: co-localization with amino acid neurotransmitters

- and gene expression following cochlear trauma. *Front Neuroanat.* 2015; 9:88.
50. Garrett AR, Robertson D, Sellick PM, Mulders WH. The actions of dopamine receptors in the guinea pig cochlea. *Audiol Neurootol.* 2011;16(3):145–157.
51. Gates GA and Mills JH. Presbycusis. *Lancet* (2005). 366,1111–1120.
52. Gayla P, Jungmee L, Jonathan S, et al. Clinical utilisation of high-frequency DPOAEs. *ENT Audiol News* 2012;21: 91–2
53. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88.
54. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745–752.
55. Goldman JG and Postuma R. “Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease.” *Current opinion in neurology* vol. 27,4 (2014): 434-41.
56. Golub JS. Brain changes associated with age-related hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(5):347–352.
57. Harrison B, Aryn L et al. “Peripheral Hearing and Cognition: Evidence from the Staying Keen in Later Life (SKILL) Study.” *Ear and hearing* vol. 36,4 (2015): 395-407.
58. Heinzl S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(10):1464–1470.

59. Hoyt, Jeffrey M et al. "Dopamine Acts via D2-Like Receptors to Modulate Auditory Responses in the Inferior Colliculus." *eNeuro* vol. 6,5 ENEURO.0350-19.2019.
60. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2000.
61. Imai N, Cori A, Dorigatti I, Baghelin M, Donnelly CA, Riley S, et al. Report 3: transmissibility of 2019-nCoV. London: Imperial College London; 2020.
62. International Organization for Standardization. 2006. Acoustics - Reference zero for the calibration of audiometric equipment. Part 5: Reference equivalent threshold sound pressure levels for pure tones in the frequency range 8 kHz to 16 kHz. ISO 389-5. Geneva: ISO.
63. Isaacson SH. Effective Treatment Strategies for Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(1):MS18003BR2C. Published 2020 Jan 7.
64. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40: 1529–34.
65. Janssen T, Lodwig A, Müller J, Oswald H. Mit hoher Frequenzauflösung gemessene otoakustische Distorsionsprodukte: Methode und klinische Anwendungen [High-resolution distortion-product otoacoustic emissions: method and clinical applications]. *HNO*. 2014;62(10):718–724.
66. Janssen T, Niedermeyer HP, Arnold W. Diagnostics of the cochlear amplifier by means of distortion product otoacoustic emissions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2006;68(6):334–339.
67. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970; 92(4): 311–24.

68. Jerger J, Oliver TA, Jenkins H. – Suprathreshold abnormalities of the stapedius reflex tomor: a series of cases reports. *Ear and Hearing*, 8:131-139, 1987.
69. Jilek M, Suta D, Syka J. (2014), Reference hearing thresholds in an extended frequency range as a function of age, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 136, 4, 1821–1830.
70. Kalia LV and Lang AE. “Parkinson's disease.” *The Lancet* 386 (2015): 896-912.
71. Karadaghy AA, Lasak JM, Chomchai JS, Khan KM, Drescher MJ, Drescher DG. Quantitative analysis of dopamine receptor messages in the mouse cochlea. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997; 44:151–156.
72. Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol* 224, 37–45 (1979).
73. Keppler H, Dhooge I, Corthals P, Maes L, D’Haenens W, Bockstael A, et al. The effects of aging on evoked otoacoustic emissions and efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Clin Neurophysiol*. (2010) 121:359–65.
74. Konno T, Al-Shaikh RH, Deutschländer AB, Uitti RJ. Biomarkers of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 133:259–289.
75. Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020 Oct 13;13(11): e238419.

76. Kuchemann BA. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. *Soc. estado.*, Brasília, v. 27, n. 1, p. 165-180.
77. Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *J Neurosci.* 2009; 29:14077–14085.
78. Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord.* 2011;26(5):775–783.
79. Laperle AH, Sances S, Yucer N, et al. iPSC modeling of young-onset Parkinson's disease reveals a molecular signature of disease and novel therapeutic candidates. *Nat Med.* 2020;26(2):289–299.
80. Lashuel HA et al. “The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target.” *Nature reviews. Neuroscience* vol. 14,1 (2013): 38-48.
81. Le Prell CG, Spankovich C, Lobariñas E, Griffiths SK. Extended high-frequency thresholds in college students: effects of music player use and other recreational noise. *J Am Acad Audiol.* 2013;24(8):725–739.
82. Lee KY. “Pathophysiology of age-related hearing loss (peripheral and central).” *Korean journal of audiology* vol. 17,2 (2013): 45-9.
83. Lendvai B, Halmos GB, Polony G, et al. Chemical neuroprotection in the cochlea: the modulation of dopamine release from lateral olivocochlear efferents. *Neurochem Int.* 2011;59(2):150–158.
84. Li T, Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull.* 2020;36(2):183–194.

85. Liu WM et al. "The impact of nonmotor symptoms on quality of life in patients with Parkinson's disease in Taiwan." *Neuropsychiatric disease and treatment* vol. 11 2865-73.
86. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–2734.
87. Lobarinas E, Salvi R, Ding D. Insensitivity of the audiogram to carboplatin induced inner hair cell loss in chinchillas. *Hear Res*. 2013; 302:113–120.
88. Löhler J et al. "Hearing Impairment in Old Age." *Deutsches Arzteblatt international* vol. 116,17 (2019): 301-310.
89. Lopes MS et al. Efeito da levodopa na mecânica coclear e no sistema auditivo eferente de indivíduos com doença de Parkinson. *CoDAS*, São Paulo, v. 31, n. 1, e20170249, 2019.
90. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):148–160.
91. Maccà I, Scapellato ML, Carrieri M, Maso S, Trevisan A, Bartolucci GB. High-frequency hearing thresholds: effects of age, occupational ultrasound and noise exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(2):197–211.
92. Maison SF et al. "Dopaminergic signaling in the cochlea: receptor expression patterns and deletion phenotypes." *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 32,1 (2012): 344-55.
93. Marie A et al. "N-acetylcysteine Treatment Reduces Age-related Hearing Loss and Memory Impairment in the Senescence-Accelerated Prone 8 (SAMP8) Mouse Model." *Aging and disease* vol. 9,4 664-673.

94. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front Neurol*. 2018; 9:156. Published 2018 Mar 23.
95. Metz O. Threshold of reflex contractions of muscles of the middle ear and recruitment of loudness. *Arch. Otolaryngol*. 1952; 55:536.
96. Murofushi T, Yamane M, Osanai R. Stapedial reflex in Parkinson's disease. *ORL J Oto-Rhino-Laryngology Relat Spec*. (1992) 54:255–8.
97. Musiek FE, Shinn J, Chermak GD, Bamiou DE. Perspectives on the Pure-Tone Audiogram. *J Am Acad Audiol*. 2017;28(7):655–671.
98. Nacmias B, Bagnoli S, Piaceri I, Sorbi S. Genetic Heterogeneity of Alzheimer's Disease: Embracing Research Partnerships. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):903–911.
99. Oertel MF, Schüpbach WM, Ghika JA, et al. Combined thalamic and subthalamic deep brain stimulation for tremor-dominant Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(2):265–269.
100. Oghalai JS. The cochlear amplifier: augmentation of the traveling wave within the inner ear. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(5):431–438.
101. Oh IH, Lee JH, Park DC, Kim M, Chung JH, Kim SH, et al. Hearing loss as a function of aging and diabetes mellitus: a cross sectional study. *PLoS One*. 2014 Dec; 9(12): e116161.
102. OMS. Organização mundial de saúde. Resumo. Relatório mundial de envelhecimento e saúde, 2015.

103. Ortmann AJ, Abdala C. Changes in the Compressive Nonlinearity of the Cochlea During Early Aging: Estimates from Distortion OAE Input/Output Functions. *Ear Hear.* 2016;37(5):603–614.
104. Ottoni AOC et al. Study of the noise spectrum on high frequency thresholds in workers exposed to noise. *Braz. j. otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 78, n. 4, p. 108-114.
105. Oxenham AJ, Bacon SP. Cochlear compression: perceptual measures and implications for normal and impaired hearing. *Ear Hear.* 2003;24(5):352–366. Paciotti S, Bellomo G, Gatticchi L, Parnetti L. Are We Ready for Detecting α -Synuclein Prone to Aggregation in Patients? The Case of "Protein-Misfolding Cyclic Amplification" and "Real-Time Quaking-Induced Conversion" as Diagnostic Tools. *Front Neurol.* 2018; 9:415.
106. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet.* 2011;377(9779):1778–1797.
107. Palermo G, Tommasini L, Baldacci F, Del Prete E, Siciliano G, Ceravolo R. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Cognition in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020 Oct;35(10):1717-1718.
108. Park A, Stacy M. Dopamine-induced nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011:485063.
109. Parkinson J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy.* London: Sherwood, Neely, and Jones.
110. Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug; 29: 23–8. 23

111. Pisani V, Sisto R, Moleti A, et al. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: A preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):987–991.
112. Plack CJ. Cochlear compression: recent insights from behavioural experiments. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 787:31–38.
113. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601.
114. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:622–34.
115. Pronk M, Deeg DJ, Festen JM, Twisk JW, Smits C, Comijs HC & Kramer SE. (2013). Decline in older persons' ability to recognize speech in noise: The influence of demographic, health-related, environmental, and cognitive factors. *Ear and Hearing*, 34, 722–732.
116. Quaranta N, Coppola F, Casulli M, et al. The prevalence of peripheral and central hearing impairment and its relation to cognition in older adults [published correction appears in *Audiol Neurootol*. 2015;20(2):135. Barulli, Orietta [corrected to Barulli, Maria Rosa]; Lanza, Francesco [corrected to Panza, Francesco]]. *Audiol Neurootol*. 2014;19 Suppl 1:10–14.
117. Reichard M. (2017). Evolutionary perspectives on ageing. *Seminars in cell & developmental biology*, 70, 99–107.
118. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2020; 54:50

119. Robles L, Ruggero M & Rich N. Two-tone distortion in the basilar membrane of the cochlea. *Nature* 349, 413–414 (1991). <https://doi.org/10.1038/349413a0>
120. Samelli AG et al. Avaliação auditiva periférica e central em idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 839-849.
121. Santos-Garcia A, Aneiros-Diaz M, Macias-Arribi MA, Llaneza-Gonzalez J, Abella C and Santos-Canelles H. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Revista de Neurologia*, vol.50, no.2, pp. S65–S74, 2010.
122. Schmiedt RA. The physiology of cochlear presbycusis. In: Gordon-Salant S, Frisina RD, Popper AN, Fay RR, editors. *The aging auditory system*. New York: Springer; 2010. pp. 9–38.
123. Sgarbieri VC, Pahceco MTB. Healthy human aging: intrinsic and environmental factors. *Braz. J. Food Technol.*, Campinas, v. 20, e2017007, 2017.
124. Shetty K et al. “Asymptomatic Hearing Impairment Frequently Occurs in Early-Onset Parkinson's Disease.” *Journal of movement disorders* vol. 12,2 (2019): 84-90.
125. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(3):193–197.

126. Spicer SS, Schulte BA. Pathologic changes of presbycusis begin in secondary processes and spread to primary processes of strial marginal cells. *Hear Res.* 205:225–240, 2005
127. Stelmachowicz PG, Beauchaine KA, Kalberer A, Jesteadt W. Normative thresholds in the 8- to 20-kHz range as a function of age. *J Acoust Soc Am.* 1989;86(4):1384–1391.
128. Toro C, Trapani JG, Pacentine I, et al. Dopamine Modulates the Activity of Sensory Hair Cells. *J Neurosci.* 2015;35(50):16494–16503.
129. Trevisan K, et al. "Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease." *BioMed research international* 2019 (2019).
130. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901–905.
131. Valdés-Baizabal C, Soto E, Vega R. Dopaminergic modulation of the voltage-gated sodium current in the cochlear afferent neurons of the rat. *PLoS One.* 2015;10(3): e0120808. Published 2015 Mar 13.
132. Valiente AR et al. "Extended high-frequency (9-20 kHz) audiometry reference thresholds in 645 healthy subjects." *International journal of audiology* vol. 53,8 (2014): 531-45.
133. Viana LM, O'Malley JT, Burgess BJ, Jones DD, Oliveira CA, Santos F, et al. Cochlear neuropathy in human presbycusis: confocal analysis of hidden hearing loss in post-mortem tissue. *Hear Res.* 2015 Sep; 327: 78–88.
134. Vitale C, Marcelli V, Allocca R, et al. Hearing impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype [published

- correction appears in *Mov Disord.* 2013 Mar;28(3):410]. *Mov Disord.* 2012;27(12):1530–1535.
135. Von Gablenz P, Holube I. Hörverlust und Sprachverstehen im Alter [Hearing Loss and Speech Recognition in the Elderly]. *Laryngorhinootologie.* 2017;96(11):759–764.
136. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. *J Clin Med.* 2020;9(1):218. Published 2020 Jan 14.
137. Warchol ME. Interactions between Macrophages and the Sensory Cells of the Inner Ear. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Sep; a033555.
138. Watson N, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: a novel target for future presbycusis therapy. *Ageing Res Rev.* 2017 Nov; 40: 142–8.
139. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324:782–793.
140. Wu C et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020.
141. Wu JS, Yi E, Manca M, Javaid H, Lauer AM, Glowatzki E. Sound exposure dynamically induces dopamine synthesis in cholinergic LOC efferents for feedback to auditory nerve fibers. *Elife.* 2020;9: e52419.
142. Yılmaz S, Karalý E, Tokmak A, Güçlü E, Koçer A, Oztürk O. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(5):669–671.

143. Zeigelboim BS, Oliveira VFBG, Marques JM, Jurkiewics AL. Limiares de audibilidade nas altas freqüências em indivíduos de 20 a 30 anos com audição normal. *Distúrbios da Comunicação*. 2004; 16(3):385-92.
144. Zhou B, Liu X, Yu P. Toward successful aging: *The Chinese Health Criteria for the Elderly*. *Aging Med (Milton)*. 2018;1(2):154–157.