

Flávia Teixeira Chimelo

Estudo da via auditiva periférica e central em indivíduos com
mucopolissacaridose

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. Dr^a. Carla Gentile Matas

São Paulo

2022

Flávia Teixeira Chimelo

Estudo da via auditiva periférica e central em indivíduos com
mucopolissacaridose

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. Dr^a. Carla Gentile Matas

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Chimelo, Flávia Teixeira

Estudo da via auditiva periférica e central em
indivíduos com mucopolissacaridose / Flávia
Teixeira Chimelo. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientadora: Carla Gentile Matas.

Descritores: 1.Potenciais evocados auditivos
2.Percepção auditiva 3.Audição 4.Mucopolissacaridoses
5.Doenças genéticas inatas

USP/FM/DBD-402/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, **Paulo e Solange**, pelo exemplo de vida e pelos valores compartilhados. Ao meu irmão **Augusto** do qual me tem como espelho e eu jamais poderia decepcioná-lo.

À minha avó paterna, **Maria** (in memoriam), quem me incentivou a cursar Fonoaudiologia, falando sobre o tema, sobre os valores da profissão em poder ajudar pessoas. Onde quer que esteja, saiba que isso também é por você.

Agradecimentos

À **Deus**, que me sustenta em todos os momentos e me coloca em seu colo quando eu mais necessito. Em todos os momentos em que fraquejei, ele me puxou para perto e me fez chegar aqui.

À minha orientadora, **Prof. Dra. Carla Gentile Matas**, que desde o primeiro momento em que bati à sua porta pedindo genuinamente uma oportunidade, em 2017, ela acreditou em mim, mais que eu mesma. Foi paciente, me preparou para o ingresso no programa de mestrado, me proporcionou oportunidades que foram além de uma vaga em seu laboratório, e talvez, nem ela saiba o quanto me inspirou, me fez acreditar e é referência em minha vida. Carla, não foi por acaso cada etapa desse processo, reconheço que tudo foi necessário e o meu aprendizado com você me permitiram ir além. Obrigada!

À minha co-orientadora, **Dr. Chong Ae Kim**, que com conhecimentos valiosos possibilitaram a execução do deste trabalho.

À colaboradora **Ivone Ferreira Neves Lobo**, pela delicadeza em conduzir as orientações, a sensibilidade em ouvir, todo apoio, carinho e sua irretocável contribuição de conhecimentos com grande valia para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, **Paulo e Solange**, por incentivarem meus estudos desde pequena, mesmo sem terem traçado longos caminhos acadêmicos, terem tido oportunidades diferentes daquelas que me proporcionaram, confiaram em mim, muitas vezes sem entender de fato o que eu faria, batalharam com amor para que eu conseguisse.

Ao meu irmão, **Augusto**, por me referenciar, me fazendo não desistir para também não o decepcionar, e seguir como exemplo de persistência e coragem.

Ao meu esposo, **Bruno**, que com todo amor que tem por mim, compartilhou segurança, direção e amadurecimento nesse processo. O meu maior incentivador, aquele que me trouxe de volta para o lugar quando a vida

por vezes tentou me engolir, contudo também foi meu pé no freio. Obrigada por tanto apoio, compreensão e amor.

Aos meus queridos amigos, **Samara, Jaqueline, Lidiane, Bruna, Francine, Lincoln, Alina, Isabela, Maíza, Cléa, Mariane e Nirvana** que fizeram parte direta ou indiretamente seja no incentivo, torcida e principalmente carinho que cada um tem comigo, de um jeitinho único, vocês também fazem parte disso.

Às minhas colegas de Pós-Graduação, **Gabriela, Mariana, Jéssica, Liliane e Nayara** que por vezes dividimos momentos no laboratório, compartilhamos momentos bons, almoços, risadas, mas também angústias, medos e anseios que todo esse processo nos permite viver. Com vocês ficou mais leve, obrigada!

Em especial as colegas que viraram amigas, **Jéssica e Nayara** pelo apoio de perto nessa reta final, por não soltarmos a mão uma das outras, pelo carinho que construímos juntas e por hoje compartilharmos mais que artigos científicos e audiometrias, compartilhamos nossas vidas. Vocês foram incríveis!

Ao **Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional** pela oportunidade e auxílio em todas as fases desse processo.

Ao **ITACI/ Instituto da Criança – HCFMUSP** pelos recursos disponibilizados e nos permitir a conclusão deste projeto.

Em especial a todos os **participantes da pesquisa e seus familiares**, pela disponibilidade e contribuição para a pesquisa científica.

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

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de figuras

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de siglas

1. INTRODUÇÃO	31
2. OBJETIVOS.....	38
2.1 Objetivo Geral	38
2.2 Objetivos Específicos	38
3. REVISÃO DE LITERATURA	39
3.1 Mucopolissacaridoses	39
3.2 Avaliação Audiológica	42
3.2.1 Avaliação comportamental da audição	42
3.2.2 Avaliação eletroacústica da audição	44
3.2.3 Avaliação eletrofisiológica da audição	46
3.3 Correlação entre MPS e a via auditiva periférica e central	50
4. MÉTODOS.....	55
4.1 Casuística	55
4.2 Material	57
4.3 Procedimentos	58
4.3.1 Informações sobre a pesquisa para os pais ou responsáveis	58
4.3.2 Coleta da história clínica dos indivíduos	58
4.3.3 Avaliação audiológica básica	58

I – Medidas de Imitância Acústica.....	59
II – Audiometria Tonal Liminar e Audiometria Vocal.....	59
III – Potenciais Evocados Auditivos	61
4.4 Análise dos dados.....	65
5. RESULTADOS.....	66
5.1 Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS, faixa etária e gênero.	66
5.2 Caracterização dos resultados da avaliação audiológica comportamental.	67
5.3 Caracterização dos resultados da avaliação eletroacústica.	72
5.4 Caracterização dos resultados da avaliação eletrofisiológica da audição.	73
6. DISCUSSÃO	80
6.1 Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS, faixa etária e gênero.	81
6.2. Análise dos resultados da avaliação audiológica comportamental	82
6.3. Análise dos resultados da avaliação eletroacústica	88
6.4. Análise dos resultados da avaliação eletrofisiológica da audição.....	90
6.4.1 Potencial Evocado Auditivo de Curta Latência em indivíduos com MP 90	
6.4.2 Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência em indivíduos com MPS	
.....	93
6.5 Considerações finais.....	96
7. CONCLUSÃO	98
REFERÊNCIAS	99
ANEXOS.....	116

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1– Representação gráfica dos limiares auditivos obtidos na ATL nas orelhas direita e esquerda para as frequências de 250Hz a 8000Hz.....	69
Gráfico 2– Análise qualitativa (normal e alterado) dos resultados encontrados na ATL de acordo com o tipo de MPS.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS e faixa etária dos indivíduos.....	67
Tabela 2- Análise descritiva e comparação entre as orelhas direita e esquerda, dos limiares auditivos na ATL, para cada frequência, em indivíduos com MPS.....	68
Tabela 3- Análise qualitativa dos dados obtidos na ATL (normal e alterado) nas orelhas direita e esquerda.....	69
Tabela 4– Análise qualitativa em relação ao tipo de perda auditiva encontrada na ATL nas orelhas direita e esquerda.....	71
Tabela 5- Análise comparativa quanto ao grau de perda auditiva entre as orelhas direita e esquerda.....	71
Tabela 6– Distribuição do número de indivíduos com MPS quanto aos tipos de perda auditiva encontrados na ATL.....	72
Tabela 7– Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados para as curvas timpanométricas nas orelhas direita e esquerda	72
Tabela 8– Distribuição da ocorrência quanto ao tipo de alteração na curva timpanométrica nas orelhas direita e esquerda.....	73
Tabela 9– Análise qualitativa da presença e ausência dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais nas orelhas direita e esquerda, nas frequências de 500 a 4.000 kHz	73

Tabela 10– Análise descritiva dos valores médios das latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V (em ms) do PEATE para as orelhas direita e esquerda.....	74
Tabela 11– Análise qualitativa do PEATE com relação aos valores de latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V nas orelhas direita e esquerda.....	75
Tabela 12– Comparação dos tipos de alterações encontrados no PEATE entre as orelhas direita e esquerda.....	76
Tabela 13– Distribuição do número de indivíduos de acordo com o tipo de alteração encontrada no PEATE.....	76
Tabela 14- Análise descritiva dos valores médios de latência (em ms) para os componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL para as orelhas direita e esquerda.....	77
Tabela 15– Análise descritiva dos valores médios de amplitude (em μV) P1-N1, P2-N2 e N2-P3 do PEALL para as orelhas direita e esquerda.....	78
Tabela 16- Análise comparativa dos resultados normais e alterados para os valores de latência do PEALL entre as orelhas direita e esquerda..	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Padrão de normalidade para os valores de latências absolutas e de interpícos (ms) adotados para análise do PEATE.....	62
Quadro 2 - Padrão de normalidade das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 (em milissegundos-ms) do PEALL proposto por McPherson (1996), para as faixas etárias de 5 a 12 anos, de 17 a 30 anos e de 30 a 50 anos.....	64

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos indivíduos com MPS para o estudo.....55

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALT	Alterado
ATL	Audiometria Tonal Limiar
COM	Comprometimento de Orelha Média
CSENS	Comprometimento Sensorial
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GAGs	Glicosaminoglicanos
IRF	Índice de Reconhecimento de Fala
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MPS	Mucopolissacaridoses
NL	Normal
PAC	Perda Auditiva Condutiva
PAM	Perda Auditiva Mista
PANS	Perda Auditiva Neurosensorial
PEA	Potenciais Evocados Auditivos
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCH	Transplante de Células Hematopoiéticas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA	Tronco Encefálico Alto
TEB + TEA	Tronco Encefálico Baixo e Alto
TEB	Tronco Encefálico Baixo

TRE Terapia de Reposição Enzimática

LISTA DE SIGLAS

dB NA	Decibel Nível de Audição
dBnNA	Decibel Nível de Audição Normalizado
et al.	Entre outros
Hz	Hertz
kHz	Kilo Hertz
kOhms	Kilo Ohms
μV	Microvolts
ms	Milissegundos

RESUMO

Chimelo FT. *Estudo da via auditiva periférica e central em indivíduos com mucopolissacaridose* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença rara, causada pela deficiência de enzimas lisossomais. Este grupo de doenças metabólicas hereditárias resulta numa disfunção orgânica, manifestada em uma ampla gama de severidade envolvendo os nervos cranianos, os sistemas esquelético, digestivo, cardíaco e respiratório. Considerando outros comprometimentos observados como alterações de orelha interna e média, estes indivíduos podem também apresentar disfunções auditivas, sendo escassos os estudos os quais abordem o aspecto auditivo nessa população. **OBJETIVO:** investigar a via auditiva periférica e central em indivíduos com mucopolissacaridose. **METODOLOGIA:** participaram desta pesquisa 15 indivíduos com diagnóstico de MPS, na faixa etária entre oito a 46 anos, sendo um do gênero feminino e 14 do masculino. Foram realizados os seguintes procedimentos: anamnese, meatoscopia, avaliação audiológica básica (Medidas de Imitância Acústica, Audiometria tonal e vocal), e da via auditiva central por meio do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL). **RESULTADOS:** Na audiometria tonal foi identificada perda auditiva em 12 indivíduos (80%), sendo que todos eram portadores de MPS tipo II. Em 64,3% dos indivíduos a perda auditiva foi do tipo neurosensorial, em 7,1% perda auditiva do tipo condutiva e 14,2% perda auditiva do tipo mista. O grau da perda foi variável entre leve a moderadamente severo. A curva timpanométrica foi predominantemente do tipo A (80% dos indivíduos) e as curvas do tipo B e C foram observadas em apenas três indivíduos. Os reflexos acústicos estiveram presentes de acordo com os tipos e graus da perda auditiva. Dentre os indivíduos que apresentaram alteração na via auditiva em tronco encefálico, 38,5% apresentaram alteração em tronco encefálico baixo, 23,1% apresentaram em tronco encefálico alto, 23,1% em tronco encefálico baixo e alto e em 15,3% alteração sugestiva de comprometimento sensorial. Quanto aos componentes do PEALL foi possível verificar que todas as alterações encontradas foram do tipo atraso de latência, sendo encontrada em 33,3% dos indivíduos no componente P1, em 23,3% no N1, em 26,7% em P2, em 33,3% no N2 e em 23,3% em P3. **CONCLUSÃO:** Indivíduos com MPS apresentaram, na avaliação da via auditiva periférica, perda auditiva predominantemente do tipo neurosensorial e, na avaliação da via auditiva central, alterações nos potenciais evocados auditivos de curta e longa latências.

DESCRITORES: Potenciais evocados auditivos; Percepção auditiva; Audição; Mucopolissacaridoses; Doenças genéticas inatas.

ABSTRACT

Chimelo FT. *Study of the peripheral and central auditory pathway in individuals with mucopolysaccharidosis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

INTRODUCTION: Mucopolysaccharidosis (MPS) is a rare disease caused by a lysosomal enzyme deficiency. This group of hereditary metabolic diseases results in organic dysfunction manifested in a wide range of severity levels, involving the cranial nerves and the skeletal, digestive, cardiac, and respiratory systems. Since other impairments (such as inner and middle ear changes) are also found, these individuals may have hearing disorders as well. However, few studies have addressed this population's hearing. **OBJECTIVE:** To investigate the peripheral and central auditory pathways in individuals with mucopolysaccharidosis. **METHODOLOGY:** The study sample comprised 15 individuals (one female and 14 males) diagnosed with MPS, aged 8 to 46 years. The following procedures were used: medical history survey, otoscopy, basic audiological assessment (acoustic immittance measures and pure-tone and speech audiometry), and central auditory pathway assessment (with brainstem auditory evoked potentials [BAEP] and long-latency auditory evoked potentials [LLAEP]). **RESULTS:** Pure-tone audiometry identified hearing loss in 12 individuals (80%), all of them with MPS type II. As for type, 64.3% of individuals had sensorineural hearing loss, 7.1% had conductive hearing loss, and 14.2% had mixed hearing loss. The degree of hearing loss ranged from mild to moderately severe. Tympanograms were predominantly of type A (80% of individuals), whereas types B and C occurred in only three individuals. Acoustic reflexes were present according to the types and degrees of hearing loss. Of the individuals who had brainstem auditory pathway changes, 38.5% had it in the lower brainstem, 23.1% in the higher brainstem, 23.1% in both the lower and higher brainstem, and 15.3% had changes suggestive of sensory impairment. All changes found in LLAEP components were delayed latencies, present in P1 in 33.3% of individuals, in N1 in 23.3%, in P2 in 26.7%, in N2 in 33.3%, and in P3 in 23.3% of them. **CONCLUSION:** Peripheral auditory pathway assessments revealed that individuals with MPS predominantly had sensorineural hearing loss, while central auditory pathway assessment demonstrated changes in short- and long-latency auditory evoked potentials.

KEYWORDS: Evoked potentials, Auditory; Auditory perception; Hearing; Mucopolysaccharidoses; Genetic diseases inborn.

1. INTRODUÇÃO

As doenças genéticas raras são consideradas um problema de saúde global e vem ganhando espaço de discussão, cada vez maior, no Brasil e no mundo (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2018). Calcula-se que existam entre 6 e 8 mil doenças raras no mundo e, para 95% delas, não há tratamento específico até o momento. No Brasil, estima-se que 13 milhões de pessoas são acometidas por doenças genéticas raras, sendo afetado cerca de 8% da população mundial (Brasil, 2019).

A mucopolissacaridose (MPS) representa um grupo de doenças hereditárias progressivas causadas pelas deficiências de enzimas lisossomais que degradam os glucosaminoglicanos (GAGs). Essa falha de degradação leva ao acúmulo de mucopolissacarídeos não completamente catabolizados no tecido conjuntivo de todo o corpo, mas sobretudo nos ossos, cérebro, fígado, vasos sanguíneos, pele, cartilagem, vias aéreas, válvulas cardíacas e córneas (Muenzer, 1986). O acúmulo desses produtos parcialmente degradados altera função em nível celular, tecidual e orgânico, desenvolvendo as manifestações clínicas progressivamente, que variam entre as diferentes síndromes (Yeung et al., 2009).

Em 1917, no Canadá foi realizada a primeira descrição sobre as MPS, por Charles Hunter, o qual descreveu uma síndrome relatando os casos de dois irmãos que apresentavam aspectos faciais descritos como "grosseiros". Em 1919, na Alemanha, Gertrud Hurler descreveu outras crianças com as mesmas características faciais "grosseiras", mas com hepatomegalia e deficiência mental. Por seu pioneirismo, o médico Charles Hunter cedeu seu nome à MPS tipo II e a médica alemã Gertrud Hurler ao tipo I (Hunter, 1917; Hurler, 1919).

As manifestações clínicas da MPS modificam-se de acordo com a enzima deficiente apresentada pelo indivíduo e, este déficit metabólico, leva ao acúmulo progressivo de glicosaminoglicanos (GAGs) degradados nos tecidos e órgãos, resultando em disfunção orgânica. Portanto, a MPS manifesta-se em uma ampla gama de severidades envolvendo os nervos cranianos, sistemas esquelético, digestivo, cardíaco e respiratório, alterações faciais características, opacificação da córnea, espessamento da pele e viceromegalias. Além disto, são descritas outras manifestações tais como a deficiência intelectual e a displasia esquelética resultantes do mau funcionamento celular (Neufeld et al., 2001; Dualibi et al., 2016; Silveira et al., 2018).

Para realizar o diagnóstico, inicialmente é sugerido análise por um padrão de glicosaminosúria na urina, sendo este confirmado por um ensaio enzimático lisossomal específico de soro, leucócitos ou fibroblastos cutâneos (Bredenkamp et al., 1992).

A incidência de MPS é de aproximadamente 1 em 29.000 nascidos vivos. Existem diferenças geográficas nas frequências de tipos específicos. Por exemplo, em Taiwan e em outros países asiáticos, o tipo mais comum é a MPS II, enquanto na maioria dos países caucasianos é MPS I ou MPS III (Neufeld et al., 2001; Nelson et al., 2003).

No Brasil este dado é desconhecido, havendo pouca exploração científica acerca dessa síndrome. Neste cenário, destaca-se o projeto de Lei PL/0168.2/2015 instituindo o Dia Estadual da Conscientização sobre as MPS, em que foram contabilizadas 600 pessoas portadoras da MPS. De acordo com a Associação Paulista de São Paulo, estima-se que existam 150 casos

confirmados no estado de São Paulo (Associação Paulista dos Familiares e Amigos dos Portadores de Mucopolissacaridose, 2015).

A MPS é classificada em 6 tipos que são numeradas de I a VII, a V não foi descrita na literatura. Os tipos são: I (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie), II (Hunter), III (San-fillipo), IV (Morquio), V não existe, VI (Maroteaux Lamy), VII (Sly) e IX (Natowicz) (Martins et al., 2003). Em cada um, há uma deficiência congênita específica de diferentes enzimas lisossômicas. No entanto, todas as formas procedem das disfunções celulares, em consequência do acúmulo progressivo dos GAGs parcialmente degradados dentro das células de vários tecidos corporais (Simmons et al., 2005).

A síndrome de Hurler (MPS I) é uma alteração lisossômica hereditária rara que, se não tratada, pode chegar ao óbito na primeira década de vida (Neufeld et al., 2001). Pesquisadores, por sua vez, observaram que a síndrome pode afetar o sistema nervoso, esquelético, digestivo, cardíaco, respiratório superior e inferior e apresentar diferentes níveis de gravidade de forma independente. Quanto aos achados otorrinolaringológicos, os sintomas

frequentes abrangem perda auditiva, otorréia, otites de repetição, hipertrofia adenotonsilar, rinossinusite recorrente, distúrbios da fala, roncos, respiração bucal e obstrução nasal (Neufeld et al., 2001; Wraith, 2005;). Há um consenso entre os relatos de que os indivíduos com MPS I apresentam hipoacusia, ainda que alguns autores tenham referido melhora após intervenção terapêutica de Transplante de Células Hematopoiéticas (TCH) (Dualibi et al., 2016).

A síndrome de Hunter (MPS II) é uma disfunção no armazenamento lisossomal recessivo ligada ao X, causada por uma deficiência de iduronato-2-sulfatase (Wraith et al., 2005). As anormalidades encontradas são: mentais e esqueléticas, características faciais distintas e aumento da incidência de perda auditiva. Na literatura, as perdas auditivas condutivas e neurossensoriais são as mais encontradas, podendo ser recorrentes as otites médias (Wortmann et al., 2014).

O tipo III (San Filipo) aparece como uma alteração neurodegenerativa com distúrbios comportamentais progressivos, gerando atraso no desenvolvimento das funções motora e cognitiva. Estas alterações devem-se à deficiência congênita de uma das quatro enzimas envolvidas no catabolismo do sulfato de heparina de glicosaminoglicano (Cingi et al., 2016).

A MPS do tipo IV (Morquio) é causada por deficiência de N -acetil-galactosamina-6-sulfatase, enzima necessária para a degradação de sulfato de queratano e condroitina (Rosenberg, 2015). O tipo VI (Maroteaux Lamy) é ocasionado pela deficiência da enzima n-acetilgalactosamina-4-sulfatase, responsável pela retirada de um agrupamento do sulfato de dermatina e do

sulfato de condroitina, levando ao acúmulo de ambos e eliminação na urina (Azevedo, 2007; Kim et al., 2008).

O tipo VII (Sly) é um distúrbio de armazenamento lisossomal autossômico recessivo causado pela deficiência de β -glucuronidase, levando ao acúmulo de sulfato de condroitina, sulfato de dermatano e sulfato de heparano (Neufeld et al., 2001). Os indivíduos com MPS VII apresentam uma ampla gama de sinais e sintomas clínicos, físicos e cognitivos (Beaudet et al., 1965). A MPS IX (Natowicz) é causada pela deficiência de hialuronidase resultando em deposição de sulfato de condroitina (Natowicz et al., 1996).

No que diz respeito ao tratamento da doença, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) consiste na administração periódica, por via venosa, da enzima específica que se encontra deficiente no indivíduo (Barton et al., 1990). É considerada atualmente um método terapêutico eficiente, promovendo melhora significativa em algumas características clínicas, levando a uma maior degradação do GAG nos tecidos e órgãos (Viana et al., 2011).

Achados na literatura expõem a incidência de alterações audiológicas em indivíduos com MPS dos tipos I, II e IV, havendo a necessidade de serem submetidos à colocação de tubo de ventilação devido às otites médias secretoras de repetição (Bicalho et al., 2011).

Existem poucos estudos sobre a audição e, principalmente, sobre a via auditiva central em indivíduos com MPS. Alguns estudos relataram comprometimento de orelha média e interna em indivíduos com MPS.

O comprometimento auditivo em indivíduos com MPS, segundo o estudo de Neufeld et al. (1989), pode estar presente decorrente de infecção do ouvido

médio, deformidade ossicular, anormalidades da orelha interna (cóclea) e alterações do nervo auditivo.

O estudo de Mckusick et al. (1983) apontou que a perda auditiva é comum em todos os seis tipos de MPS, sendo a perda auditiva mista mais frequente devido à má ventilação da orelha média causada por obstrução da tuba auditiva e presença de secreção espessa na orelha média.

Embora alguns estudos relatem comprometimento de orelha média e alterações auditivas em indivíduos com MPS, são escassos os estudos que investigaram a via auditiva central.

Os Potenciais Evocados Auditivos têm se mostrado um instrumento eficaz na avaliação objetiva da via auditiva central desde a região do tronco encefálico (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE) até o córtex auditivo (Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência – PEALL e P3). Por serem testes objetivos, não dependem da resposta do indivíduo, e podem ser indicados tanto para determinar o limiar auditivo eletrofisiológico, a integridade da via auditiva, assim como a funcionalidade auditiva em níveis corticais.

Considerando os escassos estudos em indivíduos com MPS, acredita-se ser de grande valia investigar a via auditiva, desde a orelha média até a região do córtex auditivo, nesta população. A caracterização audiológica auxiliará na identificação precoce de alterações periféricas e centrais, contribuindo, assim, para medidas de prevenção e terapêuticas adequadas.

Assim, neste estudo, pretende-se investigar e caracterizar a função auditiva periférica e central em indivíduos com MPS, por meio da avaliação audiológica comportamental e dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) e de Longa Latência (PEALL).

A hipótese do presente estudo é de que os indivíduos com MPS apresentem alteração da via auditiva periférica e central, considerando a presença de perda auditiva e respostas alteradas no PEATE e PEALL.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

A presente pesquisa teve como objetivo caracterizar a via auditiva periférica e central em indivíduos com MPS.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar os limiares auditivos e caracterizar o tipo e grau de perda auditiva por meio da Audiometria Tonal e Vocal;
- Analisar as Medidas de Imitância Acústica com relação à timpanometria e aos limiares dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais;
- Analisar os Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico com relação aos valores de latências absolutas das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V;
- Analisar os Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência com relação aos valores de latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 e amplitudes N1-P1, N2-P2 e P3.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão foi dividida por temas relacionados ao estudo, sendo que o capítulo foi organizado seguindo preferencialmente o encadeamento de ideias.

Para tanto, a revisão de literatura foi dividida em três tópicos intitulados: Mucopolissacaridoses, Avaliação Audiológica e Correlações entre Mucopolissacaridoses e Alterações Auditivas.

3.1 Mucopolissacaridoses

As MPS são doenças metabólicas hereditárias, causadas por erros inatos do metabolismo, que levam ao funcionamento alterado de certas enzimas (Redondo et al., 1987).

Silveira et al. (2018) relataram em seu estudo que a classificação das MPS é baseada na deficiência enzimática específica. Os tipos de MPS encontrados são: MPS tipo I por enzima deficiente (α -L-iduronidase); MPS tipo II por enzima deficiente (iduronato sulfatase); MPS tipo III por enzima deficiente (heparan-N-sulfatase, N-acetil- α -D-glucosaminidase; acetil-CoA: α -glucosaminidase; acetiltransferase; N-acetilglucosamina-6-sulfatase); MPS tipo IV por enzima deficiente (N-acetilgalactosamina-6-sulfatase; β -galactosidase); MPS tipo VI por enzima deficiente (arilsulfatase- β); e MPS tipo VII por enzima deficiente (β -glucuronidase).

No que tange ao diagnóstico da MPS, este é realizado por meio de ensaios genéticos e de laboratórios criteriosos. Os ensaios laboratoriais incluem exame de urina para detectar os glucosaminoglicanos (GAGs) e

ensaios enzimáticos para medir a atividade enzimática em leucócitos e fibroblastos (Dualibi et al., 2016).

Os portadores dessa deficiência compartilham, necessariamente, de sinais clínicos manifestados progressivamente com comprometimento multissistêmico, apresentando face anormal, disostoses múltiplas e organomegalias. Alterações auditivas, visuais, de vias aéreas, cardiovasculares e articulares podem ser encontradas (Neufeld et al., 2001).

Simmons et al. (2005) referiram, em seu estudo, que devido à degradação de depósitos de GAGs no espaço pós-nasal, trompas de Eustáquio e orelha média de indivíduos com MPS, têm-se um risco aumentado de otite média secretora e otite média aguda. Neste estudo, os indivíduos com diagnóstico de otite média foram submetidos à colocação de tubos de ventilação. Já nos indivíduos com MPS tipos I e II que apresentaram perda neurosensorial, estes foram adaptados com aparelhos auditivos. Os autores ressaltaram ser desconhecida a etiologia da perda auditiva neurosensorial (congenita ou adquirida), secundária à deposição de GAGs parcialmente degradados na orelha interna ou no sistema nervoso auditivo central.

Dualibi et al. (2016) relataram alguns achados otorrinolaringológicos em indivíduos portadores de MPS como: perda auditiva, otorréia, otites de repetição, hipertrofia adenotonsilar, rinossinusite recorrente, distúrbios da fala, roncos, respiração bucal e obstrução nasal.

O comprometimento auditivo presente nos indivíduos com MPS, referido por Neufeld et al. (1989), pode ser decorrente de infecção da orelha média, deformidade ossicular, anormalidades da orelha interna (cóclea) e alterações no nervo auditivo. Além disso, compreende-se que o acúmulo de GAG pode

prejudicar múltiplas regiões do sistema auditivo, tais como cóclea, nervo auditivo e tronco encefálico (Mustacchi et al., 2000).

Tendo em vista o distúrbio metabólico da MPS, atualmente tem-se disponível como recurso clínico, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) que é um tratamento que consiste na administração periódica, por via venosa, da enzima específica deficiente em cada indivíduo (Barton et al., 1990). Este tratamento é considerado um método terapêutico, fundamentado na substituição periódica da enzima defeituosa que induz a uma maior degradação dos GAGs nos tecidos e órgãos, promovendo uma melhora significativa em algumas características clínicas (Viana et al., 2011).

Dualibi et al. (2016) avaliaram longitudinalmente o impacto da TRE sobre as manifestações audiológicas e respiratórias dos indivíduos com MPS. Foi observada melhora no quadro respiratório dos indivíduos, no entanto não foi observada melhora da perda auditiva. Segundo os autores, outras variáveis podem ter interferido nos resultados audiológicos, tais como a malformação da cadeia ossicular, espessamento da mucosa da orelha média e disfunção tubária. Além disso, os autores destacaram ainda que a perda auditiva neurosensorial destes indivíduos parece ter caráter progressivo e tendem a piorar mesmo com o uso da TRE, visto que a enzima não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica.

Embora o estudo referido acima tenha demonstrado tais resultados, ainda não é possível determinar o impacto da TRE na audição de indivíduos com MPS (Dualibi et al., 2016). Sendo assim, são necessários estudos que avaliem sistematicamente a perda auditiva visando melhor esclarecer os efeitos da TRE na audição destes indivíduos.

Ainda no que tange aos recursos clínicos utilizados para melhorar a qualidade de vida de indivíduos com MPS, Da Costa et al. (2012) avaliaram o perfil audiológico antes e após o transplante de células tronco hematopoiéticas e observaram melhora qualitativa da perda auditiva neurosensorial em 67% dos casos, sugerindo que este método pode proporcionar melhora da audição desses indivíduos.

Papsin et al. (1998) avaliaram o efeito do transplante de medula óssea na audição de crianças com MPS e observaram que a gravidade da perda auditiva foi menos severa nas crianças que realizaram o transplante de medula óssea do que naquelas que não foram submetidas a esse procedimento.

3.2 Avaliação Audiológica

3.2.1 Avaliação comportamental da audição

A classificação das perdas auditivas é de acordo com os limiares auditivos tonais, obtidos nas vias aérea e óssea e com os testes de fala. Estes permitem quantificar o tipo e o grau da perda auditiva, além de mensurar a discriminação de fala (Munhoz et al., 2000).

A avaliação por meio da audiometria tonal liminar é determinada pela obtenção dos limiares auditivos, tanto por via aérea (para a faixa de frequência entre 250 e 8000 Hz) quanto por via óssea (na faixa de frequência de 500 a 4000 Hz). Na via aérea, a condução do estímulo sonoro é realizada pelo meato acústico externo e transferida até a cóclea, onde estão localizadas as células sensoriais que receberão a estimulação sonora. Na via óssea, a condução do estímulo sonoro é feita por meio de um vibrador ósseo colocado no osso

localizado atrás do pavilhão auricular, estimulando diretamente a cóclea (Momensohn-Santos e Russo, 2005).

A audiometria tonal limiar é o padrão-ouro para obtenção de limiares e configuração audiométrica nos adultos. No entanto, é um exame subjetivo e nem sempre é possível de ser realizado em crianças com idade inferior a três anos, sobretudo na presença de algum comprometimento neuropsicomotor (Beck et al., 2014).

A habilidade de compreender a fala deve ser considerada o aspecto mais importante a ser mensurado na função auditiva humana segundo Penrod (1999). Por tanto, em uma bateria audiológica, é imprescindível o uso de estímulos de fala para avaliar o desempenho auditivo dos indivíduos nos testes de reconhecimento de fala (Penrod, 1999).

Para avaliar a compreensão de fala, utiliza-se os seguintes testes: Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) (Momensohn-Santos e Russo, 2005).

O LRF refere-se a menor intensidade na qual o indivíduo é capaz de reconhecer 50% dos estímulos de fala apresentados (Menegotto et al., 2015). É considerado normal para o LRF, respostas iguais ou até 10 dB acima da média dos limiares auditivos (por via aérea) das frequências de 500, 1000, e 2000 Hz na audiometria tonal (Santos e Russo, 1991).

Para pesquisar o IPRF é apresentada uma sequência de palavras, elaboradas por Santos e Russo (1991), compostas por monossílabos ou dissílabos, para cada orelha, monitoradas a viva voz. As listas são apresentadas a 30 dB nível de sensação (dB NS) da média tonal de 500, 1000 e 2000 Hz, ou na intensidade sonora de melhor conforto. Para análise de

resultados, para cada acerto foi atribuído o valor de 4% de acordo com a quantidade de monossílabos e dissílabos inseridos no teste. Portanto, os dados são apresentados em valores de porcentagem de acertos em cada orelha (Santos e Russo, 1991).

Os testes de fala são considerados um dos fatores constituintes do processo de decisão diagnóstica. Suas aplicações clínicas têm sido usadas para auxiliar na determinação do local da lesão periférica, avaliar a adequação social e efetividade da comunicação (Penrod, 1999).

3.2.2 Avaliação eletroacústica da audição

Para avaliar o funcionamento da orelha média, são utilizadas as Medidas de Imitância Acústica, composta por medidas indispensáveis na prática clínica. São testes objetivos, rápidos e de fácil execução em adultos e crianças (Carvalho, 2003). Tais testes permitem uma medição estática (complacência estática) que é obtida com a membrana timpânica em repouso, e duas medições dinâmicas (timpanometria e reflexo acústico), obtidas com uma variação de pressão ao tímpano (Carvalho, 2003).

Complacência estática – A complacência estática é a medida de volume da orelha média em centímetros cúbicos (cm^3) de ar e representa a mobilidade do conjunto tímpano-ossicular registrada na ordenada do timpanograma (Rossi, 1998). Northern e Grimes (1978) definiram os valores entre 0,28 e 2,5 cm^3 , como padrão de normalidade para a complacência estática.

Timpanometria – Jerger et al. (1970) referiram a timpanometria como uma medida da variação da imitância acústica do sistema tímpano-ossicular.

Essa modificação é decorrente da variação de pressão introduzida no meato acústico externo.

As curvas timpanométricas podem ser classificadas, segundo Jerger (1970) em:

- Curva tipo A - pico de máxima admitância entre 0 daPa e -100 daPa, encontrada em casos com função de orelha média normal.

- Curva tipo B - não apresenta pico de máxima admitância em nenhuma pressão de ar, indicando presença de líquido na orelha média.

- Curva tipo C - pico de máxima admitância deslocado para valores de pressão negativa, abaixo de -100daPa, sendo encontrada em orelhas com disfunção tubária.

Reflexo acústico - é a contração reflexa da musculatura da orelha média, produzida como resposta a uma estimulação sonora de suficiente intensidade e duração. Pode-se obter o reflexo acústico de maneira ipsilateral (no mesmo lado que foi apresentado o estímulo) ou contralateral (no lado oposto ao qual o estímulo foi apresentado), sendo que, nesta última, há a necessidade das vias aferentes (nervo coclear), de associação (tronco encefálico) e eferentes (nervo facial) estarem íntegras (Momensohn-Santos e Russo, 2005).

As alterações de orelha média podem causar perda auditiva condutiva e influenciar na pesquisa da função coclear. Sendo assim, torna-se necessário avaliar essas condições para obtenção de um diagnóstico confiável (Garcia et al, 2009).

3.2.3 Avaliação eletrofisiológica da audição

Os PEAs avaliam a atividade neuroelétrica na via auditiva desde o nervo auditivo até o córtex cerebral, em resposta a um estímulo acústico (Junqueira e Frizzo, 2011).

A classificação dos PEAs mais utilizada refere-se aos valores de latência em que ocorrem (tempo entre a apresentação do estímulo acústico e a resposta originada), sendo três tipos considerados: Potenciais Evocados Auditivos de Curta Latência (PEATE) que ocorrem aproximadamente de zero a 12 milissegundos (ms) após a apresentação do estímulo acústico, os médios ou Potencial Evocado Auditivo de Média Latência (PEAML) que ocorrem aproximadamente entre 12 e 50 ms, e os tardios ou Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL) que ocorrem aproximadamente entre 50 e 600 ms após o estímulo acústico (Anias et al., 2004).

PEATE

Os Potenciais Evocados Auditivos de Curta Latência (PEATE) avaliam a integridade da via auditiva desde o nervo auditivo até o tronco encefálico, equivalente a um potencial que representa a atividade elétrica sincronizada dos elementos neurais em resposta à estimulação acústica e seu resultado pode ser visto durante os primeiros milissegundos após a apresentação do estímulo sonoro (Matas et al., 1998).

O PEATE com estímulo clique é composto por sete ondas, sendo as cinco primeiras mais fáceis de serem visualizadas. Möller et al. (1981) descreveram os seguintes sítios geradores para essas ondas: I – porção distal do nervo auditivo, II – porção proximal do nervo auditivo, III – núcleo coclear, IV –

complexo olivar superior e V – lemnisco lateral. Na prática clínica analisa-se as ondas I, III e V e os intervalos interpicos I – III, III – V e I – V.

No que tange à maturação do PEATE, ocorre uma diminuição das latências das ondas e dos intervalos interpicos e um aumento na amplitude das ondas com o aumento da idade, refletindo a mudança na mielinização, no diâmetro dos axônios e a eficácia sináptica nas vias auditivas do tronco encefálico (Jiang et al., 2006).

A maturação da via auditiva em nível de tronco encefálico está completa por volta dos dois anos de idade e, dessa forma, os valores de normalidade do PEATE clique para esses indivíduos são os mesmos seguidos para os adultos (Matas, 2003).

Hall (1992) relataram em seu estudo que a latência dos componentes do PEATE reduz com o aumento da idade, embora a faixa de decréscimo dependa do local de geração das ondas (periféricas e centrais), e das condições fisiológicas como sinapses eficazes e mielinização.

PEALL

Os Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL) avaliam a atividade neuroelétrica no sistema nervoso auditivo central. Apresentam como componentes P1, N1, P2, N2 e P3 e podem ser observados entre 80 e 700 milissegundos (ms) após a apresentação de um estímulo acústico. Subdividem-se em potenciais exógenos (P1, N1, P2, N2), fortemente influenciados pelas características físicas do estímulo (intensidade, frequência e duração), e potenciais endógenos (P3), influenciados predominantemente por eventos internos relacionados às habilidades cognitivas. Os sítios geradores correspondentes ao PEALL são: córtex auditivo supratemporal, córtex auditivo

supratemporal latero-frontal, córtex auditivo supratemporal, lóbulo frontal e hipocampo. (McPherson, 1996).

Segundo Matas et al. (2006), dentre os diferentes PEALL, o P3 é o mais utilizado na prática clínica, contribuindo também para o estudo das funções cognitivas e de atenção.

McPherson (1996) e Hall (2006) referiram que os potenciais evocados auditivos de longa latência são respostas bioelétricas da atividade do tálamo e do córtex, que ocorrem num intervalo entre 100 e 700 ms. O registro do PEALL é caracterizado por uma sequência de picos com polaridade negativa-positiva-negativa-positiva (N1-P2-N2-P3) acima e abaixo da linha de base, respectivamente, ou seja, o N1 ocorre ao redor de 100ms; o P2 em torno de 160 ms; o N2 próximo a 200 ms; e o P3 ao redor de 300 ms. Segundo Hall (2006), a análise dos registros em termos de latência de onda é o parâmetro mais importante na análise do PEALL. A amplitude é outro parâmetro importante na interpretação dos resultados, relativa ao evento ou tarefa envolvida na resposta. É a medição do tamanho da atividade elétrica, medida em microvolts (μV), preferencialmente, da linha de base do registro até o pico da onda, e analisada individualmente (McPherson, 1996).

Com relação aos componentes do PEALL, Alain et al. (2007) referiram que o componente P1 ocorre em média 50ms depois do início do som e é responsável por codificar as características acústicas do som, como frequência e tempo. Esse componente ocorre em função da ativação de áreas corticais auditivas secundárias (porção lateral do giro de Heschel), do hipocampo, do plano temporal e da região temporal lateral, evidenciados pelas medidas de eletrodos da linha mediana central e centrolateral (Sharma et al., 2007). O

componente P1 deve estar presente no registro do PEALL exógenos e os possíveis geradores destes componentes iniciais P1 e N1 incluem o córtex auditivo primário e atividade intra e intercortical recorrente (Ponton et al., 2000; Sharma et al., 2007).

A onda N1 tem como geradores neurais o córtex auditivo primário e o secundário – das porções superiores e laterais do lobo temporal. Ocorre por volta de 80 a 150ms, mais precisamente 100ms depois do início do estímulo com amplitude negativa entre 5 e 10 μ V (tipicamente maior em adultos) (Kadner et al., 2002; Hall, 2007). Autores consideram o N1 um marcador da atividade cortical auditiva da decodificação das características acústicas, tendendo a se tornar mais acentuado em adultos ao longo do desenvolvimento, embora possa se ausentar em crianças muito pequenas, e tendendo a diminuir com o envelhecimento (Kraus et al., 1993; Bruneau et al., 1997; Ponton et al., 2000; McArthur et al., 2002).

O componente P2 tem sua amplitude relacionada à discriminação auditiva, sendo este considerado como biomarcador de aprendizagem dos aspectos auditivos e linguísticos. Estudos demonstraram que uma melhora da amplitude de P2 ocorre com o treinamento auditivo controlado. Estas mudanças na morfologia da onda refletem o aumento da sincronia neural associado à melhora da percepção de fala (Tremblay et al., 2001).

Em relação ao componente N2, este também está relacionado à discriminação auditiva, uma vez que estudos tem demonstrado uma diminuição na amplitude do N2, indicando prejuízos nas funções de discriminação e atenção ao estímulo (Musiek, 2006; Hommet et al., 2009; Senderecka et al., 2012; Mahé et al., 2014).

O P3 consiste em uma onda de pico positivo gerada em torno de 300 ms e reflete a atividade de áreas cerebrais relacionadas com a cognição, a memória e a atenção auditiva (McPherson et al., 2008; Mendonça et al., 2013).

3.3 Correlação entre MPS e a via auditiva periférica e central

Para correlacionar a MPS com alterações na via auditiva periférica e/ou central, foi considerado a variabilidade dos tipos de MPS avaliados em cada estudo. No entanto, dentro dos diferentes tipos de MPS, Papsin et al. (1998) destacaram a presença de perda auditiva de maior relevância em indivíduos com MPS do tipo I, II e IV.

Keilmann et al. (2012) realizaram um estudo utilizando o banco de dados internacional Hunter Outcome Survey. Para a investigação da história natural da perda auditiva em indivíduos com MPS II a longo prazo, foram utilizados os dados adquiridos a partir de 554 indivíduos com MPS II. Os resultados revelaram que apenas 16% dos indivíduos incluídos na entrada HOS tinham audição normal, enquanto os demais apresentaram perda auditiva de grau leve (24%), grau moderado (31%), grau severo (22%), ou grau profundo (7%), sendo que em 25% a perda auditiva era do tipo neurosensorial (PANS). O estudo verificou, também, que esses indivíduos começaram a apresentar perda auditiva no período de dois a quatro anos de idade. Referiram, ainda, que os indivíduos com MPS II tiveram maior incidência de PANS do que indivíduos com outros tipos de MPS, com aumento do limiar auditivo de aproximadamente 1 dB por ano.

Lin et al. (2014) e Oxford et al. (2018) observaram menor incidência e severidade da perda auditiva em indivíduos mais jovens, porém um outro estudo (Costa et al., 2012) não observou correlação com a idade.

Silveira et al. (2018) realizaram um estudo para avaliar a audição de indivíduos com MPS, utilizando a audiometria tonal limiar convencional e a imitanciometria. A amostra foi composta por 51 indivíduos, sendo que destes 96,2% apresentaram perda auditiva do tipo condutivo. Com relação ao grau, a perda auditiva leve foi a mais frequente (37,3%), seguida pelo grau moderadamente severo (36,3%). Em relação à imitanciometria, a curva timpanométrica do tipo B (80,4%) foi a mais frequente.

Nagão et al. (2018) avaliaram 14 indivíduos com MPS IV com idade entre 12 e 38 anos, por meio das respostas auditivas de tronco encefálico e emissões otoacústicas, além da audiometria tonal liminar, timpanometria e reflexos acústicos. Os autores encontraram limiares auditivos normais em ambas as orelhas, entretanto os resultados eletrofisiológicos sugeriram uma gama de alterações no PEATE, com respostas diversas entre os indivíduos. Portanto, os resultados indicaram que, apesar dos limiares tonais normais, alguns indivíduos apresentaram alteração na via auditiva em tronco encefálico identificada pelo PEATE.

Nakamura et al. (2020) realizaram um estudo de caso, onde foi analisada a MPS IV (Mórquio). Neste caso, foi identificada perda auditiva de grau leve no lado esquerdo durante uma triagem neonatal e depois houve o desenvolvimento de otite média serosa na infância. Aos 24 meses de idade iniciou a TRE e foi reavaliado anualmente. O estudo concluiu que houve

melhora da otite média serosa e da perda auditiva leve presente antes da TRE após os três anos de idade.

De acordo com a literatura compulsada, no que diz respeito aos procedimentos empregados, pode ser observado que a audiometria tonal e imitanciometria foram os principais recursos clínicos utilizados para a avaliação da audição de indivíduos com MPS. Nos estudos analisados, verificou-se que alguns não realizaram a classificação da perda auditiva quanto ao tipo. Dentre os que descreveram esta variável, foi evidenciada presença de perda auditiva do tipo condutiva e mista. Este achado destaca novamente o comprometimento de orelha média; no entanto demonstra que este não é o único local da via auditiva comprometida nestes indivíduos. Considerando que a perda auditiva mista foi observada nos estudos de Mesolella et al. (2013), Gomes et al. (2014), Lin et al. (2014) e Gokdogan et al. (2016), torna-se evidente que alterações cocleares ou neurais também podem ser frequentemente encontradas.

Ainda quanto às características da perda auditiva em indivíduos com MPS, observou-se de maneira geral uma maior incidência de perdas de grau leve nos estudos que descreveram essa variável (Lin et al., 2014; Gokdogan et al., 2016; Vargas-Gamarra et al., 2017). Considerando a variabilidade dos tipos de MPS avaliados em cada estudo, não foi possível analisar a predominância da perda auditiva com relação ao tipo de MPS. Papsin et al. (1998) destacaram presença de perda auditiva de maior relevância em indivíduos com MPS do tipo I, II e IV.

Mesolella et al. (2013), Lin (2014) e Gokdgan (2016) encontraram, na imitanciometria, curva timpanométrica do tipo A ou C em indivíduos com MPS. Outros estudos observaram que indivíduos com MPS tendem a apresentar

maior incidência de timpanogramas com curva do tipo B, evidenciando que o comprometimento de orelha média pode ser destacado como uma característica frequentemente observada em indivíduos com MPS (Mesolella et al., 2013, Duallibi et al., 2015).

Além disso, alguns autores ressaltaram, também, que não foi possível realizar a imitanciometria em participantes dos estudos, pois alguns deles faziam uso de tubo de ventilação na membrana timpânica, devido às otites recorrentes que estes indivíduos apresentavam (Costa et al., 2012; Dualibi et al., 2016).

Outros estudos (Gomes, 2011; Costa, 2012 e Vargas-Gamarra, 2017) avaliaram os PEATE em indivíduos com MPS, utilizando este procedimento apenas com o objetivo de estimar ou confirmar os limiares auditivos, uma vez que avaliaram crianças muito pequenas, as quais ainda não eram capazes de responder às avaliações comportamentais. Sendo assim, nestes estudos não foram exploradas as características das variáveis analisadas nestes procedimentos, como valores de latência e interpicos das ondas dos PEATE.

No estudo de Bicalho et al. (2015) foi realizado o PEATE em nove indivíduos com MPS, na faixa etária entre cinco e 17 anos. O limiar eletrofisiológico foi realizado somente em seis indivíduos, com resultados entre 35 a 90dB. O estudo obteve resultados normais em 88% dos indivíduos. Dos indivíduos avaliados, somente um apresentou atraso em todas as ondas, com interpicos normais. Entre os indivíduos que realizaram o PEATE, sete (77,7%) apresentaram perda auditiva do tipo condutiva na audiometria tonal.

Cho et al. (2008) avaliaram 19 indivíduos do sexo masculino com MPS tipo II (síndrome de Hunter) e idade variando de três a 14 anos. Neste estudo,

o limiar auditivo foi mensurado por meio do PEATE e pela audiometria tonal liminar, observando-se resultados que diferiram significativamente entre perda auditiva leve e moderada/grave.

Anh et al. (2019) avaliaram 124 indivíduos com MPS, incluindo 100 homens (80,6%) e 24 mulheres (19,4%) com idade de zero a 33 anos. O subtipo mais comum foi o tipo II (73,4%), seguido pelos tipos I e IV (11,3% para cada um). A avaliação auditiva foi realizada por meio da Audiometria Tonal Limiar (ATL) em 71 indivíduos (57,3%) e do PEATE em 53 (42,7%). Dos 53 indivíduos que foram avaliados com o PEATE, apenas dois indivíduos tinham audição normal na ATL com limiares < 20 dB em ambas as orelhas.

No que concerne aos PEALL, foi realizada uma extensa busca na literatura especializada a respeito, entretanto não foram encontrados estudos que investigaram os PEALL em indivíduos com MPS.

Cabe ressaltar aqui a importância da realização de mais estudos que investiguem os Potenciais Evocados Auditivos em indivíduos com MPS, visto que além do comprometimento condutivo, pode-se observar também comprometimento da via auditiva central nesta população (Gomes et al., 2011; Costa et al., 2013; Mesolella et al., 2013; Lin et al., 2014).

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal, em indivíduos com MPS, que são atendidos no Departamento de Genética do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

A presente pesquisa obteve aprovação pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelo 2.227.571 (ANEXO I). A pesquisa foi realizada no Instituto de Tratamento de Câncer Infantil e no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP, em conjunto com a equipe multidisciplinar do Departamento de Genética do Instituto da Criança (ICr) da FMUSP.

Os participantes da pesquisa e seus responsáveis receberam todas as informações e orientações prévias sobre todos os procedimentos envolvidos e, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO II) pelos pais ou responsáveis e assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (ANEXO III) pelo participante da pesquisa, deu-se início à coleta de dados.

4.1 Casuística

Para a seleção da amostra foram adotados os seguintes critérios de inclusão: indivíduos de qualquer gênero e idade entre oito e 46 anos, com diagnóstico clínico de MPS de qualquer tipo, atendidos no Departamento de Genética do ICr – FMUSP nos anos de 2017 a 2020, em que os responsáveis concordassem em participar da pesquisa.

No que tange aos critérios de exclusão foram considerados os indivíduos que não realizaram todos os procedimentos propostos para compor o protocolo da presente pesquisa.

Foram levantados, por meio da análise de prontuários, 28 indivíduos com MPS atendidos no Departamento de Genética do ICr. Entretanto, desses 28, cinco não foi possível obter contato telefônico pelo número fornecido no cadastro do Departamento de Genética. Dos 23 contatados via telefone, sete se recusaram a participar da pesquisa sob justificativa da pandemia de COVID-19 e/ou outras condições de saúde dos participantes. Além disso, apenas um indivíduo foi excluído da amostra por não contemplar a bateria de testes audiométricos propostos nesta pesquisa.

Desta forma, a amostra final foi composta por 15 indivíduos na faixa etária de oito a 46 anos (uma mulher e 14 homens).

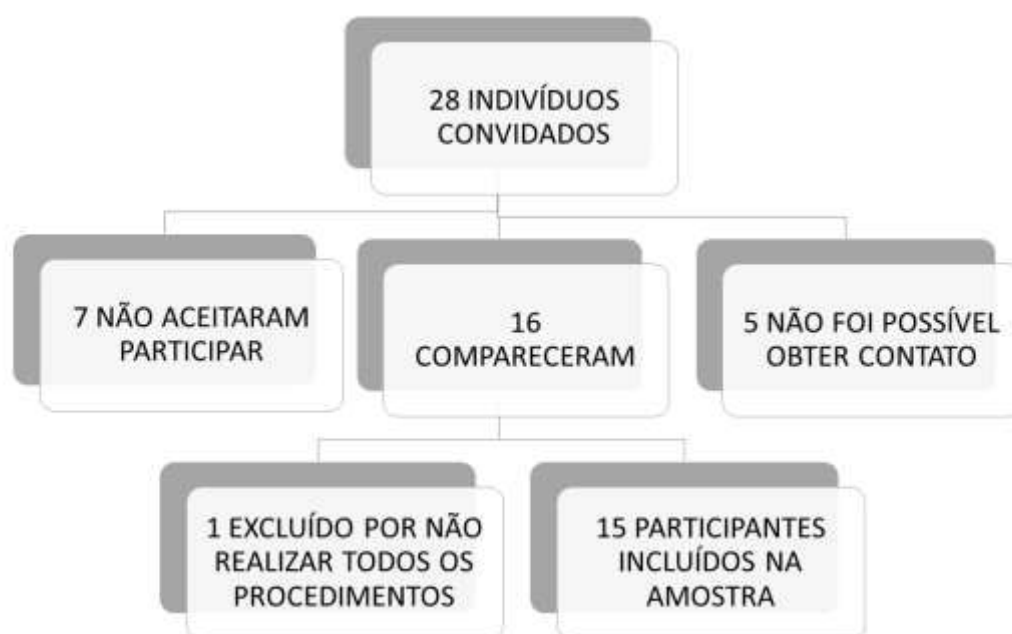


Figura 1- Fluxograma da seleção dos indivíduos com MPS para o estudo.

4.2 Material

Os materiais e equipamentos utilizados para a realização das avaliações serão descritos a seguir:

- Protocolo de coleta da história clínica do indivíduo (Anamnese Infantil e Anamnese Adulto - ANEXO V) elaborado e utilizado pelo Setor de Audiologia Clínica do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP;
- Otoscópio da marca *Heine*, modelo Mini Heine 2000, para inspeção visual do meato acústico externo;
- Analisador de orelha média marca Interacoustics modelo AT235 e modelo Zodiac 90 para realização das Medidas de Imitância Acústica;
- Audiômetro marca *Otometrics*, modelo Itera II, e fone de ouvido supra aurais modelo TDH-50 atendendo aos padrões ANSI S3.6-1989 e IEC-1988. Cabina acústica atendendo à norma ANSI S3.1-1991 de quantidade de ruído ambiental, para a realização da Audiometria Tonal Liminar (ATL) e Audiometria Vocal;
- Equipamento da marca *Intelligent Hearing System*, modelo Smart EP para a realização da avaliação eletrofisiológica da audição por meio dos Potenciais Evocados Auditivos (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE e Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência – PEALL). Este equipamento consiste em um computador portátil, um gerador de estímulos acústicos, um “mediador” (caixa na qual são conectados eletrodos), cinco eletrodos de superfície (cobre), fones de ouvido de inserção modelo ER 3-A e olivas descartáveis;
- Pastas abrasiva e eletrolítica;

- Esparadrapo do tipo microporoso.

4.3 Procedimentos

4.3.1 Informações sobre a pesquisa para os pais ou responsáveis

Os esclarecimentos sobre a pesquisa foram realizados de forma verbal, para os responsáveis e indivíduos participantes, anteriormente à realização das avaliações.

O consentimento dos participantes foi realizado por meio da assinatura do TCLE e/ou TALE, sendo que apenas após a assinatura deu-se início à coleta de dados.

4.3.2 Coleta da história clínica dos indivíduos

A anamnese foi realizada com os responsáveis no caso de crianças e com os próprios indivíduos quando adultos, sendo utilizado o protocolo de Anamnese Infantil e de Adultos do Curso de Fonoaudiologia da FMUSP, a fim de se obter maiores informações sobre a vida pregressa do indivíduo e queixas auditivas.

4.3.3 Avaliação audiológica básica

Após a coleta da história clínica do indivíduo, foi realizada a inspeção visual do meato acústico externo, com o objetivo de verificar possíveis obstruções por presença de cerume ou corpo estranho e, caso existisse algum impedimento para a realização do exame, o participante era encaminhado para avaliação e conduta otorrinolaringológica.

Os procedimentos realizados para as avaliações audiológica e eletrofisiológicas da audição foram:

I – Medidas de Imitância Acústica

Para realizar os testes de medidas de imitância acústica, foi realizada a colocação de uma sonda, e de um fone supraural na orelha contralateral (Carvalho, 2003). De acordo com a medida do pico de admitância, a curva timpanométrica foi caracterizada de acordo com os critérios de Jerger (1970). Os reflexos acústicos, ipsi e contralaterais nas frequências de 500 a 4kHz, foram testados manualmente e foram retestados em casos de ausência de reflexos.

Primeiramente foi realizada a Timpanometria e, a seguir, a pesquisa dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais. Os critérios de análise e normalidade adotados foram:

- **Timpanometria:** curvas timpanométricas classificadas em Tipo A, Tipo B, Tipo C, Tipo As e Tipo Ad, (Jerger, 1970), sendo considerada normal a Tipo A.

- **Reflexos Acústicos** Ipsilaterais e Contralaterais: classificados em presentes e ausentes e, quando presentes, considerado normal nas frequências de 500, 1000, e 2000 Hz se identificados nas intensidades entre 80 e 95 dB NA (reflexos ipsilaterais) e nas intensidades entre 90 e 105 dB NA (reflexos contralaterais) (Carvalho et al., 2000).

II – Audiometria Tonal Liminar e Audiometria Vocal

A **Audiometria Tonal Liminar (ATL)** foi realizada nas frequências de 250 a 8000 Hz em cabina acústica. Quando alguma frequência entre 0,5 e 4 kHz apresentava limiares superiores a 20 dBNA, era realizada a audiometria tonal por via óssea para determinar o tipo da perda auditiva, de acordo com o proposto por Silman e Silverman (1997). Para essa avaliação, foram seguidos

os seguintes critérios de normalidade: limiares auditivos menores ou iguais a 25 dBNA em todas as frequências de 250 a 8KHz.

Os resultados alterados na ATL foram classificados em perda auditiva neurossensorial (PANS), perda auditiva condutiva (PAC), perda auditiva mista (PAM), de acordo com os critérios estabelecidos por Silman e Silverman (1997): perda auditiva condutiva (limiares de \leq VO 15 dB, limiares de VA \geq 25 dB, Gap aéreo-ósseo \geq 15 dB), perda auditiva mista (limiares de VO $>$ 15 dB, limiares de VA $>$ 25 dB, Gap aéreo-ósseo \geq 15 dB) e perda auditiva neurossensorial (limiares de VO $>$ 15 dB, limiares de VA $>$ 25 dB, Gap aéreo-ósseo \leq 10 dB).

Em relação ao grau da perda auditiva, esta foi classificada em leve, moderada, moderadamente-severa, severa e profunda, de acordo com os critérios estabelecidos por Silman e Silverman (1997):

- Limiares auditivos dentro da normalidade: $<$ 26 dB NA
- Perda auditiva de grau leve: de 26 a 40dB NA
- Perda auditiva de grau moderado: de 41 a 55dB NA
- Perda auditiva de grau moderadamente-severo: de 56 a 70 dB NA
- Perda auditiva de grau severo: de 71 a 90 dB NA
- Perda auditiva de grau profundo: $>$ 90 dB NA.

O grau da perda auditiva foi estabelecido por frequência utilizando os critérios acima mencionados, do grau menor para o maior, para melhor caracterizar a curva audiométrica dos indivíduos com MPS.

Na **Audiometria Vocal** foram pesquisados o Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) com as listas de vocábulos propostas por Santos e Russo (1991). O indivíduo foi

orientado a repetir as palavras ditas pela pesquisadora. Quanto ao critério de normalidade do LRF, utilizou-se respostas iguais ou até 10 dB acima da média dos limiares auditivos das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz na audiometria tonal (Santos e Russo, 1991).

No IPRF, foi falada uma lista de 25 palavras monossilábicas e solicitado ao indivíduo para que as repetisse da forma que ouvir. De acordo com o proposto por Santos e Russo (1991), para classificar o IPRF utilizou-se como critério de normalidade porcentagem de acerto entre 88% e 100% na intensidade de 30 dB acima do LRF.

III – Potenciais Evocados Auditivos

Na realização dos Potenciais Evocados Auditivos (PEAs), o indivíduo permaneceu sentado em uma poltrona reclinável, em um ambiente eletricamente protegido e acusticamente isolado. A superfície da pele foi limpa com pasta abrasiva, sendo fixados os eletrodos por meio de pasta eletrolítica e esparadrapo micropore, a fim de melhorar a condutividade elétrica. O posicionamento dos eletrodos esteve de acordo com a norma internacional IES 10-20 (Jasper, 1956). Os valores de impedância dos eletrodos foram verificados, devendo estar situados abaixo de 5 kOhms. Os estímulos acústicos foram apresentados por meio do fone de inserção com olivas descartáveis. Inicialmente foi realizado o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico com estímulo clique e, em seguida, os Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência com estímulo *Tone Burst*, descritos a seguir:

A- Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

Para a realização do PEATE, foi utilizado o estímulo clique com polaridade rarefeita, apresentado monoauralmente a 80 dBnNA, em uma

velocidade de apresentação de 19,0 cliques por segundo, com duração de 0,1 milissegundos, sendo empregado um total de 2000 estímulos. Os eletrodos foram posicionados no vértex (Cz) e nas mastóides direita e esquerda (A2 e A1). Foram gravados dois registros para cada orelha testada, verificando-se assim a reprodução dos traçados e confirmando a existência de respostas. No traçado resultante, as ondas I, III e V e os interpicos I-III, III-V e I-V foram identificados e analisados, sendo os resultados classificados como normal e alterado quando apresentaram:

Normal: Para a análise qualitativa (normal/alterado), foi utilizado o critério de normalidade conforme descrito no Quadro 1, sendo considerado como normais o valor da média somado ou subtraído de um desvio padrão para a latência do interpico e até dois desvios padrão para a latência absoluta das ondas. Para a análise quantitativa, foram considerados os valores de latência absoluta das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V em milissegundos.

Quadro 1 - Padrão de normalidade para os valores de latências absolutas e de interpicos (ms) adotados para análise do PEATE.

	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
Média (ms)	1,54	3,69	5,54	2,14	1,86	4,00
Desvio Padrão (ms)	0,11	0,10	0,19	0,23	0,14	0,20

Fonte: Manual do equipamento Biologic – Evoked Potential User Manual; 1993.

Foi considerado como normalidade dois desvios padrão para as latências absolutas e um desvio padrão para os interpicos no PEATE.

Os resultados que não preencheram os critérios descritos anteriormente no Quadro 1 foram classificados em alterados, sendo descritos os tipos de alterações de acordo com a localização da alteração (Matas, 2003):

Tronco Encefálico Baixo (TEB): quando os valores de latência das ondas III e V, e/ou os interpicos I-III e I-V, encontravam-se aumentados, o resultado foi considerado como sugestivo de alteração na via auditiva em tronco encefálico baixo;

Tronco Encefálico Alto (TEA): quando os valores de latência da onda V, e/ou os interpicos I-V e III-V encontravam-se aumentados na presença de latências absolutas normais para as ondas I e III, o resultado foi considerado como sugestivo de alteração na via auditiva em tronco encefálico alto;

Tronco Encefálico Baixo e Alto (TEB + TEA): quando foram encontradas alterações do tipo TEB e TEA, concomitantemente, para o mesmo indivíduo;

Comprometimento de Orelha Média (COM): quando os valores de latência das ondas I, III e V encontravam-se aumentados, e os interpicos I-III, III-V e I-V normais, o resultado foi considerado como sugestivo de comprometimento de orelha média;

Comprometimento Sensorial (CSENS): quando houve uma ausência de resposta compatível com limiares auditivos registrados na audiometria tonal.

B – Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL)

Para realização do PEALL, foi utilizado o estímulo *tone burst* apresentado monoauralmente a 75 dBnNA, em uma velocidade de apresentação de 1,1 cliques por segundo, sendo empregado um total de 300 estímulos. O estímulo

frequente foi apresentado a 1000 Hz e o raro a 1500 Hz, sendo que 15% dos estímulos corresponderam ao estímulo raro.

Foram analisadas as latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3. Quanto as amplitudes P1-N1, P2-N2 e N2-P3, estas foram analisadas apenas quantitativamente.

Em relação aos PEALL, estes foram classificados em normal e alterado quando apresentaram:

Normal: latências absolutas dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 segundo os valores de normalidade propostos por McPherson (1996), para as faixas etárias de 5 a 12 anos e acima de 12 anos, conforme o Quadro 2.

Quadro 2 - Padrão de normalidade das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 (em milissegundos-ms) do PEALL proposto por McPherson (1996), para as faixas etárias de 5 a 12 anos, de 17 a 30 anos e de 30 a 50 anos.

Componente	Latência em ms (5 a 12 anos)	Latência em ms (17 a 30 anos)	Latência em ms (30 a 50 anos)
P1	54 a 75 ms	54 a 73 ms	54 a 73 ms
N1	83 a 135 ms	83 a 135 ms	83 a 135 ms
P2	137 a 194 ms	137 a 194 ms	137 a 194 ms
N2	200 a 280 ms	188 a 231 ms	188 a 231 ms
P3	241 a 396 ms	225 a 365 ms	290 a 380 ms

Os resultados que não se encontravam de acordo com os critérios previamente descritos no Quadro 2 foram considerados alterados. Os tipos de alterações encontradas foram classificados em:

- **Atraso:** quando a latência dos componentes se encontrava aumentada, se comparada aos valores de normalidade adotados;
- **Ausência:** quando não foi encontrada presença do componente.

4.4 Análise dos dados

Após a coleta, os dados obtidos foram tabulados e analisados estatisticamente de forma quantitativa e qualitativa.

Na análise quantitativa dos dados, foram realizadas medidas descritivas de média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo dos resultados de cada avaliação realizada. Os resultados obtidos em cada procedimento foram comparados, entre as orelhas direita e esquerda, por meio do Teste Anova.

Na análise qualitativa dos dados, os resultados foram descritos em proporção de alteração e em tipos de alterações, seguindo os critérios de avaliação já apresentados. O Teste Qui-Quadrado de Pearson (χ^2) ou o Teste Exato de Fisher foram adotados para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, tais como presença e ausência de resposta ou de alteração (normal/alterado) na comparação entre as orelhas direita e esquerda. Para todas as análises, adotou-se nível de significância estatística $p\text{-valor} \leq 0,05$ (5%) (Bussab e Morettin, 2002; Field, 2018).

5. RESULTADOS

Neste capítulo apresentaremos os resultados obtidos das avaliações auditivas da via periférica e central.

Foram realizadas análises descritivas, quantitativas e qualitativas dos achados na avaliação comportamental, eletroacústica e eletrofisiológica da audição.

Para facilitar a visualização dos resultados, este capítulo foi dividido em cinco partes, a saber:

- Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS, faixa etária e gênero.
- Caracterização dos resultados da avaliação audiológica comportamental
- Caracterização dos resultados da avaliação eletroacústica.
- Caracterização dos resultados da avaliação eletrofisiológica da audição.

5.1 Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS, faixa etária e gênero.

Na Tabela 1 será apresentada a caracterização da amostra em relação à faixa etária e tipo de MPS.

Tabela 1 - Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS e faixa etária dos indivíduos.

Faixa etária	MPS I		MPS II		MPS VI		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<10	1	50%	0	0%	1	100%	2	13%
10-19	1	50%	3	25%	0	0%	4	27%
20-29	0	0%	1	8%	0	0%	1	7%
30-39	0	0%	5	42%	0	0%	5	33%
≥40	0	0%	3	25%	0	0%	3	20%

5.2 Caracterização dos resultados da avaliação audiológica comportamental.

Nessa segunda parte, será apresentada a análise quantitativa e qualitativa dos dados da avaliação comportamental da audição por meio da ATL, descrevendo-os em proporção de alteração e tipos de alterações, seguindo os critérios apresentados no capítulo Métodos.

A Tabela 2 mostra a análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na audiometria tonal nas orelhas direita e esquerda, para as frequências de 250Hz a 8000Hz.

Tabela 2 - Análise descritiva e comparação entre as orelhas direita e esquerda, dos limiares auditivos na ATL, para cada frequência, em indivíduos com MPS.

		Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
250 Hz	OD	25,0	13,23	10	20	50	0,063
	OE	20,3	9,72	5	20	40	
500 Hz	OD	25,7	16,02	5	20	55	0,455
	OE	24,0	11,37	5	20	45	
1 kHz	OD	27,0	22,10	0	20	90	0,734
	OE	25,7	13,61	5	20	55	
2 kHz	OD	34,0	21,89	10	25	90	0,455
	OE	31,0	14,66	5	30	55	
3 kHz	OD	40,3	27,68	0	35	90	1,000
	OE	40,3	20,91	5	45	75	
4 kHz	OD	43,0	25,62	5	45	90	0,455
	OE	40,7	23,21	0	50	75	
6 kHz	OD	47,0	25,55	10	50	90	0,826
	OE	46,3	27,15	5	55	85	
8 kHz	OD	48,3	27,49	5	50	90	0,372
	OE	50,7	26,04	10	55	85	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste ANOVA

Na Tabela 2 foi possível observar que essas comparações não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as orelhas direita e esquerda em nenhuma das frequências analisadas.

O Gráfico 1 representa a média dos limiares auditivos obtidos na ATL nas orelhas direita e esquerda para as frequências de 250 Hz a 8000 Hz.

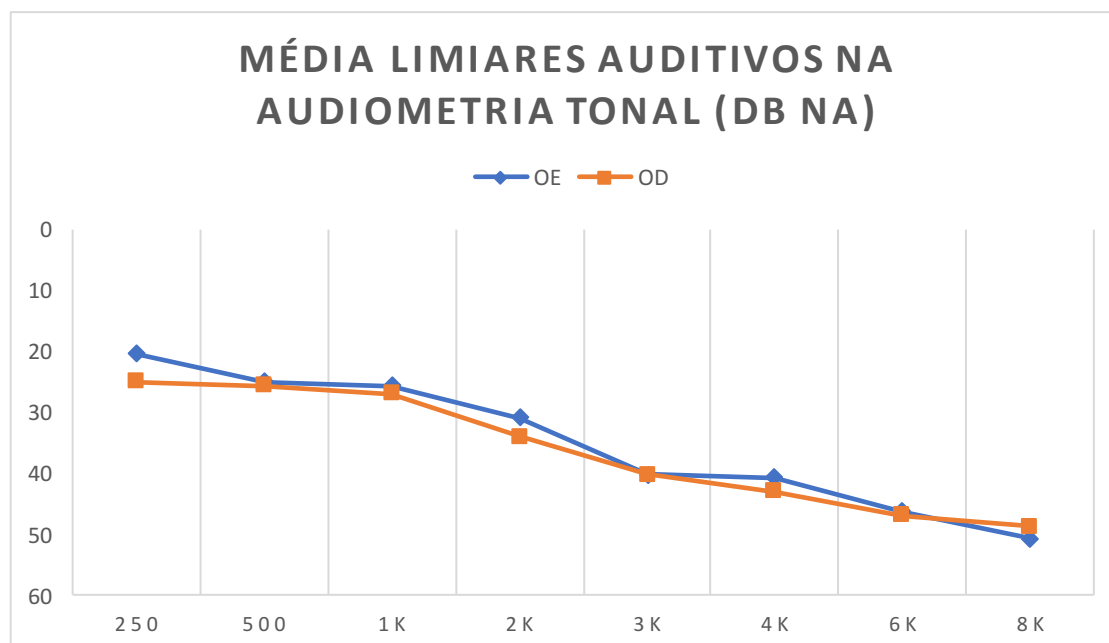


Gráfico 1 – Representação gráfica dos limiares auditivos obtidos na ATL nas orelhas direita e esquerda para as frequências de 250 Hz a 8000 Hz.

Na Tabela 3 encontra-se a análise qualitativa em relação aos resultados obtidos na ATL (normal e alterado) nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 3 - Análise qualitativa dos dados obtidos na ATL (normal e alterado) nas orelhas direita e esquerda.

	Normal		Alterada		Total		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
OD	4	26,7	11	73,3	15	100,0	>0,999
OE	3	20,0	12	80,0	15	100,0	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as orelhas direita e esquerda com relação à presença e ausência de alteração na ATL.

No Gráfico 2 encontra-se a análise qualitativa (normal e alterado) dos resultados encontrados na ATL de acordo com o tipo de MPS.

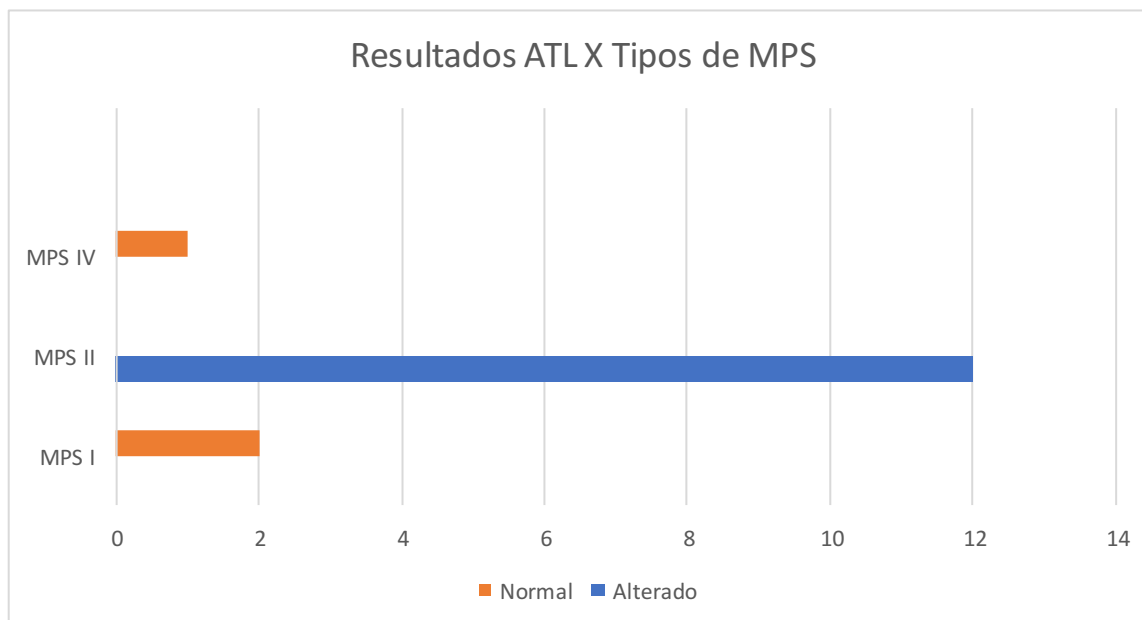


Gráfico 2 – Análise qualitativa (normal e alterado) dos resultados encontrados na ATL de acordo com o tipo de MPS.

Pode-se verificar que foram encontrados resultados alterados na ATL apenas em indivíduos com diagnóstico de MPS II.

Na Tabela 4 encontra-se a relação dos tipos de alteração da ATL nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 4 - Análise qualitativa em relação ao tipo de perda auditiva encontrada na ATL nas orelhas direita e esquerda.

	PAM		PAC		PANS		Total		p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
OD	2	18,2	0	0	9	81,8	11	100	0,205
OE	0	0	1	8,3	11	91,7	12	100	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda, PAM = perda auditiva mista, PAC = perda auditiva condutiva, PANS = perda auditiva neurossensorial

p-valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

Na Tabela 4 não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as orelhas direita e esquerda com relação aos tipos de perda auditiva encontradas na ATL.

Na Tabela 5 encontra-se a análise qualitativa em relação ao grau da perda auditiva nas orelhas direita e esquerda encontrada na ATL.

Tabela 5 - Análise comparativa quanto ao grau de perda auditiva entre as orelhas direita e esquerda.

	Leve		Leve/Mod		Leve/Mod severo		Leve/Severo		Mod/Severo		Total		p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
OD	1	9,1	3	27,3	4	36,3	2	18,2	1	9,1	11	100	0,843
OE	2	16,7	3	25	5	41,6	2	16,7	0	0	12	100	
Total	3	13,1	6	26,1	9	39,1	4	17,4	1	4,3	23	100	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda, Leve/mod = leve a moderado; Leve/Mod severo = leve a moderadamente severo; Leve/severo = leve a severo; Mod/severo = moderado a severo

p-valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as orelhas direita e esquerda com relação ao grau da perda auditiva encontrada na ATL.

Tabela 6 – Distribuição do número de indivíduos com MPS quanto aos tipos de perda auditiva encontrados na ATL.

Tipos de perda auditiva	PAC		PAM		PANS unilateral		PANS bilateral		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Indivíduos	1	7,1	2	14,3	2	14,3%	9	64,3	14	100

Legenda: PAC = perda auditiva condutiva, PAM= perda auditiva mista, PANS= perda auditiva neurossensorial

Com relação aos testes de fala, Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF), todos os valores foram compatíveis com os limiares auditivos encontrados na ATL.

5.3 Caracterização dos resultados da avaliação eletroacústica.

A Tabela 7 apresenta a distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados para as curvas timpanométricas nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 7 - Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados para as curvas timpanométricas nas orelhas direita e esquerda.

	Normal		Alterado		p-valor
	N	%	N	%	
OD	12	80	3	20	>0,999
OE	12	80	3	20	
TOTAL	24	80	6	20	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda
p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

A Tabela 8 apresenta a distribuição de ocorrência quanto ao tipo de alteração na curva timpanométrica nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 8 - Distribuição da ocorrência quanto ao tipo de alteração na curva timpanométrica nas orelhas direita e esquerda.

	B		C	
	N	%	N	%
OD	0	0	3	60
OE	1	100	2	40
TOTAL	1	100	5	100

Legenda: B = curva timpanométrica tipo B, C = curva timpanométrica tipo C

Na Tabela 9 é possível observar a análise descritiva da presença e ausência dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais nas orelhas direita e esquerda, nas frequências de 500 a 4KHz.

Tabela 9 – Análise qualitativa da presença e ausência dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais nas orelhas direita e esquerda, nas frequências de 500 a 4.000 Hz.

		500 Hz				1.000 Hz				2.000 Hz				4.000 Hz			
		A		P		A		P		A		P		A		P	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
OD	IPSI	7	47	8	53	8	53	7	47	7	47	8	53	7	47	8	53
	CONTRA	7	47	8	53	7	47	8	53	7	47	8	53	7	47	8	53
OE	IPSI	9	60	6	40	9	60	6	40	9	60	6	40	9	60	6	40
	CONTRA	9	60	6	40	9	60	6	40	9	60	6	40	9	60	6	40

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda, A = ausente, P = presente

5.4 Caracterização dos resultados da avaliação eletrofisiológica da audição.

Na Tabela 10 serão apresentados os dados da análise descritiva dos valores médios de latências absolutas das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE para as orelhas direita e esquerda.

Tabela 10 – Análise descritiva dos valores médios das latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V (em ms) do PEATE para as orelhas direita e esquerda.

	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
Onda I	OD	14	1,59	0,15	1,35	1,57	1,85	0,118
	OE	14	1,67	0,17	1,40	1,63	2,00	
Onda III	OD	15	3,88	0,30	3,48	3,85	4,55	0,123
	OE	15	3,81	0,24	3,50	3,80	4,25	
Onda V	OD	15	5,71	0,38	5,40	5,55	6,65	0,437
	OE	15	5,80	0,38	5,18	5,78	6,70	
Interpico I-III	OD	14	2,31	0,32	1,95	2,28	3,10	0,002*
	OE	14	2,14	0,25	1,90	2,08	2,80	
Interpico III-V	OD	15	1,85	0,21	1,50	1,85	2,15	0,248
	OE	15	1,97	0,31	1,65	1,90	2,85	
Interpico I-V	OD	14	4,14	0,43	3,65	3,97	4,95	0,826
	OE	14	4,11	0,31	3,73	4,13	4,75	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste ANOVA, *p-valor com diferença estatisticamente significativa

Na Tabela 10 não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os valores médios das latências absolutas e interpicos no PEATE entre as orelhas direita e esquerda, exceto para o interpico I-III no qual foi observado um maior valor na OD.

A Tabela 11 apresenta a análise qualitativa do PEATE em relação aos resultados normal e alterado para os valores de latências absolutas e interpicos do PEATE nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 11 – Análise qualitativa do PEATE com relação aos valores de latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V nas orelhas direita e esquerda.

Latências absolutas e interpicos			Normal		Alterado		Total		p-valor
			N	%	N	%	N	%	
Onda I	OD		14	93,3	1	6,7	15	100,0	>0,999
	OE		14	93,3	1	6,7	15	100,0	
Onda III	OD		10	66,7	5	33,3	15	100,0	0,681
	OE		12	80	3	20	15	100,0	
Onda V	OD		11	73,3	4	26,7	15	100,0	>0,999
	OE		11	73,3	4	26,7	15	100,0	
Interpico I-III	OD		11	73,3	4	26,7	15	100,0	>0,999
	OE		12	80	3	20	15	100,0	
Interpico III-V	OD		13	86,7	2	13,3	15	100,0	>0,999
	OE		12	80	3	20	15	100,0	
Interpico I-V	OD		11	73,3	4	26,7	15	100,0	0,438
	OE		09	60	6	40	15	100,0	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

Na Tabela 11 não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as orelhas direita e esquerda com relação aos resultados da análise qualitativa para os valores de latências absolutas e interpicos dos componentes do PEATE.

A Tabela 12 apresenta a comparação dos tipos de alterações encontrados no PEATE para as orelhas direita e esquerda.

Tabela 12 - Comparação dos tipos de alterações encontrados no PEATE entre as orelhas direita e esquerda.

	TEB		TEA		TEB + TEA		CSNES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
OD	4	57,1	0	0	2	28,6	1	14,3	7	100
OE	2	28,6	3	42,8	1	14,3	1	14,3	7	100

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda, TEA = alteração tronco encefálico alto; TEB = alteração tronco encefálico baixo; CSNES = sugestivo de comprometimento sensorial

Tabela 13 – Distribuição do número de indivíduos de acordo com o tipo de alteração encontrada no PEATE.

	TEB		TEB		TEA		TEB+TEA		CSNES		TOTAL	
	uni		bilat		Uni		uni		uni			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Indivíduos	4	30,8	1	7,7	3	23,1	3	23,1	2	15,3	13	100

Legenda: TEA = alteração tronco encefálico alto; TEB = alteração tronco encefálico baixo; CSNES = sugestivo de comprometimento sensorial

A Tabela 14 apresenta a análise descritiva dos valores médios de latência (ms) para os componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL para as orelhas direita e esquerda.

Tabela 14 - Análise descritiva dos valores médios de latência (em ms) para os componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL para as orelhas direita e esquerda.

Latência PEALL	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
P1	OD	15	67,20	25,92	34	62	123	0,232
	OE	15	70,93	32,99	34	60	160	
N1	OD	15	108,13	23,64	78	108	160	0,062
	OE	15	114,80	30,85	80	103	196	
P2	OD	15	182,07	29,87	130	185	251	0,353
	OE	15	173,40	30,51	145	172	239	
N2	OD	15	236,07	30,46	171	234	289	0,305
	OE	15	226,53	36,35	162	240	290	
P3	OD	15	330,73	37,10	262	321	418	0,023*
	OE	15	364,40	34,92	297	380	405	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste ANOVA, *p-valor com diferença estatisticamente significativa

Na Tabela 14 não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os valores médios de latência para os componentes P1, N1, P2 e N2 do PEALL entre as orelhas direita e esquerda, sendo que para o componente P3 esta diferença foi observada (maior valor de latência na OE).

A análise descritiva dos valores médios de amplitude (μV) P1-N1, P2-N2 e N2-P3 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, pode ser observada na Tabela 15.

Tabela 15 – Análise descritiva dos valores médios de amplitude (em μV) P1-N1, P2-N2 e N2-P3 do PEALL para as orelhas direita e esquerda.

		N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
P1-N1	OD	15	3,23	1,24	1,50	3,39	4,97	0,181
	OE	15	3,58	1,51	1,30	3,63	6,35	
P2-N2	OD	15	3,23	2,18	0,62	3,01	9,58	0,618
	OE	15	2,99	2,43	0,83	2,36	7,72	
N2-P3	OD	15	5,18	3,54	0,65	6,42	9,98	0,031*
	OE	15	3,01	1,92	1,00	2,86	8,61	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste ANOVA, *p-valor com diferença estatisticamente significante

Na Tabela 15 não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os valores médios de amplitude P1-N1 e P2-N2 do PEALL entre as orelhas direita e esquerda, sendo que para a amplitude N2-P3 esta diferença foi observada (maior valor de amplitude na OD).

A Tabela 16 apresenta a análise comparativa dos resultados normais e alterados para os valores médios de latência do PEALL entre as orelhas direita e esquerda.

Tabela 16 - Análise comparativa dos resultados normais e alterados para os valores de latência do PEALL entre as orelhas direita e esquerda.

		NORMAL		ALTERADO		p-valor
		N	%	N	%	
P1	OD	10	66,7	5	33,3	>0,999
	OE	10	66,7	5	33,3	
N1	OD	13	86,7	2	13,3	0,651
	OE	11	73,3	4	26,7	
P2	OD	11	73,3	4	26,7	>0,999
	OE	11	73,3	4	26,7	
N2	OD	9	60,0	6	40,0	0,438
	OE	11	73,3	4	26,7	
P3	OD	13	86,7	2	13,3	0,389
	OE	10	66,7	5	33,3	

Legenda: OD = orelha direita, OE = orelha esquerda

p-valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

Observa-se que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as orelhas direita e esquerda para os resultados normais e alterados quanto aos valores médios de latência dos componentes do PEALL.

Com relação ao tipo de alteração, todos os indivíduos apresentaram atraso no valor de latência dos componentes dos PEALL.

6. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi caracterizar a via auditiva periférica e central em indivíduos com MPS, por meio da análise dos resultados obtidos na avaliação comportamental, eletroacústica e eletrofisiológica da audição.

Mediante pesquisas na literatura e em bases de dados notou-se que há uma escassez de estudos que realizaram as avaliações da via auditiva periférica e central, e analisaram esses componentes na população em questão.

A pandemia do COVID-19 gerou questionamentos sobre todas as perspectivas de vida, seja ela familiar, comunitária, econômica e, principalmente, relacionadas à saúde, destacando – se os mais vulneráveis de nós – indivíduos com doenças raras (Wakap et al., 2020).

O impacto da pandemia COVID-19 afetou severamente as pesquisas científicas e clínicas fazendo com que essas fossem interrompidas (Whitworth, 2020), tornando-as mais desafiadoras; sendo assim, acredita-se que a casuística da presente pesquisa foi afetada pelo período do isolamento mais severo da Covid-19.

A seguir serão apresentadas as discussões referentes à avaliação comportamental, eletroacústica e eletrofisiológica da audição seguindo as seguintes subdivisões:

- Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS, faixa etária e gênero.
- Análise dos resultados da avaliação audiológica comportamental.
- Análise dos resultados da avaliação eletroacústica.
- Análise dos resultados da avaliação eletrofisiológica da audição.

6.1 Caracterização da amostra em relação ao tipo de MPS, faixa etária e gênero.

A Tabela 1 descreve a caracterização da amostra quanto ao tipo de MPS e a faixa etária dos indivíduos.

Devido às condições de raridade da doença e, somados à pandemia do Covid-19, este estudo apresenta um pequeno número amostral o que impossibilitou realizar uma análise estatística de associação entre faixa etária e a presença de perda auditiva.

No que tange o tipo de MPS, pode ser observado que o tipo II Hunter foi o de maior ocorrência, concordando com estudos na literatura que vêm demonstrando que essa síndrome é a mais comum dentre os tipos de MPS (Keilmann et al., 2012; Bicalho, 2015).

No Brasil, os dados da Rede MPS Brasil indicam que a MPS II é o tipo mais frequente no país. A incidência da MPS de casos diagnosticados de 1982 a 2015 em indivíduos brasileiros é de: MPS II (343 casos), MPS VI (238 casos), MPS I (225 casos) (Giugliani et al., 2017).

Com relação à faixa etária, este estudo abrangeu aleatoriamente indivíduos entre 10 e 46 anos de idade, pois os indivíduos (e seus familiares) foram convocados a partir do levantamento de todos os indivíduos com MPS que apresentavam prontuário no Departamento de Genética do Instituto da Criança da FMUSP.

Com relação à gravidade da doença, justificando também o pequeno número amostral, a literatura descreve que o óbito desse perfil de paciente ocorre entre a primeira e a sexta décadas de vida, e isso pode acontecer devido às alterações decorrentes de doença obstrutiva das vias áreas,

insuficiência cardíaca, perda da função neurológica. Para os casos mais graves observa-se sobrevida de uma a duas décadas e, para casos mais tênues, com desenvolvimento tardio, observa-se sobrevida de cinco a seis décadas (Facchin et al., 2012; Silva et al., 2016; Federhen et al., 2017).

Ao analisar o gênero observou-se maior predominância no sexo masculino, visto que dos 15 indivíduos analisados, somente um foi do sexo feminino. Schwartz et al. (2007), em estudo com 77 indivíduos com MPS tipo II, 76 eram do sexo masculino e apenas um do feminino. Silveira et al. (2011) demonstraram que a população masculina também se apresentou mais prevalente em relação à feminina. Dualibi et al. (2016), em estudo com nove pacientes com MPS tipo I, contou com cinco indivíduos do sexo masculino. Já os estudos de Bicalho et al. (2011) e Rutten et al. (2016) demonstraram a análise com total prevalência masculina. O presente estudo corrobora os dados apresentados acima.

6.2. Análise dos resultados da avaliação audiológica comportamental

As Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente, contêm as análises quantitativa e qualitativa da ATL em relação aos limiares auditivos quanto ao tipo e grau de perda auditiva. Podemos observar que não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das análises realizadas entre as orelhas direita e esquerda, para as frequências de 250 Hz a 8000 Hz.

Foi possível observar que a média dos limiares auditivos, apresentadas na Tabela 2 e no Gráfico 1, demonstraram tanto na orelha direita como na esquerda, para as frequências de 250 Hz a 8000 Hz, limiares auditivos mais

elevados nas frequências mais altas, caracterizando configuração descendente nas perdas auditivas.

Neste estudo também foi possível verificar que a maioria dos participantes apresentou perda auditiva (73,3% na orelha direita e 80% na orelha esquerda), sendo todos os casos em indivíduos com MPS tipo II (Tabela 3 e Gráfico 2). Das perdas auditivas identificadas, poucos casos apresentaram comprometimento condutivo (7,1% com perda auditiva condutiva e 14,2% perda auditiva mista), sendo que 64,3% apresentavam perda auditiva neurossensorial (Tabelas 4 e 6).

Quanto ao grau da perda auditiva, foi observada uma certa variabilidade entre grau leve até moderadamente severo. No entanto, o grau de leve a moderadamente severo foi o mais frequente (36,3% na orelha direita e 41,6% na orelha esquerda), conforme a Tabela 5. Estes dados confirmam o tipo de configuração descendente citado anteriormente.

Com relação à presença de perda auditiva, de acordo com Bicalho (2015), dentre os participantes de seu estudo com MPS do tipo II, 94,4% apresentaram alterações ou perda auditiva. Assim como no estudo de Keilmann et al. (2012), que também observou que 94% dos indivíduos apresentavam perda auditiva. E ainda sobre o tipo de MPS com maior comprometimento auditivo, Kariya et al. (2012) encontraram que indivíduos com MPS tipo II (Hunter) apresentaram comprometimento em 75% dos casos.

Portanto, os resultados do presente estudo concordam com os obtidos em estudos anteriores, ou seja, a maioria dos indivíduos com MPS tipo II apresentam algum grau de perda auditiva adquirida.

Quanto ao tipo de perda auditiva, os estudos com indivíduos com MPS

são controversos. Alguns autores (McKusick et al., 1983; Bredenkamp et al., 1992; Motamed et al., 2000) defendem as alterações de orelha média para justificar as perdas condutivas, mas outros como Riedner et al. (1977), Ruckenstein et al. (1991), Abadí et al. (2001), Silveira et al. (2009), Santos et al. (2011), Kariya et al. (2012), Saeed et al. (2013), Lin et al. (2019), Nagao et al. (2019), Ahn et al. (2019) e Giraldo et al. (2020) referem, em seus estudos, comprometimento de orelha interna.

Em relação à perda auditiva, McKusick et al. (1983) mencionaram que é frequente, em todos os seis tipos de MPS, devido à má ventilação da orelha média causada pela obstrução da tuba auditiva e pela presença de secreções espessas, a presença de perda auditiva mista mais frequente. Motamed et al. (2000) também referiram, em seu estudo, que as alterações mais comuns apresentadas pelos indivíduos com MPS foram: otite média recorrente e perda auditiva mista progressiva.

O estudo de Bredenkamp et al. (1992) corrobora os autores acima ilustrados, justificando os achados de perda auditiva com início na adolescência; porém o elemento condutor causado por infecções frequentes do trato respiratório superior e otite média serosa pode estar presente a qualquer momento desde o nascimento.

Os resultados obtidos no presente estudo não corroboram os obtidos nestes estudos prévios, pois houve uma maior ocorrência de perdas auditivas neurossensoriais. No entanto, está de acordo com outros estudos em que a perda auditiva neurossensorial foi verificada em indivíduos com MPS.

No presente estudo os indivíduos com MPS II, na maioria, foram identificados com perda auditiva neurossensorial, de grau moderado a severo,

com configuração descendente. A faixa etária avaliada foi entre oito e 46 anos, sendo a maioria entre 10 e 19 anos e entre 40 e 46 anos, ou seja, não foram avaliadas nem crianças muito pequenas e nem indivíduos idosos. Acredita-se que o presente estudo esteve de acordo com Riedner et al. (1977), Ruckenstein et al. (1991), Abadí et al. (2001), Silveira et al. (2009), Santos et al. (2011), Kariya et al. (2012), Saeed et al. (2013), Lin et al. (2019), Nagao et al. (2019), Ahn et al. (2020) e Giraldo et al. (2020), nos quais alterações cocleares também foram encontradas.

Os autores Leroy e Crocker, em 1966, observaram traços anatomopatológicos de ossos temporais comprovando a existência de acúmulo de GAGs, evidenciando assim a sua prevalência e que deve ser levado em consideração no diagnóstico diferencial audiológico dessa população.

Considerando que a perda auditiva é progressiva, Keleman (1977) relatou em seu estudo que, uma vez presente o elemento neurosensorial, esse tipo de comprometimento pode ser grave e facilmente encontrado em indivíduos que sobrevivem além da segunda década de vida.

Em um estudo realizado com 18 indivíduos com MPS do tipo IV, foi observado que em indivíduos com idade superior a oito anos, a perda auditiva encontrada foi do tipo neurosensorial ou mista, ocasionadas provavelmente pela ocorrência do acúmulo de GAGs em excesso na região coclear (Riedner et al., 1977).

No que tange a progressão da doença, Ruckenstein et al. (1991) referiram que o avanço é resultante do acúmulo de GAGs em estruturas neurovasculares da orelha interna, destruição do órgão de Corti, gânglio espiral e estria vascular, justificando a ocorrência de perda auditiva dos tipos neurosensorial

e misto, fato também observado no presente estudo.

No relato de caso de uma criança com 12 anos de idade portadora de MPS tipo II, Abadí et al. (2001) verificaram a perda auditiva de grau moderado a severo à direita e de grau profundo à esquerda com componentes condutivo e neurosensorial.

Em 2009, Silveira et al. descreveram dois casos de indivíduos com MPS tipo III, sendo um do sexo feminino e outro do masculino com perda auditiva neurosensorial bilateral, sendo o do sexo feminino de grau moderadamente severo em ambas as orelhas e do sexo masculino de grau moderado à direita e grau moderadamente severo à esquerda. Em outro estudo, Santos et al. (2011) afirmaram que crianças apresentavam maior risco de perda auditiva neurosensorial.

O mecanismo exato da perda auditiva neurosensorial em indivíduos com MPS é desconhecido segundo o estudo de Kariya et al. (2012). No entanto, o estudo descreveu as alterações da orelha interna de seis indivíduos com MPS tipo I post mortem. O resultado desse estudo descritivo foi que os órgãos de Corti foram afetados e o número médio de células ciliadas internas e externas diminuiu em indivíduos com MPS I em comparação com controles saudáveis.

Considerando que o tipo de perda auditiva não existe em uniformidade entre os indivíduos (Hendriksz et al., 2013), evidencia - se a variabilidade de resultados de acordo com as características da população com MPS estudada.

Alguns estudos relataram, também, que a perda auditiva seja resultante dos episódios de otite no início da vida, no entanto levantaram a hipótese de que os limiares de condução óssea, após um acompanhamento ainda mais

longo, têm a probabilidade de piorar lentamente (Saeed et al., 2013; Nagao et al., 2019).

Lin et al. (2019) relacionaram a perda auditiva neurosensorial com a idade e, em seu estudo, afirmaram que com o envelhecimento, essa possa ser resultante do acúmulo de GAGs na cóclea, nervo auditivo e tronco encefálico.

No estudo de Ahn et al. (2019) foram avaliados 124 indivíduos, incluindo 100 (80,6%) homens e 24 (19,4%) mulheres, com idade de zero a 33 anos. O subtipo mais comum foi o tipo II (73,4%), seguido pelos tipos I e IV (11,3% para cada). A avaliação auditiva foi realizada com ATL em 71 (57,3%) indivíduos e o PEATE em 53 (42,7%), sendo que o tipo mais comum de perda auditiva foi a neurosensorial, encontrada em todos os subtipos, e o grau de perda auditiva foi variável entre leve a grave, corroborando o presente estudo.

Em um estudo recente, Giraldo et al. (2020) revisaram seis casos de MPS II, todos do sexo masculino, com idade média de 18 anos. Desses indivíduos, cinco apresentaram perda auditiva (83,3%), sendo que destes um teve perda auditiva condutiva (16,6%), três tiveram perda auditiva neurosensorial bilateral severa (50%) e um (16,6%) perda auditiva neurosensorial bilateral leve.

Em relação à timpanometria, Silveira et al. (2009) em estudo de dois indivíduos com MPS III, verificaram que ambos apresentavam perda auditiva neurosensorial bilateral e curvas timpanométricas tipo A com presença de reflexos acústicos contralaterais, fato também observado no presente estudo.

No que diz respeito ao Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF), no presente estudo, assim como no estudo de Heindriksz et al. (2013), os resultados obtidos foram compatíveis aos limiares médios de tom puro. Ressalta-se que a

compatibilidade dos testes de fala com os limiares auditivos, apesar do comprometimento de orelha interna, sugere alterações cocleares e não retrococleares.

Portanto, os achados audiológicos obtidos no presente estudo indicam que indivíduos com MPS tipo II apresentam risco para apresentarem perda auditiva do tipo neurossensorial. Existe a hipótese de que esse tipo de perda esteja associado à progressão da própria patologia. No estudo de Broek et al. (2020) é levantada a hipótese de que a perda auditiva seja resultado de efeitos tóxicos dos próprios regimes de condicionamento de transplante de células hematopoiéticas ou um efeito tardio dos episódios de otite no início da vida, sendo provável que continue a piorar lentamente, além da deterioração natural da função da orelha interna pelo envelhecimento.

6.3. Análise dos resultados da avaliação eletroacústica

Ao analisar os resultados da avaliação eletroacústica, observamos que os dados foram compatíveis com os limiares auditivos encontrados na ATL.

Quanto à distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados para as curvas audiométricas observou-se, na Tabela 7, que 20% apresentaram alteração (curvas timpanométricas do tipo B e C) enquanto 80% apresentaram resultados dentro da normalidade (curva timpanométrica do tipo A), o que concorda com os achados de maior ocorrência de perda auditiva neurossensorial apresentado na Tabela 4.

Quanto ao tipo de alteração na curva timpanométrica, foram identificados cinco casos de curva timpanométrica do tipo C (três casos na orelha direita e

dois na orelha esquerda) e um caso na orelha esquerda de curva tipo B (Tabela 8).

O estudo de Dualibi et al. (2016) demonstrou que a curva timpanométrica do tipo B foi a mais prevalente encontrada em suas análises, correspondendo a 80% dos casos. Já o estudo de Bicalho (2015) demonstrou que a curva tipo B foi observada em 50% dos casos.

Como ocorreu com o tipo de perda auditiva, os resultados obtidos no presente estudo não corroboram os obtidos em estudos anteriores, pois as curvas timpanométricas Tipo B e C foram encontradas em apenas três indivíduos (20%). Acredita-se que o fato da maior concentração de indivíduos avaliados, nesta pesquisa, estar na idade adulta, possa ter interferido nos resultados. Ruckenstein et al. (1991) mencionaram que, com a progressão da doença, pode ocorrer acúmulo dos GAGs em estruturas neurovasculares da orelha interna destruição do órgão de Corti, gânglio espiral e estria vascular, justificando a ocorrência de perda auditiva dos tipos neurosensorial e misto em indivíduos adultos com MPS.

No que diz respeito aos reflexos acústicos (Tabela 9), observou-se que os resultados foram compatíveis com as alterações encontradas na timpanometria.

Embora os estudos citados acima de Bicalho et al. (2015) e Dualibi et al. (2016) referirem resultados obtidos na avaliação eletroacústica da audição de indivíduos com MPS, como a timpanometria, estes não mencionam os dados referentes à pesquisa dos reflexos acústicos, dificultando assim a comparação dos nossos achados com a literatura especializada. Sendo assim, faz-se necessário mais estudos detalhados a respeito deste tópico.

6.4. Análise dos resultados da avaliação eletrofisiológica da audição.

6.4.1 Potencial Evocado Auditivo de Curta Latência em indivíduos com MPS

Vale ressaltar que foram encontrados poucos estudos que realizaram a avaliação da via auditiva central em indivíduos com MPS. Analisando a Tabela 10, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa para as médias dos valores das latências absolutas das ondas I, III, e V e dos interpicos III-V, e I-V, entre as orelhas direita e esquerda exceto para o interpico I-III no qual foi observado um valor maior na orelha direita.

Acredita-se que este possa ser considerado um achado isolado, considerando que ambas as médias para o interpico I-III encontram-se com valores dentro da normalidade. Além disso, foi possível observar que o número de alterações na via auditiva em tronco encefálico foi igual para ambas as orelhas (N = 7), apesar da alteração de tronco encefálico baixo (aumento do interpico I-III) ter sido maior na orelha direita.

Na análise do PEATE, as alterações encontradas foram: aumento da latência absoluta da onda I (em apenas dois indivíduos com alteração unilateral), aumento da latência absoluta da onda III (sendo cinco indivíduos com três alterações bilaterais e duas unilaterais) e aumento da latência absoluta da onda V (um indivíduo bilateral e seis indivíduos unilaterais). No que se refere aos interpicos, observou-se alteração do interpico I-III em quatro indivíduos, sendo três bilaterais e um unilateral (orelha direita); interpico III-V em cinco indivíduos, sendo todos unilaterais. Para o interpico I-V foram encontrados sete indivíduos com alteração, sendo três indivíduos bilaterais e quatro unilaterais (Tabela 11).

Portanto, conforme a Tabela 11, na análise qualitativa, foi possível observar um maior número de alterações nos valores das latências absolutas das ondas III e V e, conseqüentemente, dos interpicos I-III e I-V, caracterizando o comprometimento na via auditiva em tronco encefálico baixo.

Observamos, nas Tabelas 12 e 13, os tipos de alterações encontrados no PEATE para as orelhas direita e esquerda, que refletiram comprometimentos na via auditiva em tronco encefálico baixo, em tronco encefálico alto e sugestivo de comprometimento sensorial. Verificou-se que a alteração central mais frequentemente observada, no presente estudo, nos indivíduos com MPS foi sugestiva de comprometimento de tronco encefálico baixo. Quanto à caracterização das alterações, dos 15 indivíduos analisados, oito (53,3%) indivíduos apresentaram comprometimento. Dentre os indivíduos que apresentaram alteração na via auditiva em tronco encefálico, 30,8% apresentaram alteração em tronco encefálico baixo unilateral e 7,7% em tronco encefálico baixo bilateral. A alteração em tronco encefálico alto foi possível ser observada em 23,1% dos indivíduos de maneira unilateral e 23,1% associada à alteração de tronco encefálico baixo. Ressalta-se que 15,3% dos indivíduos apresentaram resultados no PEATE sugestivos de comprometimento sensorial.

No estudo de Cho et al. (2008), o limiar auditivo foi mensurado por meio do PEATE e pela ATL em 19 indivíduos do sexo masculino em indivíduos com MPS tipo II, com idade variando de três a 14 anos. No entanto, o estudo apenas citou os testes, não fornecendo os resultados obtidos detalhadamente.

Bicalho et al. (2015) realizaram em seu estudo, o PEATE em nove indivíduos com MPS, com faixa etária entre cinco e 17 anos. Desses nove indivíduos, o limiar eletrofisiológico foi realizado em 6 indivíduos, com limiares

auditivos de 35 a 90 dB. O estudo obteve resultados normais em 88% dos indivíduos. Um paciente apresentou atraso em todas as ondas, interpicos normais. Entre os indivíduos que realizaram o PEATE, sete (77,7%) apresentaram perda auditiva do tipo condutiva na audiometria tonal. Estes achados divergem dos obtidos no presente estudo, já que no presente estudo a maioria dos indivíduos apresentou perda auditiva do tipo neurosensorial e, além de comprometimento da via auditiva em tronco encefálico.

Em outro estudo (Nagão et al., 2018), realizado em 14 indivíduos com MPS entre de 12 e 38 anos, os autores encontraram resultados audiométricos normais em ambas as orelhas, porém os resultados eletrofisiológicos apresentavam alterações, sugerindo que a doença também afeta o tronco encefálico. Uma vez que a perda auditiva piora progressivamente e pode evoluir de condutiva para perda neurosensorial à medida que a doença progride, parece haver outros fatores que afetam o ouvido interno e o tronco encefálico em um ritmo bastante lento, além de infecções de ouvido recorrentes. Os resultados indicaram vários níveis e tipos de perda auditiva com respostas neurofisiológicas anormais mesmo naqueles indivíduos com MPS IV com limiares tonais normais, fato também observado no presente estudo.

Em síntese, os tipos de alterações encontradas no PEATE em indivíduos com MPS tipo II (tronco encefálico alto e tronco encefálico baixo), no presente estudo, sugerem alterações na via auditiva central ao nível de tronco encefálico. Sendo assim, os resultados são sugestivos de alteração na condução dos impulsos neuroelétricos no SNAC entre os núcleos cocleares e o lemnisco lateral que, conforme descrito por Möller et al. (1981), são referidos

como os sítios geradores das ondas III e V respectivamente. Wilkinson e Jiang (2006) sugerem que alterações encontradas nos valores de latências, intervalos, interpicos e amplitudes das ondas do PEATE podem estar relacionadas com mudanças no que se refere à mielinização, diâmetro dos axônios e a eficácia sináptica das vias auditivas ao nível de tronco encefálico.

A maioria dos estudos na literatura especializada que realizou o PEATE em indivíduos com MPS, verificaram apenas o limiar eletrofisiológico, sendo poucos os que descreveram a análise da integridade da via auditiva em tronco encefálico. Dos poucos que descreveram a análise da integridade, nenhum aprofundou detalhadamente seus resultados.

Dessa forma, destaca-se a necessidade de maiores estudos nessa população utilizando o PEATE para a investigação de possíveis comprometimentos na integridade da via auditiva em tronco encefálico que, em conjunto com outros testes, possa contribuir para um melhor diagnóstico audiológico.

6.4.2 Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência em indivíduos com MPS.

Nas Tabelas 14 e 15 verificamos que não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significantes nos valores médios das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 e amplitudes P1-N1, P2-N2 e N2-P3 entre as orelhas direita e esquerda, exceto para o valor médio de latência do componente P3, com valor maior para a orelha esquerda e para os valores médios de amplitude N2-P3, com menor valor de amplitude também na orelha

esquerda. Acreditamos também que este seja um achado isolado, sem justificativa clínica.

Ao analisar os resultados dos dados qualitativos do PEALL, foram comparados os resultados normais e alterados obtidos por orelha e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os resultados das orelhas direita e esquerda. Além disso, foi possível verificar que todas as alterações encontradas foram do tipo atraso de latência (Tabela 16).

Os componentes do PEALL com maior ocorrência de alteração nas orelhas avaliadas foram o P1, em 33,3% dos indivíduos, e também no N2, também em 33,3% dos indivíduos; em seguida foi observada alteração em 26,7% das orelhas avaliadas em P2, 23,3% em P3 e em 23,3% em N1.

Os componentes P1 e N1 são considerados exógenos, ocorrem de acordo com as características das respostas sensoriais que representam a atividade cortical resultante de estímulos sonoros (Kral et al., 2007) e possuem parâmetros de identificação conhecidos de acordo com o processo de maturação (Pang et al. 2000; Silva et al., 2016). A alteração do tipo atraso nas latências dos componentes N1 e P2 pode estar associada a falhas relacionadas ao início do processamento auditivo, como déficits na sincronização da informação cortical auditiva associada a fatores de atenção auditiva (Lippanen e Lyytinen, 1997).

O componente N1 desempenha também um papel importante na discriminação inicial de estímulos acústicos (Ostroff et al., 1998; Kummer et al., 2007) e pode representar a ativação do plano temporal (LieE`geois-Chauvel et al., 1994).

Assim como o P1, outro componente que demonstrou maior ocorrência de alteração foi o N2, sendo que este está relacionado às dificuldades no processamento sensorial auditivo passivo e automático, responsáveis pela percepção auditiva, atenção e discriminação dos sons (Ortiz et al., 1990; Näätänen, 1992; Ceponiene et al., 2002).

Por sua vez, os componentes N2 e P3 estão relacionados tanto às funções sensoriais como cognitivas da percepção da informação auditiva. Tais medidas representam o reconhecimento consciente, atenção e discriminação auditiva das características acústicas dos estímulos apresentados (Hall, 2006; McPherson et al., 2008).

Sabe-se que os PEALL são vastamente utilizados e estudados em diversos perfis populacionais com o objetivo de investigar possíveis alterações no processamento da informação auditiva, especialmente em indivíduos com dificuldades em testes comportamentais devido aos diversos comprometimentos físicos e cognitivos. Apesar do registro dos PEALL ser de suma importância, na literatura consultada não foram encontrados estudos mencionando esta avaliação em indivíduos com MPS.

Tais achados enfatizam a importância da realização de mais estudos utilizando os potenciais evocados auditivos na avaliação de indivíduos com MPS, visto que por meio destas avaliações eletrofisiológicas pode-se detectar disfunções neurológicas nestes indivíduos, sendo úteis também na detecção de perdas auditivas e na identificação de alterações da percepção auditiva, informações essas imprescindíveis para se realizar um bom diagnóstico e auxiliar na reabilitação desta população, visando uma melhor comunicação e qualidade de vida.

6.5 Considerações finais

As MPS são doenças raras, portanto estudá-las inevitavelmente resulta em um número pequeno de indivíduos, o que pode ser considerada uma limitação deste estudo.

Após analisar os participantes deste estudo, diagnosticados com mucopolissacaridose, evidenciou-se que a maior porcentagem de casos esteve relacionada à síndrome MPS tipo II (Hunter).

Com relação à avaliação audiológica, foi observado que 75% dos participantes com MPS-II apresentaram perda auditiva do tipo neurosensorial, sendo esse índice considerado bastante elevado. Na avaliação eletrofisiológica foi possível também verificar diversas alterações tanto na via auditiva na região do tronco encefálico como na região cortical. Esses achados ressaltam a importância da avaliação audiológica completa (periférica e central) na rotina destes indivíduos.

Além disso, considera-se de extrema importância a avaliação e monitoramento fonoaudiológico e otorrinolaringológico desde os primeiros meses de vida de indivíduos com MPS, visto que o acompanhamento e a intervenção médica realizadas o mais precocemente possível poderão evitar o agravamento do quadro otológico e viabilizar melhores condições de escuta, favorecendo assim o desenvolvimento da linguagem oral e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

Pesquisas audiológicas mais abrangentes são necessárias para desenvolver uma compreensão mais precisa da progressão da perda auditiva em indivíduos com MPS. A perda auditiva não aparece apenas em determinadas faixas de frequência nos indivíduos com MPS, sendo que uma

análise mais detalhada da perda auditiva seria crucial para entender a progressão da perda auditiva neurosensorial. Embora uma coleção de GAGs tenha demonstrado causar danos cocleares e retrococleares, mais pesquisas são necessárias para determinar o início, a progressão e a etiologia precisam da perda auditiva neurosensorial. Acredita-se que a gravidade da doença e a perda auditiva neurosensorial estejam correlacionadas entre si, mas, devido à natureza complexa da perda auditiva em indivíduos com MPS, a correlação entre os resultados dos testes auditivos e outras medidas clínicas, como níveis de GAG ou medidas de densidade óssea, precisariam ser verificadas em estudos futuros.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, em que foi investigada a via auditiva periférica e central em indivíduos com MPS, foi possível encontrar:

- Perda auditiva na avaliação comportamental da audição, a maioria do tipo neurossensorial com grau variando entre leve e moderadamente severo;
- Nas Medidas de Imitância Acústica foi verificada curva timpanométrica predominantemente do tipo A e reflexos acústicos compatíveis com o tipo e grau da perda auditiva;
- Alterações no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico, sugerindo comprometimento na via auditiva em tronco encefálico baixo e alto;
- Alterações nos Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência, sugerindo comprometimento na via auditiva em regiões corticais envolvendo a percepção sensorial do estímulo acústico.

REFERÊNCIAS

- Abadí A, Curiel M, Pazo CA, Sánchez L. Enfermedad de Hunter. Arch Venez Pueric y Pediatr. 2001;64(4):213-8.
- Ahn J, Lee JJ, Park Song-I, Cho S-Y, Jin D-K, Cho Y-S, et al. Auditory Characteristics in Patients with Mucopolysaccharidosis. Otol Neurotol. 2019;40(10):e955–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634273/>
- Alain C, Tremblay KL, Korczak P. Speech Evoked Potentials in assessing central auditory processing. J Am Acad Audiol. 2007;18:53-89.
- Andrew R. Wilkinson, Ze D. Jiang, Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Volume 11, Issue 6, 2006, Pages 444-51, ISSN 1744-165X, <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.07.005>.
- Anias CR, Lima MAMT, Kós AOA. Avaliação da influência da idade no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004;70(1):84–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000100014>
- Assembleia Legislativa do Estado de Santa Catarina. Santa Catarina. Assembléia legislativa do Estado de Santa Catarina. [Internet]. [cited 2022 Oct]. Available from: http://www.ale.sc.gov.br/expediente/2015/PL_0168_2_2015_Original.pdf
- Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. São Paulo: Interfarma; 2018. [acessado 2020 julho 14]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>.
- Azevedo ACMM. Mucopolissacaridose tipo VI: Um estudo Clínico e Radiológico Visando a Identificação de Fatores Associados à Gravidade da

Doença (Tese de Doutorado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007, 203.

- Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Resposta terapêutica a infusões intravenosas de glicocerebrosidase em paciente com doença de Gaucher. *Proc Nat AcadSci US A*. 1990;87:1913–6.
- Beaudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL, Mullins CE. Variation in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency. *J Pediatr*. 1975;86(3):388–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/803560/>
- Beck RM, Ramos BF, Grasel SS, Ramos HF, Moraes MF, Almeida ER, et al. Comparative study between pure tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(1):35-40.
- Bicalho CG. Avaliação do comprometimento auditivo em pacientes com mucopolissacaridose. 2015. 51 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10849>
- Bicalho CG, Rezende MM, Nogueira AMCM, Paulon RMC, Acosta AX. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com mucopolissacaridose. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2011;15(3):290–4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1809-48722011000300004>
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Doenças raras [acessado 2022 Out 20]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>
- Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. Manifestações otorrinolaringológicas das mucopolissacaridoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:472–8.

- Bruneau N, Roux S, Guérin P, Barthélémy C, Lelord G. Temporal prominence of auditory evoked potentials (N1 wave) in 4-8-year-old children. *Psychophysiol.* 1997;34(1):32–8.
- Burkard RF, Eggermont JJ, Don M. Auditory evoked potentials: basic principles and clinical application. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica (6ª ed). São Paulo: Saraiva. 2010.
- Carvallo RMM, Carvalho M, Ishida IM. Auditory profile in individuals with and without CAPD. In: 12th Annual Convention & Exposition of the American Academy of Audiology. Chicago. USA; 2000. p195.
- Carvallo RMM. Medidas eletroacústicas da audição. In: Carvallo RMM. Fonoaudiologia: Informação para a formação – Procedimentos em Audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003; p.1-41.
- Ceponiene R1, Haapanen ML, Ranta R, Näätänen R, Hukki J. Auditory sensory impairment in children with oral clefts as indexed by auditory event-related potentials. *J Craniofac Surg.* 2002;13(4):554-67.
- Cho Y-S, Kim JH, Kim TW, Chung SC, Chang Son-A, Jin D-K. Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development. *Audiol Neuro-Otol.* 2008;13(3):206–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212495/>
- Cingi EC, Beebe DS, Whitley CB, Belani KG. Anesthetic care and perioperative complications in children with Sanfilippo Syndrome Type A. Lerman J, editor. *Pediatric Anesthesia.* 2016;26(5):531–8.
- Costa V, O'Grady G, Jackson L, Kaylie D, Raynor E. Improvements in Sensorineural Hearing Loss After Cord Blood Transplant in Patients with Mucopolysaccharidosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(11):1071-6.

- Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD008185. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub4>
- Don M. ABR Tools for Retrocochlear and Cochlear Assessment. *The ASHA Leader.* 2007;12(17):8–11.
- Dualibi APFF, Martins AM, Moreira GA, Azevedo MF, Fujita RR, Pignatari SSN. Impacto do tratamento com laronidase nas manifestações otorrinolaringológicas de indivíduos com mucopolissacaridose. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2016;82(5):522-8.
- Duarte JL, Alvarenga KF, Costa OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(6):781-6.
- Evoked PUM. Evoked Potential: Program Version 5.00. User manual. 1993. Bio-logic Systems Corp. Part n° 590-BLSUEP rev.1.
- Facchin ACB. Análise molecular de pacientes com mucopolissacaridose tipo II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul [Tese]. 2012. Available from: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/69652/000874036.pdf?sequ>
- Federhen A. Mucopolissacaridoses: um estudo abrangente sobre a epidemiologia da doença no Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Sul [Tese]. 2017; Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/211283>
- Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics* [Internet]. Google Books. SAGE; 2013 [cited 2022 Oct 20]. Available from: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-PT&lr=&id=c0Wk9luBmAoC&oi=fnd&pg=PP2&dq=Discovering+statistics+using+IBM+SPSS+statistics+\(5th+ed.\).+Sage+Publications.+2018.+p.+8167&ots=LcFnJG0t1C&sig=eph0OAeQ4aC7SOKdXsGaVx7lfq4#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-PT&lr=&id=c0Wk9luBmAoC&oi=fnd&pg=PP2&dq=Discovering+statistics+using+IBM+SPSS+statistics+(5th+ed.).+Sage+Publications.+2018.+p.+8167&ots=LcFnJG0t1C&sig=eph0OAeQ4aC7SOKdXsGaVx7lfq4#v=onepage&q&f=false)

- Frota S. Fundamentos em Fonoaudiologia – Audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 1998. p. 77-86.
- Fujitani T, Kimura A, Inoue K, Okada S. Pathological and biochemical study in the adenoid of mucopolysaccharidosis II. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1985;10(3):205–12.
- Garcia MV, Azevedo MF, Testa JR. Medidas de imitância acústica em lactentes com 226Hz e 1000Hz: correlação com as emissões otoacústicas e o exame otoscópico. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2009;75(1):80–9.
- Giard MH, Perrin F, Echallier JF, Thévenet M, Froment JC, Pernier J. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;92(3):238–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90067-1)
- Giraldo LJM, Arturo-Terranova D, Soto JMS. Otorhinolaryngological Findings in Patients from Southwestern Colombia with Clinical, Enzymatic and Molecular Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II, IV-A and VI. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2020;8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2019-0006>
- Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. *Genet Mol Biol.* 2017;40(1):31–9.
- Gökdoğan Ç, Altinyay Ş, Gökdoğan O, Tutar H, Gündüz B, Okur İ, et al. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):281–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415001615?via%3Dihub>
- Gönüldaş B, Yılmaz T, Sivri HS, Güçer KŞ, Kılınç K, Genç GA, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea

and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):944–9.

- Hall JW. *New Handbook for Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education. 2006. p. 212-57.
- Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2012;36(2):309–22.
- Hommet C, Vidal J, Roux S, Blanc R, Barthez MA, De Becque B, et al. Topography of syllable change-detection electrophysiological indices in children and adults with reading disabilities. *Neuropsychol*. 2009;47(3):761–70.
- Hurler G Ueber. Typ multiplier Abartugen Vorwiegend am Skelettsystem. *Z Kinderheik*. 1919;24:220.
- Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proceedings of the Royal Society of Medicine [Internet]*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2018097/>
- Jasper HA. The ten-twenty system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958;10:371-5.
- Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92(4):311-24.
- Jerger J, Musiek F. Report of the Consensus Conference on the Diagnosis of Auditory Processing Disorders in School-Aged Children. *J Am Acad Audiol*. 2000;11(9):467–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11057730/>
- Jerger J, Speaks C, Trammell JL. A new approach to speech audiometry. *J Speech Hear Disord*. 1968;33(4):318–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5696322/>

- Kadner A, Viirre E, Wester DC, Walsh SF, Hestenes J, Vankov A, et al. Lateral inhibition in the auditory cortex: An EEG index of tinnitus? *Neuroreport*. 2002;13(4):443–6.
- Kariya S, Schachern PA, Nishizaki K, Paparella MM, Cureoglu S. Inner ear changes in mucopolysaccharidosis type I/Hurler syndrome. *Otol Neurotol*. 2012;33(8):1323-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918113/>.
- Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, Molter D, Malm G. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS – the Hunter Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis*. 2011;35(2):343–53.
- Kelemen G. Morquio's disease and the hearing organ. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1977;39(4):233–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/415282/>
- Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics*. 2008;121(3):e714-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250117/>.
- Kral A, Eggermont J J. What's to lose and what's to learn: Development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Res Rev*. 2007 Nov;56(1):259-69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.021>.
- Kraus N, McGee T, Carrell T, Sharma A, Micco A, Nicol T. Speech-evoked cortical potentials in children. *J Am Acad Audiol*. 1993;4(4):238–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8369541/>.
- Kummer P, Burger M, Schuster M, Rosanowski F, Eysholdt U, Hoppe U. Cortical Auditory Evoked Potentials to Acoustic Changes in Speech Stimuli in Children. *Folia Phoniatr Logop*. 2007;59(5):273–80. Available from: <https://doi.org/10.1159/000104466>.

- Leppänen PH, Lyytinen H. Auditory event-related potentials in the study of developmental language-related disorders. *Audiol Neurotol*. 1997;2(5):308-40. doi: 10.1159/000259254. PMID: 9390838.
- Leroy JG, Crocker AC. Studies on the genetics of the Hurler-Hunter Syndrome. In *Proceedings of the Third International Symposium on the Sphingolipidoses and Allied Disorders*. Aronson SM, Volk BW, editors. Pergamon Press (In press). 1967.
- Liégeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92(3):204-14. Available from: [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90064-7](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90064-7)
- Lin HY, Lo YT, Wang TJ, Huang SF, Tu RY, Chen TL, et al. Normalization of glycosaminoglycan-derived disaccharides detected by tandem mass spectrometry assay for the diagnosis of mucopolysaccharidosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10755. doi: 10.1038/s41598-019-46829-x. PMID: 31341247; PMCID: PMC6656773.
- Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Lee KS, Chen MR, Lin HC, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2014;111(4):533-8.
- McArthur G, Bishop D. Event-related potentials reflect individual differences in age-invariant auditory skills. *Neuroreport*. 2002;13(8):1079–82.
- McPherson DL. Long Latency auditory evoked potentials. In: *Late Potentials of the auditory system*. Singular Publishing Group, Inc, 1996. p 7-21.
- McPherson DL, Ballachanda BB, Kaf W. Middle and Long Latency Auditory Evoked Potentials. In: Roeser RJ.; Valente M; Hosford-Dunn H. *Audiology: Diagnosis*. New York: Thieme, 2008. p. 443-77.

- Mahé G, Doignon-Camus N, Dufour A, Bonnefond A. Conflict control processing in adults with developmental dyslexia: An event related potentials study. Clin Neurophysiol. 2014;125(1):69–76.
- Martins AM. Mucopolissacaridoses: Manual de Orientações; 2003. Available from: <http://www.unifesp.br/centros/creim/downloads/gz-mps-apostila-2003.pdf>
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. J Pediatr. 2009;155(4):S32–46.
- Matas CG, Frazza MM, Munhoz MLL. Aplicação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em audiologia pediátrica. In: Basseto MCA, Brock R, Wajnsztein R. Neonatologia: um convite à atuação fonoaudiológica. São Paulo: Lovise; 1998. p.301-10.
- Matas CG, Juan KR, Nakano RA. Potenciais evocados auditivos de média e longa latências em adultos com AIDS. Pró-Fono Ver Atual Cient. 2006;18(2):171–6.
- Matas CG, Magliaro FCL. Introdução aos Potenciais Evocados Auditivos e Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S. Tratado de Audiologia. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda; 2011. p.181-95.
- Mckusick VA, Neufeld EF. As doenças de armazenamento de mucopolissacarídeos. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editores. A base metabólica da doença hereditária. McGraw-Hill; 1983. p.751–77.
- Mendonça EBS, Muniz LF, de Carvalho Leal M, Diniz A da S. Applicability of the P300 frequency pattern test to assess auditory processing. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79(4):512–21.

- Menegotto IH, Costa MJ. Avaliação da percepção de fala na avaliação audiológica convencional. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART, editores. Tratado de audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2015. p.67-75.
- Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R, et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2013;33(4):267–272. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773966/>
- Ministério da Saúde - Governo Federal do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. [cited 2022 Oct]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>
- Moodle USP: e-Disciplinas [Internet]. edisciplinas.usp.br. Available from: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5995380/mod_resource/content/0/Bussab%20e%20Morettin%20%282010%29%20A%20
- Möller AR, Janetta P, Bennett M, Möller MB. Intracranially recorded responses from human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials. Eletroencephalogr Clin Neurophysiol. 1981;52:18-27.
- Momensohn-Santos TM, Russo ICP, Bahilo-Neves CS, Botelho DL, Martins-Dias FA, Rodrigues FL, et al. Estudo comparativo dos critérios utilizados na classificação do grau da perda auditiva. IX Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia, 2001; Guarapari, SC.
- Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. Internat J Ped Otorhinolaryngol. 2000;53(2):121–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906517/>
- Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. Adv Pediatr. 1986;33:269–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3099554/>

- Munhoz MSL, Silva MLG, Caovilla HH, Frazza MM, Ganança MM, Câmera JLS. Respostas auditivas de tronco encefálico. In: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganança MM. Audiologia Clínica; série Otoneurológica.2. São Paulo. Atheneu; 2000.p. 91– 230.
- Musiek FE. Auditory training and CAPD: A short history. Hear J. 2006;59(8):p.52.
- Mustacchi Z, Peres S. Genética Bioquímica - Erros inatos do metabolismo. In: Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências: Síndromes e heranças. São Paulo: CID editora; 2000. p.429-7.
- Nagao K, Morlet T, Haley E, Padilla J, Nemith J, Mason RW, et al. Neurophysiology of hearing in patients with mucopolysaccharidosis type IV. Mol Genet Metab. 2018;123(4):472–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.002>
- Nakamura-Utsunomiya A, Nakamae T, Kagawa R, Karakawa S, Sakata S, Sakura F, et al. A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months. Int J Mol Sci. 2020;21(3):989. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024277/>
- Näätänen R. Attention and Brain Function. Hillsdale, NJ: Erlbaum.1992.
- Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. Clinical and Biochemical Manifestations of Hyaluronidase Deficiency. N Engl J Med.1996;335(14):1029–33.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. Am J Med Genet A. 2003;123A(3):310-3.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Blaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2001. p.3421-52.

- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, SlyWS, Valle D. (eds). The metabolic and molecular basis of Inherited disease, seventh ed., MacGraw-Hill, New York, 1989. pp. 2465-94.
- Ostroff JM, Martin BA, Boothroyd A. Cortical Evoked Response to Acoustic Change within a Syllable. *Ear Hear.* 1998;19(4):290–7.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. CEBM. 2009. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Ortiz AT, Navarro M, Vila AE. P300 component of the auditory event related potentials and dyslexia. *Funct Neurol.* 1990;5:333–8.
- Pang EW, Taylor MJ. Tracking the development of the N1 from age 3 to adulthood: an examination of speech and non-speech stimuli. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(3):388–97. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00259-X](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00259-X).
- Papsin BC, Vellodi A, Bailey CM, Ratcliffe PC, Leighton SEJ. Otologic and Laryngologic Manifestations of Mucopolysaccharidoses after Bone Marrow Transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(1):30–6.
- Penrod JP, Katz J. Tratado de Audiologia Clínica. 4. São Paulo: Manole; 1999. Logaudiometria; p. 146–62.
- Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M. Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(2):220–36.
- Pratt H. Middle-Latency Responses. In: Burkard RF, Don M, Eggermont JJ, editors. Auditory Evoked Potentials: Basic Principles and Clinical Application. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.463–81.

- Pereira RG, Vassoler TMF, Alcantara LJL, Zimmermann E, Santos MLSF, Gomes AB. Audiologic Evaluation of Patients with Mucopolysaccharidosis at a Pediatric Hospital. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2011;15(02):203–7.
- Redondo MR, Barri TS, Belmonte DS. Dados diagnósticos pela enfermagem de Morquio. *An Esp de Pediatr*. 1987;26(6): 471–2.
- Riedner ED, Levin LS. Hearing patterns in Morquio's syndrome (mucopolysaccharidosis IV). *Arch Otolaryngol*. 1977;103(9):518–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/409383/>
- Rocha CN, Filippini R, Moreira RR, Neves IF, Schochat E. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo de fala. *Pró-Fono Rev Atual Cient*. 2010;22(4):479–84.
- Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease [Internet]. Elsevier; 2015. Available from: <https://www.sciencedirect.com/book/9780124105294/rosenbergs-molecular-and-genetic-basis-of-neurological-and-psychiatric-disease>
- Ruckenstein MJ, Macdonald RE, Clarke JT, Forte V. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review. *J Otolaryngol*. 1991;20(3):177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1908026/>
- Rutten M, Ciet P, van den Biggelaar R, Oussoren E, Langendonk JG, van der Ploeg AT, et al. Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mucopolysaccharidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(50):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0425-z>
- Saeed H, Nichani J, Melling C, Raine CH, Khan I, Martin JM, et al. Feasibility of cochlear implantation in Mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(8):1255–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.05.003>

- Santos TMM, Russo ICP. Logoaudiometria. In: Santos TMM, Russo ICP. A prática da audiologia clínica. Cortez. São Paulo; 1991. p.73-88.
- Santos S, López L, González L, Domínguez MJ. Hearing Loss and Airway Problems in Children with Mucopolysaccharidoses. Act Otorrinolaringol (English Edition). 2011;62(6):411–7.
- Sardón O, Pardos CG, Mintegui J, Ruiz EP, et al. Evolución de dos pacientes con Síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana alpha-l-iduronidasa. An Pediatr (Barc). 2005;63(1):61-7.
- Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatr. 2007;96(455):63-70.
- Senderecka M, Grabowska A, Gerc K, Szewczyk J, Chmylak R. Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder: An investigation using an auditory oddball task. Int J Psychophysiol. 2012;85(1):106–15.
- Sharma A, Cardon G, Henion K, Roland P. Cortical maturation and behavioral outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder. Int J Audiol. 2011;50:98-106.
- Sharma A, Gilley PM, Dorman MF, Baldwin R. Deprivation-induced cortical reorganization in children with cochlear implants. Int J Audiol. 2007;46:494-9.
- Sharma A, Kraus N, McGee TJ, Nicol TG. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997; 104: 540-5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00050-6)
- Silman S, Silverman CA. Auditory Diagnosis: Principles and Applications. Singular Publishing Group. San Diego, 1997. Basic Audiology Testing. p.10-65



- Silveira M, Buriti A, Martins A, Gil D, Azevedo M. Audiometric evaluation in individuals with mucopolysaccharidosis. Clinics. 2018;73:e523. Available from: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e523>
- Silveira MRM, Adas AG, Costa KM, Dualibi APFF, Martins AM, Gil D, et al.. Avaliação audiológica na mucopolissacaridose tipo III: relato de dois casos. In: 24º Encontro Internacional de Audiologia, 2009.
- Silveira MRM. Avaliação audiológica em pacientes com mucopolissacaridose: estudo da ocorrência, tipo e grau de perda auditiva. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Dissertação (Mestrado) - São Paulo, 2011. xiii, 80f.
- Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69(5):589-95.
- Sussman E, Steinschneider M, Gumenyuk V, Grushko J, Lawson K. The maturation of human evoked brain potentials to sounds presented at different stimulus rates. Hear Res. 2008;236(1-2):61–79.
- Tremblay K, Kraus N, McGee T, Ponton C, Otis B. Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. Ear Hear. 2001;22(2):79-90. doi: 10.1097/00003446-200104000-00001. PMID: 11324846.
- van den Broek BTA, Smit AL, Boelens JJ, van Hasselt PM. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidoses-1 and -6 after hematopoietic cell transplantation: A longitudinal analysis. J Inherit Metab Dis. 2020;43:1279-87. <https://doi.org/10.1002/jimd.12277>
- Vargas-Gamarra MF, Paula-Vernetta C, Vitoria Miñana I, Ibañez-Alcañiz I, Cavallé-Garrido L, Alamar-Velazquez A. Audiological findings in children with mucopolysaccharidoses type I-IV. Act Otorrinolaringol.2017;68(5):262-8.

- Viana GM, Lima NO, Cavaleiro R, Alves E, Souza IC, Feio R, et al. Mucopolysaccharidoses in northern Brazil: Targeted mutation screening and urinary glycosaminoglycan excretion in patients undergoing enzyme replacement therapy. *Genet Mol Biol.* 2011;34 (3):410-5.
- Wakap SN, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimativa da prevalência pontual cumulativa de doenças raras: análise da base de dados da orphanet. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:165-73. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0.
- Whitworth J. COVID-19: a fast evolving pandemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020;114:241–8 doi: 10.1093/trstmh/traa025.
- Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet.* 2015;96(2):245–57. doi:10.1016/j.ajhg.2014.12.013
- Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(3):489–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794739/>
- Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway Management in Children With Mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(1):73-9.

ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

	USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO ENCEFÁLICO E DE LONGA LATÊNCIA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES														
Pesquisador: CARLA GENTILE MATAS														
Área Temática:														
Versão: 1														
CAAE: 72676217.6.0000.0068														
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 2.227-571														
 Apresentação do Projeto:														
Trata-se de projeto de pesquisa de Mestrado , que visa estudar a audição de pessoas com Mucopolissaridose (MPS). A MPS é caracterizada por grupo de doenças raras causadas pela deficiência de enzimas lisossomais que degradam glicosaminoglicanos (GAGs). Mesmo nos dias atuais, observa-se a importância de investigar a audição em pacientes com MPS, para fornecer informações úteis para melhor compreender o funcionamento auditivo e auxiliar no diagnóstico precoce dos mesmos.														
 Objetivo da Pesquisa:														
A presente pesquisa tem como objetivo caracterizar os achados da avaliação audiológica e eletrofisiológica da audição em indivíduos com mucopolissacaridose.														
 Avaliação dos Riscos e Benefícios:														
Serão empregados procedimentos comportamentais e eletrofisiológicos, que envolvem risco mínimo aos participantes. A condição de risco mínimo foi devidamente assinalada no TCLE.														
 Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:														
O estudo poderá ampliar o conhecimento sobre função auditiva em pacientes com mucopolissacaridose.														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3">Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cerqueira César</td> <td colspan="2">CEP: 05.403-010</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SÃO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2661-7585</td> <td>Fax: (11)2661-7585</td> <td>E-mail: capeeq.adm@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar			Bairro: Cerqueira César	CEP: 05.403-010		UF: SP	Município: SÃO PAULO		Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: capeeq.adm@hc.fm.usp.br
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar														
Bairro: Cerqueira César	CEP: 05.403-010													
UF: SP	Município: SÃO PAULO													
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: capeeq.adm@hc.fm.usp.br												



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.227.571

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos estão adequados.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_935948.pdf	04/08/2017 14:50:48		Aceito
Outros	Cadastro_protocolo.pdf	04/08/2017 14:47:42	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	Carta_anuencia.pdf	04/08/2017 14:44:00	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Flavia_Teixeira_Chimelo.pdf	04/08/2017 14:42:11	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel.pdf	04/08/2017 14:41:38	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_7_17_anos.pdf	04/08/2017 14:41:15	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_2_6_anos.pdf	04/08/2017 14:40:55	CARLA GENTILE MATAS	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.227.571

Ausência	Termo_assentimento_2_6_anos.pdf	04/08/2017 14:40:55	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adulto.pdf	04/08/2017 14:40:02	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Cronograma	Cronograma_doc.pdf	04/08/2017 14:38:59	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	04/08/2017 14:38:41	CARLA GENTILE MATAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Agosto de 2017

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA
PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1.
 NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO
 Nº APTO:
 BAIRRO:
 CIDADE
 CEP:
 TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL
 LEGAL:
 NATUREZA:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO:
 Nº APTO:
 BAIRRO:
 CIDADE:
 CEP:
 TELEFONE: DDD (.....)

TÍTULO: ESTUDO DA VIA AUDITIVA PERIFÉRICA E CENTRAL EM
INDIVÍDUOS COM MUCOPOLISSACARIDOSE.

Pesquisadora: Fga. Flávia Teixeira Chimelo
 Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas

Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X		RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Seu filho está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a audição periférica e central de indivíduos com mucopolissacaridose.

Para realização da avaliação auditiva, serão utilizados os seguintes testes:

Audiometria Tonal: seu filho vai escutar alguns apitos, por meio de um fone de ouvido, e terá que levantar a mão sempre que ouvir estes apitos.

Logaudiometria: seu filho irá escutar algumas palavras e terá que repeti-las.

Avaliação Eletrofisiológica da audição: será necessário limpar a pele com uma pasta especial e depois serão fixados, na pele, eletrodos com esparadrapo microporoso. Seu filho será posicionado em uma poltrona reclinável com fone de ouvido e serão apresentados alguns sons que ele terá que identifica-los.

Caso o indivíduo apresente desconfortos dentro da cabina acústica ou com os apitos apresentados, o exame será interrompido imediatamente. Será utilizada uma fita microporosa para colar os eletrodos na pele e, caso necessite de atendimento médico, o indivíduo será atendido pela equipe médica do Instituto da Criança.

O benefício desta pesquisa é a realização de uma avaliação audiológica completa (periférica e central) em todos os participantes da pesquisa e, em caso de identificação de comprometimento auditivo, o indivíduo será encaminhado para avaliação e conduta médica além da intervenção precoce das mesmas.

Você terá garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Este documento contém duas vias, sendo elas rubricadas. Uma ficará com você e a outra ficará com o pesquisador.

Você não terá despesas decorrentes da pesquisa, como exames e consultas, e também não terá compensação financeira relacionada a participação de seu filho, porém tem o direito a indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa, de acordo com a *resolução 466/2012*.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas.

A principal investigadora é a Prof. Dra. Carla Gentile Matas que pode ser encontrado no endereço Rua Cipotânea, 51 Cidade Universitária, Butantã - São Paulo. Telefone(s) 3091-8411, e-mail: cgmatas@usp.br Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e de longa latência em indivíduos com mucopolissacaridoses.”

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Carla Gentile Matas ou pessoa (s) por ele delegada (s) Flávia Teixeira Chimelo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do responsável
estudo

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____/____/____

ANEXO C

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

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Grupo estudo ou pesquisa – 2 a 6 anos de idade)

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA
PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1.NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO
Nº **APTO:**
BAIRRO:
CIDADE
CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :**SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:
Nº **APTO:**
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:
TELEFONE: DDD (.....).....

**TÍTULO: ESTUDO DA VIA AUDITIVA PERIFÉRICA E CENTRAL EM
INDIVÍDUOS COM MUCOPOLISSACARIDOSE.**

Pesquisadora: Fga. Flávia Teixeira Chimelo

Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas

Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

Risco mínimo **x** Risco médio ☐ Risco baixo ☐ Risco maior ☐

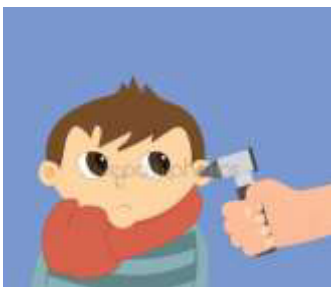
3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Você sabia que podemos ter problemas de audição em qualquer época da nossa vida?

Por isso, você está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a sua audição, seus pais permitiram que você participe.



Queremos saber se você está ouvindo bem e para que isso aconteça iremos realizar alguns testes.



Primeiro, vamos olhar sua orelha e ver se está tudo certinho lá dentro.



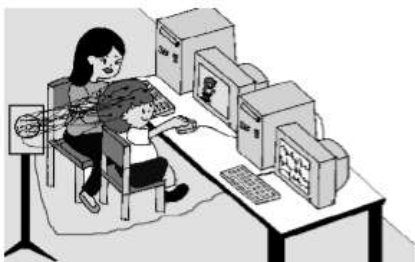
Em seguida, você entrará em uma cabine igual essa.



Será colocado um fone de ouvido em você.



Os sons sairão por este aparelho.



Por último será colocado uns
fios em sua cabeça e você
assistirá um vídeo.

Você tem alguma
dúvida do que
acontecerá com
você?

Estou aqui para
tirar todas as suas
dúvidas.

Se você quer participar, você pode
escrever o seu nome aqui

Data: _____

Ou, fazer um X
aqui



Data: _____



Assinatura do participante

Assinatura do pai/mãe/representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

ANEXO D

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

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO (GRUPO ETÁRIO)

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA
PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1.NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO
Nº **APTO:**
BAIRRO:
CIDADE
CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :**SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:
Nº **APTO:**
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:
TELEFONE: DDD (.....).....

**TÍTULO: ESTUDO DA VIA AUDITIVA PERIFÉRICA E CENTRAL EM
INDIVÍDUOS COM MUCOPOLISSACARIDOSE.**

Pesquisadora: Fga. Flávia Teixeira Chimelo

Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas

Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da
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: 2 anos.

Você sabia que podemos ter problemas de audição em qualquer época da nossa vida?

Por isso, você está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a sua audição, seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber se você está ouvindo bem e para que isso aconteça iremos realizar alguns testes onde você ouvirá alguns apitos, por meio de um fone de ouvido, e terá que levantar a mão sempre que ouvir estes apitos.

Em seguida, para o próximo teste, será necessário limpar a sua pele com uma pasta especial e depois serão colocados, na pele, eletrodos com esparadrapo. Você será posicionado em uma poltrona com fone de ouvido e serão apresentados alguns sons e terá que identifica-los.

Caso você sinta desconfortos dentro da cabina acústica ou com os apitos apresentados, o exame será interrompido imediatamente e caso necessite de atendimento médico, o indivíduo será atendido pela equipe médica do Instituto da Criança. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Você terá garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Se você tiver alguma dúvida poderá perguntar a Fonoaudióloga a qualquer momento.

Assinatura do participante

Nome do pai/mãe/representante legal

Nome do pai/mãe/representante legal

Assinatura

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

ANEXO E



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

ANAMNESE INFANTIL

Nome: _____ Sexo: _____ D. N.: _____ Idade: _____
N.º CDP: _____ Encaminhado por: () externo _____ () interno LIF _____
Responsável: _____ Parentesco: _____ RG: _____
Endereço: _____ CEP: _____
Cidade: _____ Fone: _____ Comunidade USP: SIM () NÃO ()
Nº USP/Unidade: _____
Estagiária: _____

DATA DO EXAME: _____

QUEIXA E HISTÓRIA DA QUEIXA

Existe consangüinidade entre os pais? Sim () Não () Qual? _____
Alguém na família tem problema de audição? Sim () Não () _____
Congênita () Adquirida () Quem? _____

GESTAÇÃO

Teve alguma doença/acidente durante a gestação? Não () Sim () Qual? _____
Fez uso de medicamentos, drogas ou álcool? Não () Sim () Qual? _____
Fumou durante a gestação? Não () Sim () _____
Assinale as ocorrências durante a gestação:
Rubéola () Hemorragia () Fator Rh () Hipertensão () Quedas () Outras ()
Especificar: _____

PARTO

Normal () A termo () Permaneceu em incubadora ()
Cesariana () Prematuro () Cianose ()
Fórceps () Icterícia ()
Peso ao nascer (ver carteirinha de recém nascido): _____
Realizou Triagem Auditiva Neonatal? Resultado _____

ALIMENTAÇÃO

Mamou no peito? Sim () Não () Até que idade? _____
Por que parou? _____
Tomou mamadeira? Sim () Não () Idade de início: _____ Idade em que parou: _____
Posição de amamentação? Sentada () Deitada () Inclínada ()

DESENVOLVIMENTO

Fixação da cabeça (idade): _____ Andou (idade): _____
1as. Palavras (idade): _____ Apresenta alteração de fala? Qual? _____

DOENÇAS QUE JÁ TEVE

() Sarampo () Alergias? A que? _____ () Síndrome? Qual? _____
() Catapora () Resfriados frequentes () Sinusite () Convulsões
() Caxumba () Infecção de garganta () Adenóides () Febres sem explicação
() Rubéola () Bronquite () Rinite () Quedas/traumatismos
() Meningite () Pneumonia () Respiração Oral () Outro Qual? _____
Teve alguma complicação? Sim () Não () Em qual? _____
Hospitalizações? Sim () Não () Motivo: _____
Faz uso de medicamentos? Sim () Não () Quais?: _____
Obs: _____

Está com alguma doença atualmente? () Não () Sim. Qual? _____
Está fazendo algum tratamento ou acompanhamento? Especifique _____

AUDIÇÃO

Reage a sons? Sim () Não () Quais sons?

Tipo de reação:

Compreende ordens: Sim () Não () Especificar:

Assinale as ocorrências:

() Dor de ouvido () Supuração () Exposição à ruído () Flutuação da audição

() Infecção () Otitite () Coceira () Progressão da perda

() Tontura () Sensação de ouvido tapado (plenitude auricular)

() Zumbido. Tipo:

Em que idade? Quantas crises? Quando foi a primeira crise?

E a última?

Tratamentos realizados:

Fez cirurgia de ouvido, nariz ou garganta?

Uso de AASI: () não () sim: Fabricante/Modelo:

Tipo de adaptação/Tempo de uso:

Assinale os comportamentos mais comuns:

() Fala alto	() Baba	() Desastrado	() Tímido
() Fala baixo	() Fica com a boca aberta	() Cai muito	() Muito quieto
() Fala errado	() Desatento	() Agitado	() Isola-se
() Ouve mal	() Desorganizado	() Irritado	() brinca sozinho
() Aumenta o volume da TV	() Esquecido	() Dorme mal	() brinca c/ crianças
() Pede para repetir o que foi falado	() Reclama do barulho	() Chora muito	() briga muito
() Outros – especificar:			

ESCOLARIDADE

Frequentou creche ou berçário desde que idade?

Frequenta escola desde que idade?

Série atual:

Repetiu de ano?

Sim () Não () Qual?

Aprende com facilidade?

Sim () Não () Especificar:

O professor tem alguma queixa da criança?

Sim () Não ()

Qual?

Demora para realizar as tarefas

Sim () Não ()

Faz as tarefas () Sozinho () Com ajuda

Qual a disciplina preferida?

Qual a disciplina menos apreciada?

OUTRAS OBSERVAÇÕES