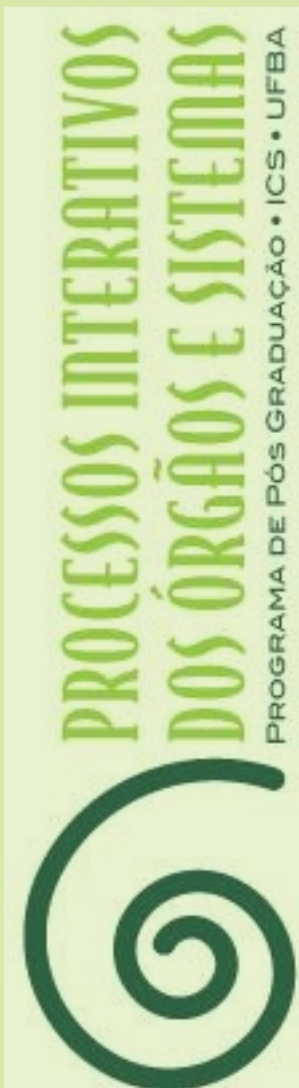


ELEN PEREIRA DE JESUS



**INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO COCLEAR  
NA HIPOFUNÇÃO TIREOIDIANA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Salvador  
2022

**ELEN PEREIRA DE JESUS**

**INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO COCLEAR NA HIPOFUNÇÃO  
TIREOIDIANA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves  
Coorientador: Prof. Dr. Caio Leônidas Oliveira de Andrade

Salvador  
2022

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Jesus, Elen Pereira de.

Investigação da função coclear na hipofunção tireoidiana: uma revisão sistemática e metanálise / Elen Pereira de Jesus. - 2022.

47 f : il.

Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves.

Coorientador: Prof. Dr. Caio Leônidas Oliveira de Andrade.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2022.

1. Núcleo coclear - Fisiologia. 2. Hipotireoidismo. 3. Glândula tireoide - Fisiologia. 4. Audição. 5. Perda auditiva. I. Alves, Crésio de Aragão Dantas. II. Andrade, Caio Leônidas Oliveira de. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. IV. Título.

CDD 612.858 - 23. ed.

Elaborada por Maria Auxiliadora da Silva Lopes - CRB-5/1524



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**Instituto de Ciências da Saúde**



---

**TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO**

**ELEN PEREIRA DE JESUS**

**INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO CONCLEAR NA HIPOFUNÇÃO  
TIREOIDIANA: UMAREVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE**

**Salvador, Bahia, 25 de novembro de 2022.**

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

*Crésio de Aragão Dantas Alves*

5CE57E85B07942C...

---

PROF. DR. CRÉSIO DE ARAGÃO DANTAS ALVES (Examinador Interno)

DocuSigned by:

*Caio Leônidas Oliveira Andrade*

F3D1810C61C64A3

---

PROF. DR. CAIO LEÔNIDAS OLIVEIRA DE ANDRADE (Examinador Externo)

DocuSigned by:

*Maria da Glória Canto de Sousa*

F2755CCD916B4CC

---

PROFA. DRA. MARIA DA GLÓRIA CANTO DE SOUSA (Examinadora Externa)

DocuSigned by:

*Nadja Braitte*

61F6D44B9E7940B

---

PROFA. DRA. NADJA BRAITTE (Examinadora Externa)

A meu irmão.

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, quero agradecer imensamente ao meu coorientador, amigo e parceiro, Dr. Caio Leônidas, por toda a confiança. São mais de 15 anos de caminhada e, sem ele, várias vezes teria sido fácil desistir. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos alegres e, principalmente, nos momentos difíceis, que, diga-se de passagem, de 2020 a 2022, não foram poucos. Cursar mestrado em um cenário tão conturbado não foi exatamente algo fácil.

À minha esposa, Maria Amélia, à minha mãe, ao meu irmão (*in memoriam*), a meu pai (*in memoriam*) e aos meus sobrinhos, que são a minha base familiar e que me estimulam a seguir minha trajetória.

Ao meu orientador, Dr. Crésio Alves, pela sua competência, empenho, responsabilidade e compromisso com a educação, assim como por ter aceitado me orientar com tantas dificuldades atreladas a esse momento pandêmico que vivenciamos.

À minha querida banca, Dra. Nadja Brait e Dra. Glória Canto. É uma honra imensa ser avaliada por vocês, pessoas que me formaram profissionalmente e a quem agradeço por todos os conhecimentos transmitidos.

Às minhas amigas e coordenadoras de área Lea Mara e Valéria Cristina, por toda ajuda e flexibilidade nesse período.

Ao PPGORGSISTEM, pela parceria durante esses dois anos, em especial a Carlos Alberto, por toda atenção.

Ao professor Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, sem dúvida o maior entusiasta que conheci.

*Vou aprender a ler*

*Pra ensinar meus camaradas.*

João Roberto Caribe Mendes e  
Capinam

JESUS, Elen Pereira de. **Investigação da função coclear na hipofunção tireoidiana: uma revisão sistemática e metanálise**. 2022. Orientador: Crésio de Aragão Dantas Alves. 47 f. il. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

## RESUMO

**Introdução:** Diversos estudos relacionam a hipofunção tireoidiana com alteração do sistema auditivo, tanto nos aspectos audiológicos, como nos vestibulares. A perda auditiva, sintoma mais presente na referida disfunção, pode se apresentar de forma isolada ou estar associada ao zumbido e à vertigem. **Objetivo:** Investigar a ocorrência de disfunção coclear na hipofunção tireoidiana. **Material e Métodos:** O presente estudo está dividido em duas etapas: a primeira é uma revisão bibliográfica narrativa sobre a função tireoidiana e as suas relações com o sistema auditivo; a segunda, uma revisão sistemática e metanálise de artigos referentes ao tema; a busca da literatura foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, LILACS, Embase, Scopus, SciELO e Science Direct. A inclusão dos artigos na revisão sistemática foi guiada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Review sand Meta-Analyses* (PRISMA). **Resultados:** Dos 17.061 artigos inicialmente identificados em todas as bases, 17.049 foram excluídos por não corresponderem ao objetivo da pesquisa e 12 foram considerados elegíveis para a revisão. Em 75% dos estudos não foi apresentado alteração na função coclear. **Conclusão:** A hipofunção tireoidiana apresenta potencial para comprometer a função coclear.

**Palavras-chave:** hipotireoidismo; hipofunção tireoidiana; audição; perda auditiva; função coclear.



JESUS, Elen Pereira de. **Research on cochlear function in case of thyroid hypofunction: a systematic review and meta-analysis.** 2022. Advisor: Crésio de Aragão Dantas Alves 47 s. il. Dissertation (Master in Interactive Processes of Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador.

## ABSTRACT

**Introduction:** Several studies relate thyroid hypofunction to changes in auditory system, both in hearing and vestibular aspects. Hearing loss, the most common auditory symptom, may occur in isolation or association with tinnitus and vertigo. **Purpose:** To investigate the occurrence of cochlear dysfunction in case of thyroid hypofunction. **Material and Methods:** Study is divided into two stages: the first one is a narrative bibliographic review on thyroid function and its relationship with hearing; the second is a systematic review and meta-analysis of articles on the subject; research was carried out in electronic databases Medline/PubMed, LILACS, Embase, Scopus, SciELO and Science Direct. Inclusion of articles in systematic review was guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). **Results:** From the 17.061 articles that were initially identified in all databases, 17.049 were excluded for not achieving the research objective and 12 articles were considered eligible to the review. In 75% of the studies there was no change in cochlear function. **Conclusion:** Thyroid hypofunction has the potential to compromise cochlear function.

**Keywords:** hypothyroidism; thyroid hypofunction; hearing; hearing loss; cochlear function

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Imagem anterior e posterior da traqueia, com nomenclatura das estruturas, músculos, cartilagem e glândulas	<b>13</b>
<b>Figura 2</b>	Imagem microscópica da glândula tireoide GT, ilustrando os folículos tireoidianos e os espaços coloidais	<b>14</b>
<b>Figura 3</b>	Imagem do folículo tireoidiano, sinalizando as regiões das extremidades, que possibilitam o contato com os capilares sanguíneos e com o lúmen folicular	<b>15</b>
<b>Figura 4</b>	Biossíntese dos hormônios tireoidianos	<b>16</b>
<b>Figura 5</b>	Fluxograma da pesquisa dos artigos	<b>26</b>
<b>Figura 6</b>	Gráficos das amplitudes dos grupos experimentais x grupos controle	<b>34</b>
<b>Figura 7</b>	Comparação entre pacientes que se submeteram às EOA, grupo experimental, e pacientes controle	<b>34</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Objetivos do estudo e níveis de qualidade dos artigos analisados	<b>28</b>
<b>Quadro 2</b>	Amostra da pesquisa, etiologia do hipotireoidismo e técnicas utilizadas para analisar as variáveis eletroacústicas em cada estudo	<b>29</b>
<b>Quadro 3</b>	Achados e conclusões relacionadas às EOA	<b>32</b>
<b>Quadro 4</b>	Análise dos procedimentos aplicados nos estudos das emissões otoacústicas evocadas	<b>35</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>C5</b>	Cervical 5
<b>Cl<sup>-</sup>/I<sup>-</sup></b>	Cloreto de iodeto
<b>cm</b>	Centímetro
<b>DIT</b>	Diiidotironina
<b>g</b>	Gramma
<b>GT</b>	Glândula tireoidiana
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxidase de hidrogênio
<b>HTs</b>	Hormônios tireoidianos
<b>MTI</b>	Monoiodotironina
<b>NIS</b>	Co-transportador sódio-iodeto
<b>PA</b>	Perda auditiva
<b>rT3</b>	Triiodotironina reversa
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>T1</b>	Torácica 1
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TBG</b>	Globulina ligadora de tiroxina
<b>TBPA</b>	Pré-albumina ligadora de tiroxina
<b>TG</b>	Tireoglobulina
<b>TGO</b>	Tireoperoxidase
<b>TR</b>	Receptor dos hormônios tireoidianos
<b>TSH</b>	Hormônio adeno-hipofisário
<b>TTR</b>	Transtiretina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>13</b>
2.1	GLÂNDULA TIREOIDIANA: ANATOMIA, EMBRIOLOGIA, FISIOLOGIA	13
2.2	HIPOFUNÇÃO TIREOIDIANA	17
2.3	HIPOTIREOIDISMO E AUDIÇÃO	18
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
5.1	ARTIGO: <b>Investigação da função coclear na hipofunção tireoidiana: uma revisão sistemática e metanálise</b>	22
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A glândula tireoidiana (GT) é responsável pela produção dos hormônios tireoidianos (HTs) tiroxina (T<sub>4</sub>) e triiodotironina (T<sub>3</sub>), que atuam no desenvolvimento do sistema nervoso central, regulam o metabolismo e a homeostase termogênica do corpo<sup>1</sup>.

O hipotireoidismo é a alteração mais comum da GT. Ele pode ser de caráter congênito ou adquirido, ambos relacionados à diminuição da atividade tireoidiana, o que resulta na diminuição da produção energética celular, afetando, dessa forma, a microcirculação<sup>2,3</sup>.

Como indivíduos portadores de hipotireoidismo podem apresentar prejuízo na oxigenação e no metabolismo, devido à baixa produção energética, os órgãos sensoriais, como o ouvido, podem ter comprometimentos funcionais. Alguns estudos descrevem os impactos do hipotireoidismo na função auditiva, relacionando-os ao fato de os hormônios tireoidianos regularem a produção de mielina e enzimas, os níveis de lipídios do sistema nervoso central (SNC) e da síntese proteica, além de o T<sub>4</sub> provavelmente desempenhar função de neurotransmissor<sup>2, 3,4,5</sup>.

Diversos estudos relacionam a hipofunção tireoidiana com alteração do sistema auditivo, que pode ocorrer na via auditiva ou na via vestibular. A perda auditiva (PA), sintoma auditivo mais apontado na literatura, pode apresentar-se de forma isolada ou associada ao zumbido e/ou vertigem<sup>3,4,6,7</sup>.

A seção referente à fundamentação teórica do presente estudo foi subdividida em três partes. A primeira descreve a anatomia, a embriologia e a fisiologia da GT. A segunda aborda a hipofunção tireoidiana em relação a suas formas, incidência e comprometimentos gerais. A terceira parte discute os impactos do hipotireoidismo na audição e sua interferência no desenvolvimento do sistema auditivo.

A última seção deste estudo compreende o artigo intitulado *Investigação da função coclear na hipofunção tireoidiana: uma revisão sistemática e metanálise*, que faz um levantamento dos artigos que associam o hipotireoidismo e a audição, encontrados na literatura especializada.

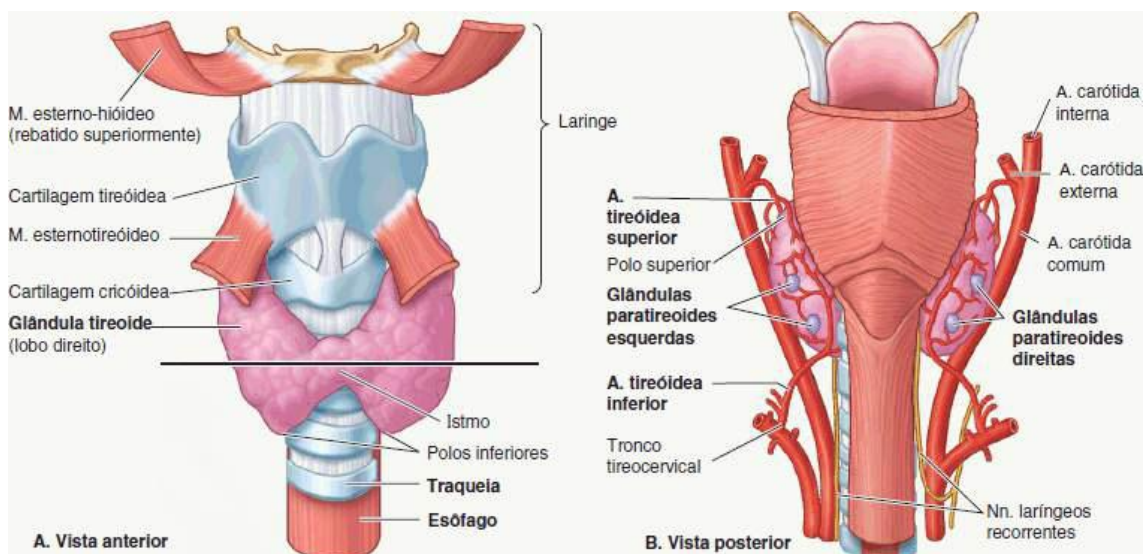
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Esta seção compreende a base teórica que respalda a pesquisa e foi desenvolvida em três partes, conforme segue.

### 2.1 GLÂNDULA TIREOIDIANA: ANATOMIA, EMBRIOLOGIA E FISIOLOGIA

A glândula tireoidiana (GT) fica localizada na região anterior da traqueia, entre os músculos esterno tireóideo e esterno hioideo, mais precisamente entre as vértebras C5 e T1(Figura1). Tem dois lóbulos, direito e esquerdo, chegando a pesar em torno de 15-20g na sua formação final, que ocorre aproximadamente aos 15 anos. No adulto, mede cerca de 2 a 2,5cm de espessura e 2,5 a 4cm de largura.<sup>8,9</sup>

**Figura 1** - Imagem da visão anterior e posterior da traqueia, com nomenclatura das estruturas, músculos, cartilagem e glândulas.



**Fonte:** Moore, Dalley e Agur (2014)<sup>8</sup>

**Legenda:** A. visão anterior da traqueia. B. Visão posterior da traqueia.

A GT começa a se desenvolver, aproximadamente, após 24 dias da fertilização. Nesse período, o assoalho da faringe primitiva sofre um espessamento endodérmico

mediano, local do surgimento lingual mediano. Em seguida, forma-se uma proliferação, oriunda desse espessamento, para o divertículo tireóideo<sup>9</sup>.

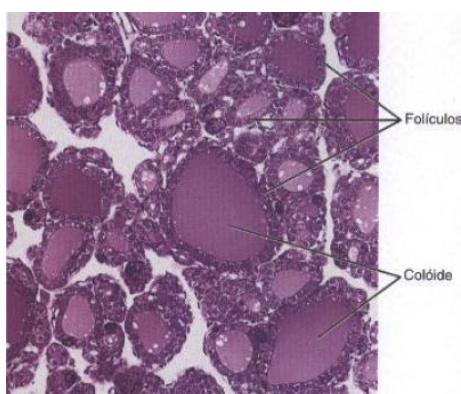
Conforme ocorre o crescimento do embrião e da língua, a GT, no seu desenvolvimento normal, desce para o pescoço, em direção à face anterior do osso hioide, que se encontra ainda em formação, e pelas cartilagens laríngeas, conectando-se à língua pelo ducto tiroglosso<sup>9,10</sup>.

Aproximadamente aos 60 dias de gestação, a GT está na sua posição final, o divertículo tireóideo já se dividiu em dois lobos, unidos pelo istmo localizado nos segundo e terceiro anéis da traqueia<sup>11, 12</sup>.

O tecido tireoidiano é formado por 70% de folículos, 20% de células endoteliais e 10% de fibroblastos. Além desses componentes, é possível observar, no tecido tireoidiano, as células parafoliculares, responsáveis por produzir e secretar o hormônio calcitonina<sup>13, 14</sup>.

Os folículos são epitélios simples que, no final da embriogênese tireoidiana, apresentam formato em espiral e são preenchidos por uma substância gelatinosa denominada de coloide (Figura 2). Essa substância é constituída principalmente por tireoglobulina (TG), o que torna a TGO principal produto secretado pelas células epiteliais tireóideas e substrato indispensável para os HTs<sup>15</sup>.

**Figura 2** - Imagem microscópica da GT, ilustrando os folículos tireoidianos e os espaços coloidais

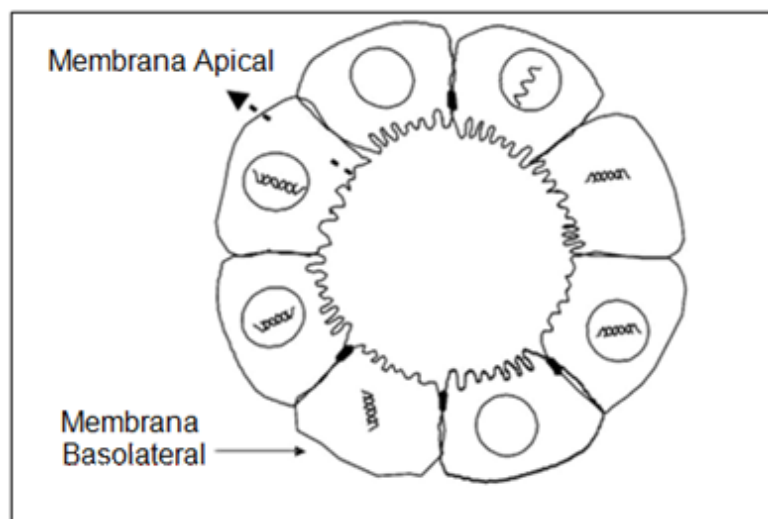


**Fonte:** Junqueira e Carneiro (2013)<sup>15</sup>

Os folículos são envoltos por uma enorme rede capilar sanguínea e linfática, a qual possibilita grande vascularização da glândula. O formato fenestrado desses vasos capilares, das células endoteliais, auxilia no transporte de substâncias entre a célula endócrina e o

sangue<sup>15</sup>. Topograficamente, os folículos têm contato com os capilares sanguíneos na membrana basolateral e com o lúmen folicular, na membrana apical (Figura 3), aumentando a conexão interna entre a célula e o coloide<sup>13,16</sup>.

**Figura 3** - Imagem do folículo tireoidiano, sinalizando as regiões das extremidades, que possibilita o contato com os capilares sanguíneos e com o lúmen folicular.



Fonte: Nobrega (2006)<sup>17</sup>

A GT é responsável por sintetizar, armazenar e secretar os HTs. Ela produz um grande número desses hormônios, a saber: a tetraiodotironina (T<sub>4</sub>) ou tiroxina, a triiodotironina (T<sub>3</sub>), triiodotironina reversa (rT<sub>3</sub>), esta em uma quantidade não expressiva, a monoiodotironina (MID), a diiodotironina (DIT) e a calcitonina, hormônio polipeptídico de ação no metabolismo do cálcio<sup>16,18</sup>.

Especificamente, os hormônios T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> atuam na regulação do metabolismo, na diferenciação, no crescimento, no desenvolvimento e no sistema nervoso do mamífero<sup>15, 18,19,20</sup>, além de aumentar o consumo de oxigênio, estimulando o metabolismo basal, contribuindo para manutenção da homeostase e da temperatura corporal<sup>16,18</sup>.

A biossíntese dos hormônios tireoidianos depende, consideravelmente, de uma dieta rica em iodo<sup>21</sup>. O iodeto absorvido pelo sistema gastrointestinal circula pela corrente sanguínea, sendo captado pela tireoide, por meio do transportador sódio-iodeto (NIS, Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-symporter). Em seguida, o iodeto é transportado para o folículo, por um mecanismo ativo secundário, processo gerador de gradiente elétrico entre os meios celulares, onde a

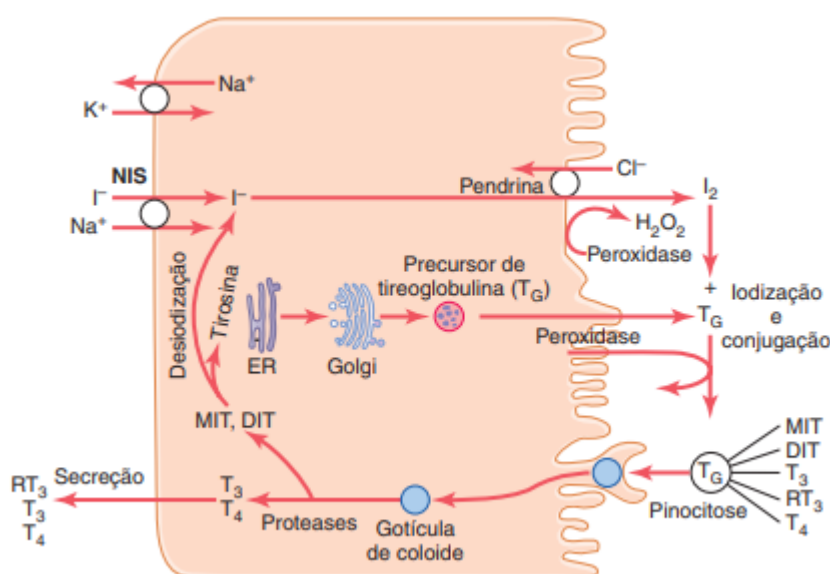


cada dois íons de sódio entra um íon de iodo<sup>19,22,23</sup>; esse mecanismo é regulado pelo hormônio adeno-hipofisário tireotrofina (TSH)<sup>24,25</sup>.

Após o iodo ser transportado para o espaço luminal através da membrana apical do folículo tireoidiano, por intermédio da pendrina, um transportador apical Cl<sup>-</sup>/I<sup>-</sup>, ele se incorpora à TG e, na presença do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), é oxidado pela enzima tireoperoxidase (TPO)<sup>26,27</sup>.

A oxidação do iodo e da tirosina (aminoácido presente na tireoglobulina), pela TPO, resulta na produção de radicais livres, que formam a MIT. A MIT pode sofrer nova oxidação, quando ainda ligada à TPO, formando a DIT. Essas iodotirosinas são acopladas nos formatos de MIT + DIT, formando triiodotironina (T<sub>3</sub>) e DIT + DIT, e dando origem à tetraiodotironina ou tiroxina (T<sub>4</sub>)<sup>19,28,29,30,31</sup>. (Figura 4).

**Figura 4 - Biossíntese dos hormônios tireoidianos.**



**Fonte:** Guyton e Hall (2011)<sup>32</sup>

O T<sub>4</sub> corresponde a 90% de hormônio secretado pela tireoide e o T<sub>3</sub>, a 10%. No entanto, cerca de 80% do T<sub>4</sub>são convertidos em T<sub>3</sub>, tornando os dois hormônios equivalentes, diferindo apenas na velocidade e na intensidade de sua ação. Os demais 20% do T<sub>4</sub> são transformados em T<sub>3</sub> inativo, mas conhecido como rT<sub>3</sub><sup>9,19,33</sup>.

O T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, armazenados no coloide e ainda ligados à TG, são transportados novamente para o citoplasma, por meio da pinocitose, sendo liberados para a corrente sanguínea, por ação de enzimas proteolíticas lisossomais<sup>9</sup>.

Por pinocitose, as células foliculares são excitadas a atrair o coloide. Após obter, dentro da célula, componentes coloidais e separados da TG, em virtude da ação de proteases lisossomais intrafoliculares, os hormônios T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> são liberados no citoplasma folicular, sendo deionizados por ação de halogenases microssomais. O iodo segregado é reutilizado pela glândula para a síntese dos seus hormônios absortos<sup>9, 15</sup>.

Na corrente sanguínea, apenas 0,03% do T<sub>4</sub> e 0,3% do T<sub>3</sub> se encontram na forma livre, os demais são ligados, de forma reversível, a proteínas transportadoras. Existem três tipos de proteínas transportadoras: a TBG (globulina ligadora de tiroxina), TBPA (pré-albumina ligadora de tiroxina) ou transtiretina (TTR) e albumina. A ligação dessas proteínas no plasma possibilita o fornecimento sanguíneo das iodotironinas, reserva de HTs circulante e distribuição igual dos HTs<sup>9,19,34,35</sup>.

## 2.2 HIPOFUNÇÃO TIREOIDIANA

O hipotireoidismo pode ser classificado em **primário** (forma mais comum em que a disfunção se localiza na tireoide); **secundário** (quando ocorre deficiência na hipófise, ocasionando diminuição de TSH); e **terciário** (lesão hipotalâmica com diminuição do hormônio liberador de tirotrófina (TRH))<sup>9,36</sup>. Ele também pode ser classificado em congênito e adquirido<sup>37,38</sup>.

Os indivíduos portadores de hipotireoidismo primário apresentam diminuição da síntese de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, devendo estimular, por mecanismo de *feedback*, a secreção de TSH para normalizar a síntese dos hormônios tireoidianos. Sendo assim, a combinação de T<sub>4</sub> baixo e TSH alto evidencia uma doença tireoideana primária<sup>37,38</sup>.

Além da deficiência de iodo, as causas mais comuns de hipotireoidismo adquirido são as iatrogênicas e as doenças autoimunes (tireoide de Hashimoto). Os processos autoimunes ocorrem de forma progressiva. Alguns indivíduos com hipotireoidismo primário são classificados como hipotireoidismo subclínicos, onde ocorre a compensação dos HTs, devido ao aumento de TSH; e outros são classificados como hipotireoidismo clínico, onde os níveis de T<sub>4</sub> livre estarão suprimidos e o TSH elevado<sup>39</sup>.

O hipotireoidismo é uma doença endocrinológica comum. Apresenta, em adultos, uma prevalência de mais ou menos 2% em mulheres e 0,2% nos homens. Em indivíduos acima de 65 anos, essa prevalência é de 6% em mulheres e 2% em homens. Quando se trata da forma primária, o que no total dos casos representa 95%, esses valores chegam a ser oito vezes maior em mulheres, quando comparados aos homens<sup>37,39</sup>.

O tratamento do hipotireoidismo é realizado pela administração de levotiroxina em dose única diária, por via oral<sup>39</sup>.

### 2.3 HIPOTIREOIDISMO E AUDIÇÃO

Estudos em animais mostram que o T<sub>4</sub> tem importante função no desenvolvimento da orelha interna. Em humanos, o período de maior impacto corresponde está entre o embrionário e o primeiro ano de vida<sup>20</sup>.

A função celular dos HTs, em especial o T<sub>3</sub>, se dá pelo receptor do hormônio tireoidiano (RT). A atividade do T<sub>3</sub> nas células sensoriais da cóclea é parcialmente causada pela expressão diferencial dos receptores das isoformas do receptor de TH presentes na cóclea em desenvolvimento:  $\alpha$  (THRA) e  $\beta$  (THRB)<sup>22</sup>. O padrão de expressão sugere que a cóclea é um local direto da atividade dos HT, o que pode explicar os achados de anormalidades morfológicas na cóclea em ratos hipotireoideanos<sup>19,23,24</sup>.

As células ciliadas externas (CCE) são sensíveis aos níveis séricos dos HTs<sup>25</sup>. Indivíduos portadores de hipotireoidismo podem apresentar comprometimento na função coclear, uma vez que a diminuição dos níveis séricos dos HTs, no período embrionário, pode causar alteração no processo de diferenciação celular das CCE. Isso reduz o número de organelas no citoplasma, incluindo ribossomos, retículo endoplasmático e mitocôndrias<sup>27</sup>. Também é possível verificar uma formação insuficiente e alterações na estabilidade dos microtúbulos, com o aumento da expressão de actina filamentosa, que aumenta a rigidez e diminui a massa da membrana celular. Essas alterações afetam o processo de amplificação coclear<sup>27</sup>.

Ao mesmo tempo, esses fatores, associados à abertura insuficiente dos espaços do fluido coclear (sulco espiral interno, túnel de Corti e espaço de Nuel), alteram o

desenvolvimento da micromecânica coclear<sup>31</sup> e danificam os mecanismos passivos e ativos da cóclea<sup>40</sup>.

As CCE, que aparentemente são as mais afetadas na hipofunção tireoidiana, são consideradas os efetores do mecanismo ativo da cóclea por serem capazes de provocar alterações na membrana plasmática na ausência de adenosina trifosfato (ATP), induzidas por estímulos sonoros de baixa intensidade, a fim de amplificá-los a ponto de torná-los audíveis<sup>33,34,41</sup>.

Os primeiros registros dos problemas auditivos relacionados à hipofunção tireoidiana foram identificados em indivíduos portadores do cretinismo endêmico, que se caracteriza pela importante privação de iodo, sendo associado à presença de bócio, retardo mental e perda auditiva do tipo mista<sup>42,43,44</sup>, cuja incidência variava entre 35 a 50%<sup>45</sup>.

Outras associações também foram feitas com a síndrome de Pendred, alteração rara de herança autossômica recessiva, causada por mutação do *SLC26A4* que codifica a proteína transmembrana - ou pendrina -, expressa na orelha interna, rins e GT<sup>34,46,47,48</sup>, ocasionando um defeito parcial na organificação ou transporte do iodeto para o lúmen folicular, o bócio e malformação da cóclea, resultando em perda auditiva do tipo sensorineural e de grau moderado a severo<sup>48,49</sup>.

Nos casos congênitos da doença, a prevalência das perdas auditivas era estimada em torno de 21% dos casos<sup>6,48,49,50</sup>. Porém, após o advento dos programas de triagem neonatal, que realizam o diagnóstico e a intervenção precoce do hipotireoidismo congênito por meio da reposição hormonal, os registros das perdas auditivas tiveram redução nos registros<sup>50,51</sup>.

Da mesma forma, a perda auditiva foi evidenciada em outras disfunções, a exemplo dos defeitos dos hormônios transportadores de monocarboxilato tireoidianos e da resistência ao hormônio da tireoide<sup>6,48,52,53,54,55</sup>.

Apesar de existirem diversos achados que correlacionam a hipofunção tireoidiana à perda auditiva, os achados na literatura especializada são diversos e heterogêneos, não sendo possível elucidar aspectos quanto à incidência, à gravidade e à etiologia dos problemas auditivos<sup>41,43</sup>.

### **3 OBJETIVOS**

Esta seção compreende os objetivos a serem alcançados com o desenvolvimento deste estudo.

#### **OBJETIVO GERAL**

- Realizar uma revisão sistemática da função coclear na hipofunção tireoidiana.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar a utilização das emissões otoacústicas evocadas na avaliação auditiva em indivíduos com hipotireoidismo;
- Verificar a associação entre a etiologia do hipotireoidismo e a função coclear.

## 4 MÉTODO

O presente estudo foi dividido em duas etapas: a primeira compreende uma revisão bibliográfica sobre a função tireoidiana e as suas relações com a audição, tratando-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, fundamentada para debater o estado da arte do tema. Para tanto, não se estabeleceu uma metodologia rigorosa e replicável em nível de reprodução de dados e respostas quantitativas para questionamentos específicos. Nessa etapa, foram pesquisados artigos, teses, dissertações, capítulos de livros, dentre outros documentos indexados em bases de dados e no Google Acadêmico, assim como na literatura cinzenta, sem determinar períodos de referência. Adotou-se como critério de inclusão de leitura os documentos que se referem à má função tireoidiana, anatomia da tireoide, audição, hipotireoidismo, desenvolvimento global e perda auditiva, em português, inglês e espanhol. Todos os seus achados foram utilizados na confecção da fundamentação teórica dessa dissertação.

Já na segunda etapa, a investigação concerne a uma revisão sistemática com metanálise, que seguiu o guia de elaboração PRISMA<sup>56</sup>, utilizando-se para busca os bancos de dados eletrônicos Medline/PubMed, LILACS, Embase, Scopus, SciELO e Science Direct, cobrindo o período de abril a junho de 2022. Utilizaram-se descritores específicos de saúde, combinados com os operadores booleanos. A fim de avaliar a qualidade metodológica dos estudos utilizou-se a versão adaptada do instrumento *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)<sup>57</sup>.

## 5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo constam no artigo que segue.

### 5.1 ARTIGO: **Investigação da função coclear na hipofunção tireoidiana: uma revisão sistemática metanálise**

#### INTRODUÇÃO

O advento das emissões otoacústicas, nas últimas décadas, trouxe novos conhecimentos quanto ao funcionamento das células ciliadas externas (CCE), revolucionando o entendimento acerca da fisiologia coclear e da audição. Nesse contexto, ratificou-se que as CCE atuam como receptor coclear na codificação da mensagem sonora, atribuindo-lhe a capacidade de dois tipos de contração, rápida e lenta, sendo efetores cocleares ativos em decorrência das suas propriedades biomecânicas. Dessa forma, as CCE, devido à energia mecânica liberada na contração rápida, seriam responsáveis pelas emissões otoacústicas (EOA)<sup>6</sup>.

Diversos estudos têm relatado que as EOA podem ser um teste da função coclear mais sensível que a audiometria tonal liminar, permitindo identificar alterações auditivas e/ou lesões cocleares subclínicas ainda não detectáveis nas avaliações auditivas convencionais<sup>58,59,60,61,62</sup>. Nas perdas auditivas de origem coclear, as CCE são as primeiras a sofrer danos; assim, a ausência de EOA em orelhas com audição normal indica alteração do amplificador coclear<sup>63</sup>.

Essa nova forma de avaliar a funcionalidade coclear tem se mostrado útil também no estudo da audição de indivíduos portadores de distúrbios metabólicos, como no hipotireoidismo<sup>58</sup>, tendo em vista que os tecidos que compõem o sistema auditivo são extremamente sensíveis às alterações metabólicas<sup>64</sup>, sendo a cóclea, devido à sua intensa atividade e à pequena reserva energética, significativamente susceptível a essas alterações<sup>59</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos para os problemas auditivos no hipotireoidismo não estão completamente esclarecidos. Entretanto, sabe-se que, em situações de

insuficiência dos hormônios tireoidianos, há atraso na maturação ou mesmo degeneração do epitélio sensitivo do ouvido interno, comprometimento da microcirculação e, conseqüentemente, da oxigenação e metabolismo da estria vascular e do órgão espiral<sup>65,66,67,68</sup>. Há também evidências de danos nas estruturas centrais em diferentes sítios sinápticos da via auditiva ao longo do tronco encefálico<sup>69,70</sup>. Tais alterações reforçam a hipótese da influência dos HT no sistema auditivo.

No entanto, verifica-se que, na maioria das investigações auditivas realizadas em seres humanos afetados pela hipofunção tireoidiana, os métodos eletroacústicos para avaliação da função coclear de forma objetiva têm sido pouco utilizados<sup>71</sup>, sendo a audiometria tonal liminar o método padrão para o monitoramento da audição nesses indivíduos.

É válido destacar que o estudo da eletrobiomecânica coclear não deve se restringir à análise pontual da presença ou ausência do registro do sinal das emissões otoacústicas, pois esse formato de avaliação não valoriza os aspectos fisiológicos da função coclear, podendo resultar em interpretações equivocadas da função coclear, especialmente na vigência das EOA, presentes com amplitude de respostas reduzida, que pode estar relacionada com mobilidade anormal das CCE e apontar a existência de injúrias pré-clínicas<sup>72,73</sup>.

Face ao exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a investigação da função coclear na hipofunção tireoidiana.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Questões de pesquisa**

O presente estudo está inscrito na plataforma PROSPERO sob o número 374009 e foi elaborado considerando-se a estrutura PICOS<sup>70</sup>, a fim de analisar a eletrobiomecânica coclear nos indivíduos com hipotireoidismo e responder à seguinte pergunta de pesquisa: - A hipofunção tireoidiana apresenta potencial para alterar a função coclear?



## Estratégia de busca

Esta revisão sistemática segue o protocolo PRISMA<sup>56,74</sup>. A estratégia de busca foi a partir das bases de dados eletrônicos Medline/PubMed, LILACS, Embase, Scopus, SciELO e Science Direct. Tais bancos foram consultados de abril a junho de 2022. Buscaram-se também estudos não publicados, pelo critério da inclusão da literatura cinza, a exemplo do Portal de Periódicos CAPES e banco de teses da USP e da UNICAMP, a fim de reduzir o viés de publicação. No caso de artigos brasileiros terem sido publicados em revistas não indexadas no Medline, a pesquisa ocorreu manualmente. Na base bibliográfica do Medline foram utilizados descritores em saúde, combinados mediante os operadores booleanos OR e/ou AND. Dessa forma, os *strings* de busca criados para a pesquisa foram: (*hypothyroidism*) OR (*congenital hypothyroidism*) OR (*acute hypothyroidism*) OR (*acquired hypothyroidism*) OR (*thyroid hypofunction*) AND (*hearing*) OR (*hearing loss*) OR (*auditory*) OR (*cochlear function*) OR (*otoacoustic emissions*). Realizou-se cruzamento entre todas as combinações de descritores.

## Seleção dos estudos

Três revisores, de forma independente e às cegas, fizeram uma seleção a partir dos títulos dos artigos encontrados inicialmente e, quando disponível, dos resumos (*abstracts*) obtidos a partir da pesquisa eletrônica, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo de pesquisa. Quando os títulos e/ou resumos não eram esclarecedores, os artigos foram lidos na íntegra, a fim de não correr o risco de deixar estudos importantes fora da revisão sistemática.

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão: (1) tipo de estudo: investigações primárias de estudos originais nacionais e estrangeiras; (2) idioma e período: sem restrição quanto ao idioma e ao período de publicação; (3) população ou objeto de estudo: indivíduos portadores de hipotireoidismo, confirmado por exames laboratoriais; (4) intervenção: medidas eletroacústicas com emissões otoacústicas; e (5) desfecho: alterações nos registros ou nos parâmetros das emissões otoacústicas.

A partir da análise do título, descritores, resumos e conclusão, excluíram-se estudos com modelo animal, artigos de revisão, relatos de caso, investigação da audição no hipotireoidismo sem emissões otoacústicas na metodologia, bem como artigos com

hipotireoidismo associado a síndromes e/ou bócio endêmico, assim como artigos duplicados. No final da seleção, os resultados de cada revisor foram comparados para assegurar a confiabilidade dos descritores selecionados e, por fim, a listagem mais completa foi utilizada para análise.

### **Extração de dados**

Investigadores independentes extraíram os dados dos artigos selecionados por meio do emprego de um protocolo elaborado e testado previamente, a fim de coletar os dados direcionados à questão específica da pesquisa. Os estudos selecionados tiveram os dados extraídos e registrados de forma tabular para permitir comparações entre eles. Todas as discordâncias entre os revisores foram resolvidas mediante consulta de um árbitro independente e em reunião de consenso.

### **Avaliação da qualidade, risco de vieses e detalhamento metodológico**

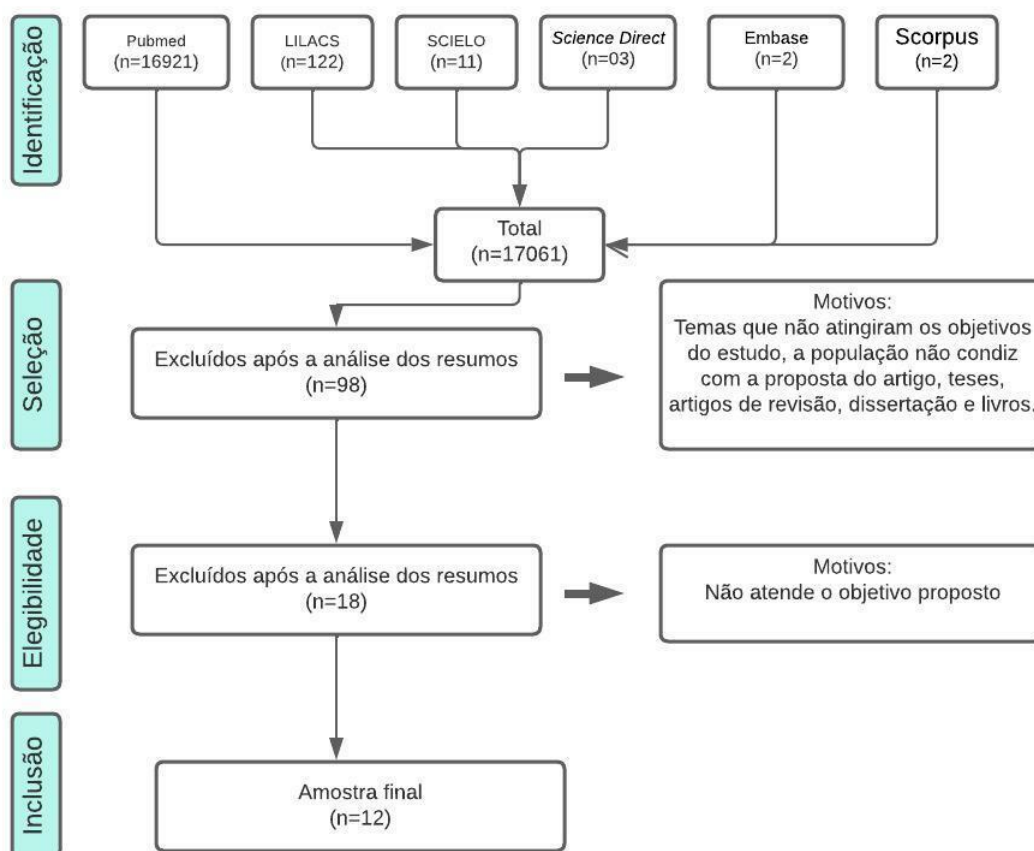
A fim de avaliar a qualidade metodológica dos estudos, especialmente o detalhamento da realização das EOA, quanto à amostragem, seleção, exposição, a desfechos clínicos e ao detalhamento do uso das EOA, utilizou-se a versão adaptada do instrumento *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*<sup>57</sup>, no qual a pontuação indica: 0-3 pontos, baixa qualidade; 4-6 pontos de qualidade apropriada e; 7 a 9 pontos; alta qualidade.

Para a metanálise, o tamanho de efeito foi calculado usando-se o modelo de efeitos aleatórios e apresentando a diferença média padronizada com intervalos de confiança de 95% (IC). Em função das diferentes emissões aplicadas, apesar da existência de um padrão indicativo, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios porque as estimativas da presença das emissões foram diferentes entre os estudos, devido à variabilidade de amostragem de cada um.

## **RESULTADOS**

Na pesquisa inicial, em todas as bases de dados consultadas, encontraram-se 17.061 estudos; após a aplicação dos critérios de exclusão, apenas 12 artigos elegíveis integraram o presente estudo, conforme ilustrado na Figura 5.

**Figura 5** - Fluxograma da pesquisa dos artigos.



Fonte: Elaboração dos autores.

Após a busca, os artigos encontrados foram analisados e os seus achados iniciais estão sintetizados no **Quadro 1**, no qual se observou que 58,3% deles tiveram como objetivo avaliar a audição com métodos tradicionais, enquanto 41,7% se dedicaram aos aspectos da função coclear. Em relação à qualidade dos artigos analisados, a maior parte dos estudos apresentou um nível regular, mostrando uma linearidade nos estudos, mesmo levando em consideração que foram aplicados em regiões diferentes do mundo.

O **Quadro 2** sumariza os dados referentes às etiologias do hipotireoidismo e às técnicas utilizadas para analisar as variáveis eletroacústicas. Dentre as etiologias da hipofunção tireoidiana relacionada com a função coclear, nota-se que 41,7% foram de hipotireoidismo congênito (HC) e 58,3%, de hipotireoidismo adquirido (HA), sendo este

último relacionado a causas externas, como tireoidectomia ( $\cong$  58%); as demais condições estavam relacionadas à resistência ao hormônio tireoidiano e à tireoidite de Hashimoto. Em relação aos aspectos relacionados aos procedimentos utilizados para avaliar a função coclear, 8,35% avaliaram as emissões otoacústicas espontâneas e 91,65% analisaram as emissões otoacústicas evocadas. Dos estudos que analisaram as emissões otoacústicas evocadas, 41,7% utilizaram as EOAT, 25% EOADP, sendo, no entanto, que 33,3% dos estudo não definiram quais tipos emissões otoacústicas evocadas foram utilizados para a pesquisa.

No **Quadro 3**, são descritos os principais achados e conclusões relacionando a função coclear e à hipofunção tireoidiana. Pôde-se verificar que, em 75% dos estudos, os indivíduos expostos não apresentaram disfunção coclear. No entanto, em 67% dos trabalhos, houve redução das respostas das amplitudes nos indivíduos com hipotireoidismo.

**Quadro 1** - Objetivos do estudo e níveis de qualidade dos artigos analisados, de acordo com o protocolo *Newcastle-Ottawa Scale*(NOS).

<b>Estudo (autor, ano e país)</b>	<b>Objetivos (tipo de estudo)</b>	<b>Objeto de estudo</b>	<b>Níveis de evidência</b>
François <i>et al.</i> (1993) <sup>75</sup> , França.	Investigar a associação entre hipotireoidismo congênito e a surdez congênita, bem como determinar o local da lesão na cóclea ou nas vias auditivas, em caso de deficiência auditiva. (NE*)	Avaliação auditiva	5, IB
Brucker-Davis <i>et al.</i> (1996) <sup>76</sup> , EUA.	Avaliar a prevalência de perda auditiva no RTH e definir seus mecanismos, enfatizando a contribuição das infecções de ouvido e possíveis danos à cóclea rica em $\beta$ TR. (Estudo transversal)	Avaliação auditiva	3, IIB
Mra e Wax, (1999) <sup>77</sup> , EUA.	Estudar o efeito fisiológico da depleção do hormônio tireoidiano na audição e na função das células ciliadas externas. (Estudo prospectivo).	Função coclear	5, IB
Parazzini <i>et al.</i> (2002) <sup>78</sup> , Itália.	Analisar os efeitos de deficiência do HT no sistema auditivo periférico em humanos, durante o primeiro mês após o nascimento (NE).	Função coclear	7, IB
Khechinaschvili <i>et al.</i> (2007) <sup>79</sup> , Geórgia.	Estimar a função da orelha interna em pacientes com hipotireoidismo na população georgiana.	Avaliação auditiva	3, IIB
Santos <i>et al.</i> (2010) <sup>58</sup> , Brasil.	Avaliar a acuidade auditiva de pacientes portadores de hipotireoidismo adquirido, utilizando audiometria tonal limiar, pesquisa dos potenciais auditivos do tronco encefálico e pesquisa das emissões otoacústicas transientes. (NE).	Avaliação auditiva	5, IB
MahinHashemipour <i>et al.</i> (2012) <sup>80</sup> , Irã.	Investigar a taxa de deficiência auditiva em pacientes com HC e sua relação com fatores como: gravidade do HC e idade de início do tratamento, durante o programa de triagem de HC em Isfahan. (NE).	Avaliação auditiva	3, IIB
Psaltakos <i>et al.</i> (2012) <sup>55</sup> , Grécia.	Avaliar a função auditiva em um grupo de pacientes com hipotireoidismo agudo, utilizando tanto a audiometria convencional, quanto as EOAT. (Estudo prospectivo).	Função coclear	8, IB
Hasbek <i>et al.</i> (2014) <sup>81</sup> , Turquia.	Avaliar as alterações auditivas de pacientes antes da terapia ablativa no período hipotireoidiano iatrogênico, que se constituiu com a finalidade de sucesso do tratamento e após a terapia ablativa, no período eutireoidiano um mês após ser iniciada a terapia de reposição do HT. (NE).	Avaliação auditiva	5, IIB
Andrade <i>et al.</i> (2019) <sup>82</sup> , Brasil	Investigar a função coclear pela amplitude das emissões otoacústicas, produto de distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito e correlacionar com aspectos clínicos. (Estudo exploratório, analítico, transversal).	Função coclear	7, IB

Machado <i>et al.</i> (2019) <sup>83</sup> , Brasil	Investigar as amplitudes de sinal das EOAT em neonatos elactentes diagnosticados com HC e verificar sua associação com aspectos clínicos e laboratoriais.(Estudo transversal)	Função coclear	7, IB
Gupta <i>et al.</i> (2020) <sup>84</sup> , Índia	Avaliar a deficiência auditiva em pacientes com hipotireoidismo.	Avaliação auditiva	3, IIB

**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Legenda:** NE: não encontrado; RTH: resistência ao hormônio tireoidiano;  $\beta$ TR: receptor tireoidiano –  $\beta$ ; HC: Hipotireoidismo congênito; EOAT: emissões otoacústicas evocadas transitentes; HT: hormônios tireoidianos.

**Quadro2** -Amostra da pesquisa, etiologia do hipotireoidismo e técnicas utilizadas para analisar as variáveis eletroacústicas em cada estudo.

Estudo (autor, ano e país)	Amostra (sexo dos participantes) Idade (anos) Média/DP	Etiologia do hipotireoidismo	Variáveis eletroacústicas analisadas nas EOA
François <i>et al.</i> (1993) <sup>75</sup> , França.	- 23 (GE, 11 RN com HC antes e depois da L-T <sub>4</sub> [5 M/ 6F]; GC, 12 RN sem HC [pareados por sexo e idade]). - Idade (GE/GC entre 8 a 25 dias de vida) Média das amplitudes: GC: 21.3 $\pm$ 4.6Db GE antes do tratamento: 19.4 $\pm$ 9dBNPS GE durante tratamento: 25 $\pm$ 6.5dBNPS	Hipotireoidismo congênito	EOA (não definida) Bandas de 0.5 a 1.8 kHz e bandas de 4.7 a 6.5 kHz Analisador (ILO88otodynamic) Nível de estímulo entre 71 a 105 dB (média 93 dBNPS). EOA foram identificadas: 1) reprodutibilidade; 2) Análise <i>Fast Fourier Transforme</i> 3) Alta correlação entre os dois registros alternados.
Brucker-Davis <i>et al.</i> (1996) <sup>76</sup> , EUA.	-137 (GE, 82 RHT+ [39M/43F]; GC, 55 RHT- [30M/25F]). -GE: 19.7 ( $\pm$ 1.7) anos -GC: 25.7 ( $\pm$ 2.3) anos	Resistência ao hormônio tireoidiano (RHT+)	Dados referentes aos parâmetros técnicos, eletroacústicos e protocolo das EOA não descritos.
Mra e Wax, (1999) <sup>77</sup> , EUA.	-10 (GE, indivíduos avaliados antes e após a cirurgia [4M/6F]; GC, não houve). -27 a 56 anos. -40,2 ( $\pm$ 10,4) anos.	Pacientes submetidos à tireoidectomia total	EOAPD + EOAE 1,2,3,4,6 e 8 kHz. Relação f2 / f1 = 1,2 Nível de 20 a 80 dB NPS Espectrais analiados <i>Fast Fourier Transforma</i> f1, f2,2f1-f2 e fn = 0,7 (2f1-f2) fn usado para verificar os artefatos de movimento. fn for > 10 dBNPS, a amostra rejeitada e realizada nova coleta.
Parazziniet <i>al.</i> (2002) <sup>78</sup> , Itália.	-97 (GE, 29 RN com HC antes L-T <sub>4</sub> ; GC, 68 RN sem HC). -Idade: Entre 9 a 13 dias	Hipotireoidismo congênito	EOAT 1.5,2.2, 3 e 3,7 bandas de kHz. Aparelho DP Echoport (OtodynamicsLtd.), sistema ILO92 OAE, técnica não-linear, na aquisição do modo QuickScreen. Estímulo clique com nível de

			intensidade entre 77 a 83 dBNPS. Registro realizando unilateralmente e, às vezes, bilateral. O critério PASS foi adotado quando a reprodutibilidade total foi $\geq 70\%$ para as bandas de 2,2; 3 e 3,7 kHz e reprodutibilidade $\geq 50\%$ para a banda de 1,5 kHz.
Khechinaschvili <i>et al.</i> (2007) <sup>79</sup> , Geórgia.	46 (4 H; 42 M) Idade: 10 – 59 anos	Hipofunção tireoidiana	EOAE
Santos <i>et al.</i> (2010) <sup>58</sup> , Brasil.	- 60 (GE, 30F; GC, 30F). -GE/GC 31 - 50 anos Idade: 31-50 anos	Hipotireoidismo adquirido: tireoidite de Hashimoto (70%), subclínico, tireoidectomia total ou parcial e a origem idiopática.	EOAT 1, 1.5, 2, 3, 4 kHz. (ILO 288 Echoport, OtodynamicLtda, Inglaterra) Reprodutibilidade do sinal $>50\%$ e amplitude do sinal da resposta de $>3$ dB NPS em relação ao espectro de ruído em duas ou mais frequências.
MahinHashemipour <i>et al.</i> (2012) <sup>80</sup> , Irã.	-544 (GE, 94[51M/43F]; GC 450[SI]). -GE: 4meses a 3 anos 19.5 ( $\pm 7.2$ ) meses -GC: ND 2.3 ( $\pm 1.1$ ) dias	Hipotireoidismo congênito transitório e permanente	As EOA foram realizadas pelo método de duas etapas com o aparelho Madsen-Capella (Dinamarca). Dados referentes aos parâmetros técnicos, eletroacústicos e protocolo das EOA não descritos.
Psaltakos <i>et al.</i> (2012) <sup>55</sup> , Grécia.	-104 (GE,52[11M/41F]); GC, 52 [12M/40 F]). -GE: 42,2 anos ( $\pm 7,2$ ; faixa de 26 a 50 anos). -GC: 41,1 anos, ( $\pm 6,2$ ; faixa de 28 a 50 anos).	Pacientes com carcinoma da tireoide submetidos a tireoidectomia total (examinados antes e após a cirurgia).	EOAT 1, 2, 3 e 4 kHz DP Echoport ILO 292 analisador de Otodinâmica (versão 3.94H; Otodynamics, Londres, Reino Unido) A intensidade do estímulo foi de $\sim 80$ dB, no modo de estimulação não-linear. A taxa de repetição foi de 50 estímulos/seg A EOA presente com amplitude do sinal $> 0$ dB
Hasbek <i>et al.</i> (2014) <sup>81</sup> , Turquia.	-75 (GE [15M/60F]; GC, não houve) -19-69 years -46,6 ( $\pm 12$ ) anos	Hipotireoidismo adquirido: tiroidectomia total / quase total e que realizaram terapia de radioiodo com alta dose de 131.	EOAT 0.7, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 e 4 kHz Estímulo clique, 83 dB / SPL ( $\pm 3$ dB). (Maico, ERO ScanAnalyzer, GmbHSalzuffer, 13/14, 10587, Berlim GE) Amplitude do sinal de resposta de $< 6$ dB representou ausência de respostas Resultados vistos como “PASS” significava audição $< 30$ dB, enquanto “REFER” correspondia a audição $> 30$ dB. Os indivíduos foram avaliados no momento hipotireoidismo e eutireoidismo
Andrade <i>et al.</i> (2019) <sup>82</sup> , Brasil	- GE 50 HC - GC 42  Idade Médias 8,4 ( $\pm 3,1$ )anos	Hipotireoidismo congênito	As EOAPD foram realizadas nas frequências específicas de 1000– 8000 Hz, utilizando-se equipamento eletrofisiológico coclear da marca Vivosonic, Integrity V500 System

			Model, sistema portátil e tecnologia sem fio (Amplitrode®, Hannover, Alemanha). Quando a relação sinal ruído apresentou valores $\geq 3$ dBNPS na frequência mais baixa (1000 Hz) e $\geq 5$ dBNPS nas frequências médias e altas (1500, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz) foram considerados presentes. Para a obtenção das emissões otoacústicas foram registradas as EOAPD, compostas por dois tons puros (f1 e f2) apresentados simultaneamente com frequências sonoras muito próximas ( $f2/f1 = 1,22$ ) utilizando níveis de pressão sonora de $L1 = 65$ dBNPS e $L2 = 55$ dBNPS ( $L1 > L2$ ), seguindo a média geométrica de F1 e F2 através do gráfico de frequência por amplitude (DPgram). Para conferir maior fidelidade aos registros das EOAPD, foram realizadas duas varreduras consecutivas, sem modificação da sonda, e o teste foi iniciado aleatoriamente no meio da amostra pela orelha direita e, posteriormente, pela orelha esquerda para garantir a qualidade da captação da amplitude.
Machado <i>et al.</i> (2019) <sup>83</sup> , Brasil	- GE 22 (14 H – 8F) - IM 24 dias  -GC 22 (12H – 10F) -IM 72,14dias	Hipotireoidismo congênito	O registro das EOAT foi realizado em sala acusticamente tratada, utilizando o equipamento de diagnóstico DP + TE, versão 3. 24.1 da marca Otodynamics. Um estímulo clique de cerca de 83 dBNPS foi utilizado para evocar as respostas. A faixa de frequência avaliada foi de 1, 1,5, 2, 3 e 4 kHz. Apenas os valores de amplitude das EOAT foram considerados para análise. A presença de EOAT foi considerada sempre que o sinal $\geq 10$ dB, sinal do ruído preferencialmente negativo e relação sinal-ruído $\geq 6$ dB.
Gupta <i>et al.</i> (2020) <sup>84</sup> , Índia	- GE 33 (ambos os sexos) -Idade 15 a 65 anos	Hipotireoidismo	EOADP Não descreve parâmetros

**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Legenda:** GE: grupo experimental; GC: grupo comparação; RNs: recém-nascidos; HC: hipotireoidismo congênito; L-T4: levotiroxina sódica; M: masculino; F: feminino; dB: decibel; dBNPS: decibel para nível de pressão sonora; kHz: unidade de frequência; EOA: emissão evocada otoacústica; EOA: emissão evocada otoacústicas; EOAPD: emissão evocada otoacústica produto de distorção; EOAE: emissões otoacústicas evocadas espontâneas; EOAT: emissões otoacústicas evocadas transiente; DP: produto de distorção; TE: transiente RHT+: resistência ao hormônio tireoidiano; RHT-: sem resistência ao hormônio tireoidiano; NE: não especificado; SI: sexo inespecificado; IM: idade média.



**Quadro 3** - Achados e conclusões relacionadas às emissões otoacústicas evocadas.

Estudo (autor, ano e país)	Registros/conclusão dos achados das EOA
François <i>et al.</i> (1993) <sup>75</sup> , França.	-Achados: EOA presentes em todos os recém-nascidos avaliados do GE, com valores médios de amplitude de registro para o HC antes do tratamento de 19,4 ( $\pm$ 9) dBNPSe 25( $\pm$ 6,5) dBNPS após o tratamento de reposição hormonal, valores próximos ao encontrado no GC, que foi 21,3( $\pm$ 4,6) dBNPS. -Conclusão: Sugere que as CCE estão normais, em contrastes com os estudos realizados em animais.
Brucker-Davis <i>et al.</i> (1996) <sup>76</sup> , EUA.	- Achados: 83,3% dos indivíduos que realizaram EOA e obtiveram alterações nos registros, onde 50% com anormalidades da orelha média foram excluídos, enquanto que em 33,3% dos pacientes com RTH a presença de um componente condutivo mascarou a possibilidade de uma disfunção coclear. - Conclusão: Expressiva anormalidade das EOA no GE, sugerindo acometimento na função coclear.
Mra e Wax, (1999) <sup>77</sup> , EUA.	-Achados: Não houve mudanças óbvias no EOA antes e após a tireoidectomia total, embora as configurações do registro não se mantiveram idênticas. -Conclusão: Ausência de efeitos deletérios à audição, após períodos de até 6 semanas após a depleção de tiroxina.
Parazzini <i>et al.</i> (2002) <sup>78</sup> , Itália.	-Achados: A comparação das características do conteúdo temporal e de frequência das respostas dos dois grupos (GE e GC) não apresentou diferença estatisticamente significativa. Porém, houve aumento na população de recém-nascidos classificadas como REFER, em comparação com a média dos indivíduos da TAN (~10%). -Conclusão:Sugere que HC não-tratado não influencia nos registrados das EOAT em recém-nascidos no primeiro mês após o nascimento.
Khechinaschvili <i>et al.</i> (2007) <sup>79</sup> , Geórgia.	Achados: Foi possível detectar alteração auditiva através das EOA em 52% dos sujeitos com disfunções tireoidianas. Conclusão: As investigações mostram que a terapia hormonal específica dificilmente melhora as alterações auditivas periféricas ou centrais associadas ao hipotireoidismo.
Santos <i>et al.</i> (2010) <sup>58</sup> , Brasil.	-Achados: EOAT estiveram ausentes em 20% do GE e em 6,67% do GC ( $p < 0,05$ ). As amplitudes das EOAT foram também menores no GE ( $p < 0,05$ ); tais alterações não estavam associadas aos níveis de TSH e T4 livre. -Conclusão: Função coclear parece estar mais comprometida no GE, quando comparada ao GC.
MahinHashemipour <i>et al.</i> (2012) <sup>80</sup> , Irã.	-Achados: Sujeitos com ausência do sinal das EOA em ambas as etapas, de forma bilateral, junto ao PEATE, foram considerados com problemas auditivos. Taxas de DA no GE (3,2%) e GC (0.2%) foram estatisticamente insignificantes ( $p > 0,05$ ), bem como não houve diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre a gravidade da doença e o início do tratamento nos indivíduos com e sem DA no GE, estando a disormonogênese presente em todos aqueles com problemas auditivos. -Conclusão: A taxa de problemas auditivos foi considerada baixa entre os indivíduos estudados com HC.
Psaltakos <i>et al.</i> (2012) <sup>55</sup> , Grécia.	- Achados: O teste de emissões otoacústicas evocadas transitoriamente mostrou relações sinal-ruído de resposta menores na sessão pós-operatória (estado hipotireoidiano) do que na sessão pré-operatória, em todas as frequências medidas. Os níveis de emissão variaram significativamente ao longo da frequência, com resposta máxima observada em 2 kHz. A comparação dos desvios tonais e otoacústicos significativos para orelhas individuais mostrou mais orelhas afetadas no teste de emissões otoacústicas, indicando envolvimento subclínico. A comparação dos limiares auditivos e níveis de emissões otoacústicas entre pacientes e controles mostrou diferenças significativas nos exames pós-operatórios. - Conclusão: O hipotireoidismo agudo causa elevação dos limiares auditivos em humanos e, em maior grau, dano subclínico da função coclear.
Hasbek <i>et al.</i>	-Achados: Registro PASS foi observado em 136 (90,66%) orelhas, o REFER para 14 (9,33%)

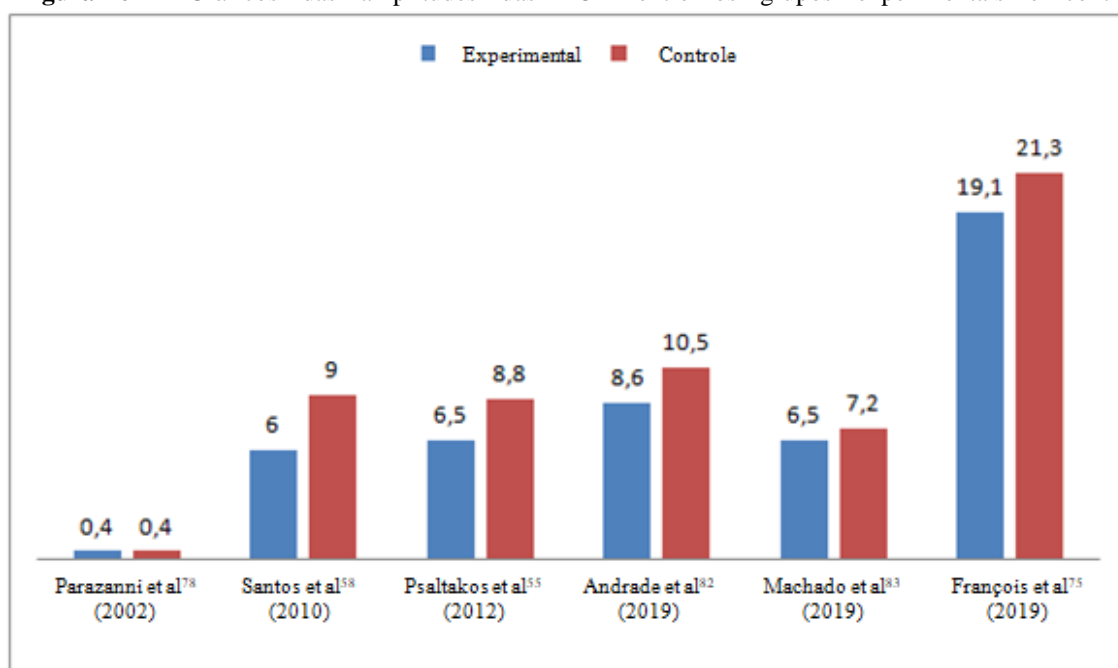
(2014) <sup>81</sup> , Turquia.	orelhas durante o hipotireoidismo; por outro lado, o registro PASS foi encontrado em 142 (94,66%) orelhas e o REFER, em 8 (5,33%) orelhas, no período eutireóideo. -Conclusão: O período de hipotireoidismo foi suficiente para causar danos sérios nas funções auditivas dos pacientes.
Andrade <i>et al.</i> (2019) <sup>82</sup> , Brasil	- Achados: As amplitudes das emissões otoacústicas foram significativamente reduzidas no grupo exposto com hipotireoidismo congênito, quando comparado ao grupo de indivíduos sem a doença, principalmente nas médias frequências. O teste de Spearman mostrou uma leve correlação entre os valores de amplitude das emissões otoacústicas de algumas frequências e as variáveis: tempo de doença, idade diagnóstica, níveis séricos irregulares de hormônio tiroxina livre e hormônio tireoestimulante, principalmente na condição de menor tratamento, cuja correlação foi negativa. - Conclusão: Houve correlação entre os níveis das amplitudes de sinal das emissões otoacústicas com as condições clínicas e acompanhamento hormonal, sugerindo provável alteração auditiva subclínica nessa população, bem como influência de alguns aspectos clínicos do hipotireoidismo congênito na função auditiva
Machado <i>et al.</i> (2019) <sup>83</sup> , Brasil	- Achados: Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as amplitudes das EOAT entre os dois grupos. Houve associação entre as amplitudes das EOAT e os níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e tiroxina livre (T4), no teste diagnóstico. - Conclusões: A existência de associação entre os níveis séricos de TSH e T4 livre no teste diagnóstico e as amplitudes das EOAT sugerem a influência desses hormônios na função auditiva.
Gupta <i>et al.</i> (2020) <sup>84</sup> , Índia	- Achados: As emissões otoacústicas por produto de distorção em todos os pacientes foram aprovadas. - Conclusões: O hipotireoidismo adquirido afeta principalmente os limiares auditivos de alta frequência, causando perda auditiva neurosensorial de alta frequência, com pouco ou nenhum efeito nas frequências mais baixas.

**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Legenda:** EOA: emissões otoacústicas evocadas; EOA: emissão otoacústica evocada; GE: grupo exposto; HC: hipotireoidismo congênito; dBNPS: decibéis em nível de pressão sonora; GC: grupo controle; CCE: células ciliadas externas; RTH: resistência ao hormônio tireoidiano; TAN: triagem auditiva neonatal; EOAT: emissões otoacústicas transientes; TSH: hormônio tireoestimulante; T4: tiroxina; PEATE: potencial evocado acústico do tronco encefálico; kHz: unidade de frequência.

A Figura 6 ilustra a diferença das amplitudes de respostas das EOA entre os grupos estudados, evidenciando que os indivíduos eutireoidianos apresentaram maiores médias de amplitudes das EOA, quando comparados ao grupo dos indivíduos com hipotireoidismo.

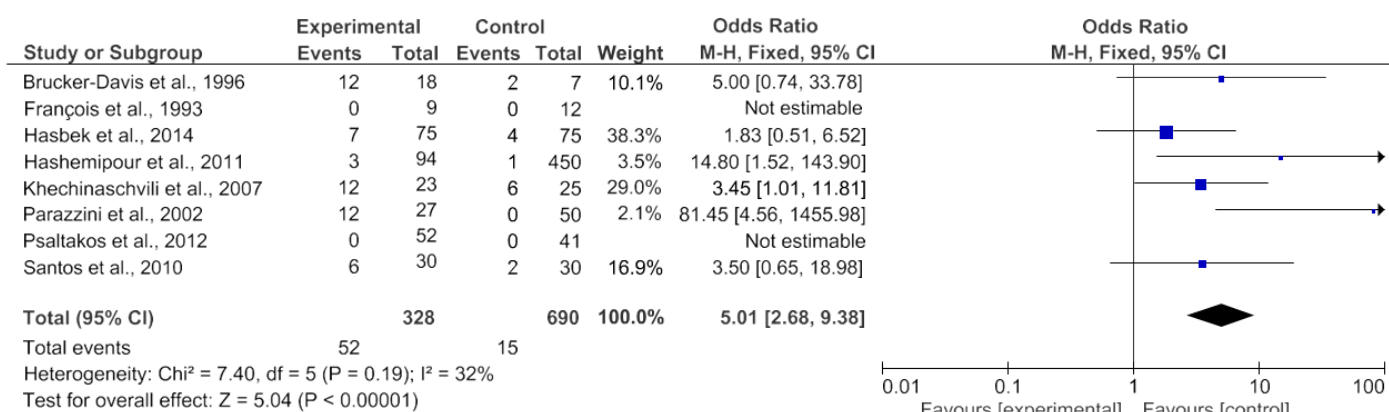
**Figura 6** - Gráficos das amplitudes das EOA entre os grupos experimentais e controles.



Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 7 apresenta a metanálise sobre as amplitudes dos registros das EOA nos diferentes grupos, ilustrando um intervalo de confiança que variou de 2.68% a 9.38% e p-valor igual a 0,19, em comparação ao grupo exposto. A diferença intergrupos não atingiu o nível de significância na análise geral (SMD: 5.01, IC 95%: 2.68, 9.38).

**Figura 7** - Comparação entre pacientes que se submeteram as EOA, grupo experimental e controle.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Legenda:** Intervalo de Confiança de 95%;  $\text{Ch}^2$  = teste estatístico qui-quadrado;  $\text{df}$  = graus de liberdade;  $P$  = significância estatística;  $I^2$  = teste para quantificar a heterogeneidade;  $Z$  = teste estatístico da significância do efeito geral.

De acordo com os dados descritos no Quadro 4, que demonstram os tipos de EOA, foram utilizadas EOA do tipo triagem auditiva que estiveram presentes em 16,7% dos estudos analisados, enquanto 58,3% realizaram o teste na função diagnóstica e 25% não definiram o tipo de EOA usada na pesquisa. Do total de artigos incluídos, 58,3% atribuíram relevância clínica às amplitudes de respostas das EOA, no entanto, não foram verificadas outras aplicabilidades das EOA, como o estudo da curva de crescimento e o efeito supressão, a fim de oferecer maiores informações sobre a função coclear nos indivíduos com hipofunção tireoidiana.

**Quadro 4** -Análise dos procedimentos aplicados nos estudos das emissões otoacústicas evocadas.

Critérios de análise	Estudos avaliados												Total
	François et al, (1993) <sup>75</sup>	Brucker-Davis et al., (1996) <sup>76</sup>	Mra e Wax, (1999) <sup>77</sup>	Parazzini et al., (2002) <sup>78</sup>	Khechimaschvili et al., (2007) <sup>79</sup>	Santos et al., (2010) <sup>58</sup>	Mahin Hashemipour et al., (2012) <sup>80</sup>	Psaltakos. et al., (2012) <sup>55</sup>	Hasbek et al., (2014) <sup>81</sup>	Andrade et. al. (2019) <sup>82</sup>	Machado et al (2019) <sup>83</sup>	Gupta et al (2020) <sup>84</sup>	
Triagem	-	?	-	+	-	-	?	-	+	-	-	-	02
Diagnóstico	-	?	+	-	+	+	?	+	-	+	+	+	07
EOAT	-	?	-	+	-	+	?	+	+	-	+	-	05
EOADP	-	?	+	-	-	-	?	-	+	-	+	+	03
EOAE	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	02
Curva de crescimento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	00
Estudo da amplitude	+	-	-	+	-	+	?	+	+	+	+	-	07
Reprodutibilidade	+	-	-	+	-	+	?	+	-	-	-	-	04
Relação s/r	+	-	-	+	-	+	?	+	-	-	-	-	04
Efeito de supressão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	00

**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Legenda:**(-) ausente; (+) presente; (?) não específica; EOA: emissões otoacústicas; EOAT: emissões otoacústicas transitentes; EOADP: emissões otoacústicas por produto de distorção; EOAE: emissões otoacústicas espontâneas; Relação s/r: relação sinal ruído.

## 6 DISCUSSÃO

O presente artigo avaliou a correlação da função coclear com a hipofunção tireoidiana, realizando uma revisão sistemática e metanálise da literatura. A análise dos resultados dos artigos evidenciou uma escassez de dados científicos sobre o tema, sendo a maior parte dos estudos voltada para a avaliação dos limiares psicoacústicos da audição, por meio da audiometria tonal limiar e audiometria vocal, em detrimento das análises eletrofisiológicas e eletroacústicas.

Dessa forma, a aplicação de testes auditivos, como a análise das EOA dos indivíduos com hipotireoidismo, pode auxiliar na identificação precoce e no monitoramento de alterações auditivas e/ou lesões cocleares subclínicas ainda não detectáveis nas avaliações auditivas convencionais<sup>62,65,66,67,68</sup>. Isto porque, nas alterações auditivas de origem coclear, as CCE são as primeiras a sofrer danos e as EOA, devido à sua alta sensibilidade, podem detectar precocemente essas alterações<sup>69</sup>.

No que se refere aos tipos de EOA utilizadas, as transientes tiveram uma maior frequência de uso, provavelmente por apresentarem maior eficácia para avaliar um dano direto da função coclear, uma vez que os registros dessas emissões só ocorrem na ausência de uma perda auditiva<sup>78</sup>. Entretanto, esse tipo de EOA apresenta como desvantagem a análise insuficiente da especificidade das regiões de frequência do órgão espiral, o que torna o diagnóstico da função coclear altamente sensível, porém inespecífico. Com isso, a análise detalhada da tonotopia coclear pode estar comprometida, na vigência das doenças, a exemplo das endocrinopatias, que apresentam potencial para danificar a cóclea. Esse fato reforça a importância da aplicação conjunta das EOAT e das EOAPD no processo diagnóstico das alterações da função coclear.

Outra questão de destaque foi que a maioria dos estudos se restringiu a descrever os resultados das EOA de forma dicotômica, não analisando os eventos clínicos diretamente relacionados aos mecanismos fisiológicos, como a amplitude de resposta, a curva de crescimento e o efeito de supressão. Essas evidências fortalecem a hipótese da fragilidade dos achados dos estudos, pois priorizam a análise de apenas um componente do exame, a fim de determinar a presença ou ausência do registro das EOA, desvalorizando informações intrinsecamente relacionadas aos aspectos fisiológicos da função coclear e dos

demais sistemas interligados, resultando em interpretações equivocadas do exame e da saúde auditiva.

A utilização de outros instrumentos para avaliar a função coclear por meio das EOA se justificam pelo fato de que cada método oferece informações diferenciadas das atividades celulares e das estruturas relacionadas. Dessa forma, por meio do estudo da curva de crescimento das EOA, verifica-se a potência do amplificador coclear sobre a não linearidade coclear, bem como se determina o limiar de registro das EOA<sup>85</sup> que auxiliam na compreensão do nível de sensibilidade das estruturas celulares presentes no órgão espiral.

A análise da dinâmica das amplitudes das emissões otoacústicas para intensidade sonora fixa ajuda o clínico compreender o estado da funcionalidade do mecanismo ativo relacionado à bioeletromotilidade das CCE, sensíveis à diversas doenças que danificam diretamente as estruturas cocleares<sup>86</sup>, sendo, no entanto, o processo fisiológico mais simples de ser avaliado e com boa sensibilidade para detectar eventuais prejuízos iniciais da função coclear<sup>80</sup>. Evidências comprovadas nos achados da metanálise, bem como na Figura 6, ilustram maiores médias de amplitude de respostas das EOA nos indivíduos eutireoidianos, quando comparados àqueles portadores da hipofunção tireoidiana.

Adicionalmente, as investigações do efeito de supressão das emissões otoacústicas podem elucidar questões relacionadas às condições do sistema auditivo eferente<sup>87,88,89,90,91</sup>, apontando evidências de dissincronia neural que afetam o processo coclear<sup>91,92</sup>.

Ademais, verificou-se também a inexistência de um protocolo específico para a análise da função coclear nos estudos analisados. Esse fator comprometeu algumas análises clínicas e reprodutibilidade das técnicas, bem como a adoção de um modelo simplificado e universal para descrever e analisar os dados relacionados à função coclear que, em muitos artigos, ocorreu de forma descritiva e binominal (presente ou ausente).

Ressalta-se que a maior parte dos trabalhos teve por objetivo o processo fisiopatológico das alterações auditivas, nos casos de hipotireoidismo adquirido, os quais causavam prejuízos à função coclear somente durante os períodos de ausência ou redução dos HT na circulação sanguínea, mas que apresentavam normalização dessa função, após a

introdução da terapia de reposição hormonal. Essa condição nosológica não oferece prejuízos estruturais às vias auditivas, como ocorrem nos casos de hipotireoidismo congênito, os quais além de sofrerem com a redução do aporte dos HT circulantes, podem apresentar alterações de estruturas neurais, moleculares ou celulares, importantes para o adequado funcionamento da função coclear, resultando em uma alteração permanente<sup>93,94,95,96</sup>.

Embora os achados sistematizados e analisados revelem forte influência da hipofunção tireoidiana na função coclear, mais estudos necessitam ser desenvolvidos a fim de elucidar melhor os mecanismos relacionados com os prejuízos nos processos pré-clínicos da audição. Evidências científicas, com delineamento de pesquisa, com metodologias mais homogênea, envolvendo tanto modelos animais, quanto humanos, devem ser investigadas a fim de que se possa conhecer melhor as complexidades bioquímicas e moleculares das vias auditivas na vigência das disfunções endócrinas.

A avaliação auditiva nos casos de hipotireoidismo não deve ser restrita à determinação dos limiares auditivos, tampouco ao uso isolado de exames eletroacústicos e eletrofisiológico da audição, e sim considerar a associação de ambos, a fim de tornar o topodiagnóstico mais preciso, assim como melhorar as práticas de prevenção e intervenção.

O presente estudo revelou algumas importantes limitações, como a escassez de literatura, a qual culminou no uso de artigos antigos para compor a revisão, além da significativa heterogeneidade dos dados produzidos pelos autores analisados, que também afetaram diretamente a metanálise; ademais, isso pode ter influenciado na significância estatística a insuficiência de estudos que correlacionassem diretamente a função coclear com a hipofunção tireoidiana, a fim de auxiliar na elaboração de uma discussão mais rica. No entanto, as limitações supracitadas não comprometeram a qualidade dos achados da presente revisão, mas influenciaram no nível de dificuldade no processo de construção do artigo.

## **7 CONCLUSÃO**

De acordo com o exposto, pode-se concluir que a hipofunção tireoidiana apresenta potencial para comprometer a função coclear, sendo a análise dos registros das amplitudes de respostas das emissões otoacústicas evocada um biomarcador simples e fidedigno quanto ao início de uma disfunção auditiva ou à perda auditiva oculta.



## REFERÊNCIAS

1. Sohmer H, Freeman S. The importance of thyroid hormone for auditory development in the fetus and neonate. *AudiolNeurootol*. 1996 May-Jun;1(3):137-47. doi: 10.1159/000259194. PMID: 9390797.
2. Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch DisChild*. 2008 Nov;93(11):940-4. doi: 10.1136/adc.2007.120618. Epub 2008 May 2. PMID: 18456702.
3. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas envolvidas na organificação tireoidiana do iodo. *Arq. Bras. Endocrin. Metab*. 2004 Fev;48(1):9-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100003>. Epub 28 Maio 2004. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100003>.
4. Ben-Tovim R, Zohar Y, Zohiar S, Laurian N, Laurian L. Auditory brain stem response in experimentally induced hypothyroidism in albino rats. *Laryngoscope*. 1985 Aug;95(8):982-6. doi: 10.1288/00005537-198508000-00020. PMID: 4021693.
5. Vanasse M, Fischer C, Berthezène F, Roux Y, Volman G, Mornex R. Normal brainstem auditory evoked potentials in adult hypothyroidism. *Laryngoscope*. 1989 Mar;99(3):302-6. doi: 10.1288/00005537-198903000-00012. PMID: 2918801.
6. Oliveira JAA. Fisiologia da audição: cóclea ativa. In: Figueiredo MF. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera*. São José dos Campos Pulso; 2003. p. 11-34.
7. Rosenhall U. The influence of ageing on noise-induced hearing loss. *Noise Health*. 2003 Jul-Sep;5(20):47-53. PMID: 14558892.
8. Moore KL, Dalley AF. *Anatomia orientada para a clínica*. 4. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
9. Lopes HJJ. *Função tireoidiana: principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas*. Belo Horizonte: Analisa; 2002.
10. Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends EndocrinolMetab*. 2005 Nov;16(9):429-35. doi: 10.1016/j.tem.2005.09.007. Epub 2005 Oct 7. PMID: 16214361.
11. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med*. 1991 Feb 21;324(8):532-6. doi: 10.1056/NEJM199102213240805. PMID: 1899469.
12. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1072-8. doi: 10.1056/NEJM199410203311608. PMID: 8090169.
13. Larsen CN, Krantz BA, Wilkinson KD. Substrate specificity of deubiquitinating enzymes: ubiquitin C-terminal hydrolases. *Biochemistry*. 1998 Mar 10;37(10):3358-68. doi: 10.1021/bi972274d. PMID: 9521656.
14. Ramos HE, Nesi-França S, Maciel RM. New aspects of genetics and molecular mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2008 ; 52(9):1403-15.

15. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 12. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
16. Lisi S, Pinchera A, McCluskey RT, Willnow TE, Refetoff S, Marcocci C, *et al*. Preferential megalin-mediated transcytosis of low-hormonogenic thyroglobulin: a control mechanism for thyroid hormone release. *ProcNatlAcadSci.* 2003 Dec; 9;100(25):14858-63. doi: 10.1073/pnas.2432267100. Epub 2003 Dec 1. PMID: 14657389; PMCID: PMC299828.
17. Nobrega FM. Inibidor da atividade tireoperoxidase encontrado em bóciós humanos: caracterização parcial. Rio de Janeiro IBCCF; 2006.
18. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001 Jul;81(3):1097-142. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1097. PMID: 11427693.
19. Guyton AC, Hall JE. Os hormônios metabólicos da tireoide. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 803-812.
20. Molina PE. Glândula tireoide. In: Molina PE. *Fisiologia endócrina*. 2. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. p. 69-94.
21. Kopp P, Cooper DS. Thyroid hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. In Braverman LE. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2013. 48-74.
22. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter of the thyroid gland. *SocGenPhysiol Ser.* 1993;48:251-62. PMID: 8503049.
23. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J BiolChem.* 1997 Oct 24;272(43):27230-8. doi: 10.1074/jbc.272.43.27230. PMID: 9341168.
24. Raspé E, Dumont JE. Tonic modulation of dog thyrocyte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation and I<sup>-</sup> uptake by thyrotropin through the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate cascade. *Endocrinology.* 1995 Mar;136(3):965-73. doi: 10.1210/endo.136.3.7867606. PMID: 7867606.
25. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999 Aug;140(8):3404-10. doi: 10.1210/endo.140.8.6893. PMID: 10433193.
26. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet.* 1999 Apr;21(4):440-3. doi: 10.1038/7783. PMID: 10192399.
27. Mustapha M, Fang Q, Gong TW, Dolan DF, Raphael Y, Camper SA, Duncan RK. Deafness and permanently reduced potassium channel gene expression and function in hypothyroid Pit1dw mutants. *J Neurosci.* 2009 Jan 28;29(4):1212-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4957-08.2009. PMID: 19176829; PMCID: PMC3862029.
28. Di Lauro R, Obici S, Condliffe D, Ursini VM, Musti A, Moscatelli C, Avvedimento VE. The sequence of 967 amino acids at the carboxyl-end of rat thyroglobulin. Location and surroundings of two thyroxine-forming sites. *Eur J Biochem.* 1985 Apr; 1;148(1):7-11. doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08799.x. PMID: 3838512.
29. Dupuy C, Ohayon R, Valent A, Noël-Hudson MS, Dème D, Virion A. Purification of a novel flavoprotein involved in the thyroid NADPH oxidase. Cloning of the porcine and human cdnas. *J Biol Chem.* 1999 Dec; 24;274(52):37265-9. doi: 10.1074/jbc.274.52.37265. PMID: 10601291.

30. Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain*. 1996 Jun;119 ( Pt 3):741-53. doi: 10.1093/brain/119.3.741. PMID: 8673487.
31. De Deken X, Wang D, Many M, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J. Biol. Chem.* 2000;275(30): 23227-33.
32. GuytonAC, Hall JE. Os hormônios metabólicos da tireoide. In: GuytonAC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*.12. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. 955-967.
33. Greenspan MF. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ. *Basic & clinical endocrinology*. 5. London: Prentice Hall; 1997,193-262.
34. Fisher DA. Thyroid function in premature infants. The hypothyroxinemia of prematurity. *ClinPerinatol.* 1998 Dec;25(4):999-1014, viii. PMID: 9891626
35. Pinto WJ, et al. Topologia das principais proteínas envolvidas na síntese de hormônios tireoideanos. *ScientiaMedica*.2009;9(4):192-201.
36. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994 Dec;15(6):788-830. doi: 10.1210/edrv-15-6-788. PMID: 7705281.
37. Rubinstein M, Perlstein TP, Hildesheimer M. Cochlear action potentials in experimentally induced Hypothyroidism in guinea pigs. *Acta Otolaryngol.* 1975;79(331):1-10.
38. Vilar L, Casttelar E, Moura E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, Campos R. *Endocrin. Clín.* 2. Rio de Janeiro: Medsi; 2001: 939.
39. Kasper B, Harter C, Meissner J, Bellos F, Krasniqi F, Ho AD, Egerer G. Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? *SupportCareCancer.* 2004 Mar;12(3):205-7. doi: 10.1007/s00520-003-0573-2. Epub 2004 Jan 16. PMID: 14727169.
40. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of endocrinology*. EUA: Saunders Company;1998. p.1819.
41. Raphael Y, Altschuler RA. Structure and innervation of the cochlea. *Brain Res Bull.* 2003 Jun 15;60(5-6):397-422. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00047-9. PMID: 12787864.
42. Meyerhoff WL. Hypothyroidism and the ear: electrophysiological, morphological, and chemical considerations. *Laryngoscope.* 1979 Oct;89(10 Pt 2 Suppl 19):1-25. doi: 10.1002/lary.5540891501. PMID: 491810.
43. Körbes D, Silveira AF, Hyppolito MA, Munaro G. Ototoxicidade por organofosforados: descrição dos aspectos ultraestruturais do sistema vestibulococlear de cobaias. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(2):238-44.
44. Salvatore D, Bartha T, Harney JW, Larsen PR. Molecular biological and biochemical characterization of the humantype2 selenodeiodinase.*Endocrinology*.1996 137:3308-3315.
45. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1996 Jun;128(6):776-83. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70329-3. PMID: 8648536.
46. Reardon W, Trembath RC. Pendred syndrome. *J Med Genet.* 1996 Dec;33(12):1037-40. doi: 10.1136/jmg.33.12.1037. PMID: 9004139; PMCID: PMC1050818.
47. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol CellEndocrinol.* 2010 Jun 30;322(1-2):83-90. doi: 10.1016/j.mce.2010.03.006. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20298745.

48. Debruyne F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Bastijns P. Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiology*. 1983;22(4):404-9.
49. François M, Bonfils P, Leger J, Czernichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr*. 1994 Mar;124(3):444-6. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70373-6. PMID: 8120719.
50. Deladoëy J, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *The J Clin Endocrin.Metabolism*. 2011;96(8):2422-9.
51. Hashemipour M, Hovsepien S, Hashemi M, Amini M, Kelishadi R, Sadeghi S. Hearing impairment in congenitally hypothyroid patients. *Iran J Pediatr*. 2012 Mar;22(1):92-6. PMID: 23056865; PMCID: PMC3448222.
52. Bhatia SB, Mannikeri MS, Callovia. Charophyta from Jaisalmer, Westem India. *Geologica et Palaeontologica*. 1997; 11: 187-96.
53. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *PediatrClin North Am*. 1989 Aug;36(4):795-822. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36722-0. PMID: 2569180.
54. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan;74(1):168-75. doi: 10.1086/380999. Epub 2003 Dec 5. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2004 Mar;74(3):598. PMID: 14661163; PMCID: PMC1181904.
55. Psaltakos V, Balatsouras DG, Sengas I, Ferekidis E, Riga M, Korres SG. Cochlear dysfunction in patients with acute hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;270(11):2839-48. doi: 10.1007/s00405-012-2332-9. Epub 2012 Dec 25. PMID: 23266870.
56. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007. Epub 2010 Feb 18. Erratum in: *Int J Surg*. 2010;8(8):658. PMID: 20171303.
57. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch W, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *ScienceOpen*. 2015.
58. Santos KT, Dias NH, Mazeto GM, Carvalho LR, Lapate RL, Martins RH. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Jul-Aug;76(4):478-84. doi: 10.1590/S1808-86942010000400012. PMID: 20835535; PMCID: PMC9446259.
59. Azevedo MF. Emissões otoacústicas. In: Figueiredo MF. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera*. São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 35-84.
60. Balatsouras DG, Korres S, Simaskos N, Kandiloros D, Ferekidis E, Economou C. Otoacoustic emissions in patients with hypotension. *J Laryngol Otol*. 2003 Apr;117(4):265-9. doi: 10.1258/00222150360600850. PMID: 12816214.
61. Balatsouras DG. The evaluation of noise-induced hearing loss with distortionproductotoacoustic emissions. *MedSciMonit*. 2004 May;10(5):CR218-22. Epub 2004 Apr 28. PMID: 15114273.
62. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and

- evoked distortion product otoacoustic emissions. *J ClinOncol*. 2007 Apr 1;25(10):1190-5. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9723. PMID: 17401008.
63. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Telichi FF. Emissões Otoacústicas. In: Musiek FE, Rintelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. Barueri: Manole; 2001. p. 163-92.
  64. Marchiori LLM, Gibrin PCD. Diabetes mellitus: prevalência de alterações auditivas. *Arq. Bras. de Endocrin. &Metab*. 2003;47(1): 82-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000100013>. Epub 09 Jun 2003. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000100013>.
  65. Uziel A, Gabrion J, Ohresser M, Legrand C. Effects of hypothyroidism on the structural development of the organ of Corti in the rat. *Acta Otolaryngol*. 1981 Nov-Dec;92(5-6):469-80. doi: 10.3109/00016488109133286. PMID: 7315266.
  66. Prieto JJ, Rueda J, Merchan JA. The effect of hypothyroidism on the development of the glycogen content of organ of Corti's hair cells. *Brain Res DevBrain Res*. 1990 Jan 1;51(1):138-41. doi: 10.1016/0165-3806(90)90268-4. PMID: 2297891.
  67. Prieto JJ, Rueda J, Sala ML, Merchan JA. Lectin staining of saccharides in the normal and hypothyroid developing organ of Corti. *Brain Res DevBrain Res*. 1990 Mar 1;52(1-2):141-9. doi: 10.1016/0165-3806(90)90229-r. PMID: 2331782.
  68. Knipper M, Zinn C, Maier H, Praetorius M, Rohbock K, Köpschall I, Zimmermann U. Thyroid hormone deficiency before the onset of hearing causes irreversible damage to peripheral and central auditory systems. *J Neurophysiol*. 2000 May;83(5):3101-12. doi: 10.1152/jn.2000.83.5.3101. PMID: 10805704.
  69. Dow-Edwards D, Crane AM, Rosloff B, Kennedy C, Sokoloff L. Local cerebral glucose utilization in the adult cretinous rat. *Brain Res*. 1986 May 14;373(1-2):139-45. doi: 10.1016/0006-8993(86)90323-9. PMID: 3719302.
  70. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. de Enfer*. 2007 Jun;15(3):508-11. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>>. Epub 12 Jul 2007. ISSN 1518-8345. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
  71. Schuelter-Trevisol F, Wolff FH, Alencastro PR, Grigoletti S, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos NT, Fuchs SC. Physical activity: do patients infected with HIV practice? How much? A systematic review. *Curr HIV Res*. 2012 Sep;10(6):487-97. doi: 10.2174/157016212802429794. PMID: 22762420.
  72. Weich TM, Tochetto TM, Seligman L. Limiares auditivos tonais, emissões otoacústicas e sistema olivococlear medial de ex-usuários de drogas. *Rev. CEFAC*. 2014 Apr;16(2):374-83. DOI: 10.1590/1982-021620148312.
  73. Andrade CL. *Estudo das emissões otoacústicas produto por distorção em indivíduos com hipotireoidismo congênito em tratamento com levotiroxina [master'sthesis]*. Salvador (BA): UFBA; 2014.
  74. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, O'Neill J, Waters E, White H; PRISMA-Equity Bellagio group. PRISMA-Equity 2012 extension: reporting guidelines for systematic reviews with a focus on health equity. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001333. doi: 10.1371/journal.pmed.1001333. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23222917; PMCID: PMC3484052.
  75. François M, Bonfils P, Leger J, Avan P, Czernichow P, Narcy P. Audiological assessment of eleven congenital hypothyroid infants before and after treatment. *Acta*

- Otolaryngol. 1993 Jan;113(1):39-42. doi: 10.3109/00016489309135764. PMID: 8442421.
76. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A, Ishizawar D, Mastroianni MA, Koby M, Weintraub BD. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J ClinEndocrinolMetab.* 1996 Aug;81(8):2768-72. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768826. PMID: 8768826.
  77. Mra Z, Wax MK. Effects of acute thyroxin depletion on hearing in humans. *Laryngoscope.* 1999 Mar;109(3):343-50. doi: 10.1097/00005537-199903000-00001. PMID: 10089955.
  78. Parazzini M, Ravazzani P, Medaglini S, Weber G, Fornara C, Tognola G. Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. *Hearing Research.* Amsterdam:2002;166(2):136-42.
  79. Khechinasvili S, Metreveli D, Svanidze N, Knothe J, Kevanishvili Z. The hearing system under thyroid hypofunction. *GeorgianMed News.* 2007 Mar;(144):30-3. PMID: 17473330.
  80. Hashemipour M, Hovsepian S, Hashemi M, Amini M, Kelishadi R, Sadeghi S. Hearing impairment in congenitally hypothyroid patients. *Iran J Pediatr.* 2012 Mar;22(1):92-6. PMID: 23056865; PMCID: PMC3448222
  81. Hasbek Z, Karakus CF, Altuntas EE, Kiliçli F. Effects of acute thyroxine depletion on hearing in differentiated thyroid carcinoma patients. *Ind. Journ. of Otol.* 2014; 20(4):191-195. DOI: 10.4103/0971-7749.146937.
  82. Andrade CLO, Machado GC, Magalhães LPF, Cerqueira TLO, Fernandes LC, Ramos HE, et al. Cochlear dysfunction evidenced by reduction of amplitude of otoacoustic responses in patients with congenital hypothyroidism. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2019 Jul;122:12-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.03.025. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30928865.
  83. Machado GC, Andrade CLO, Fernandes LC, Albuquerque JM, Magalhães LPF, Alves CAD. Study of cochlear function in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2019 Sep;124:203-207. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.026. Epub 2019 May 23. PMID: 31212168.
  84. Gupta V, Dogra SS, Bansal P, Thakur K, Sharma V, Verma D, et al. Hearing impairment in patients of hypothyroidism in sub Himalayan region. *Inter. J. Otorhinolaryngol. Hea. Nec. Surg.* 2022 Jul; 6(8):1949-99. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20203202>.
  85. Viveiros CM, Azevedo MF. Estudo do efeito de supressão das emissões otoacústicas evocadas transitórias em recém-nascidos a termo e pré-termo. *Fono Atual.* 2004; 29 (7): 4-12.
  86. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Telichi FF. Emissões Otoacústicas. In: Musiek FE, Rintelmann WF. *Perspectivas atuais em Avaliação Auditiva.* Barueri: Manole; 2001.163-92.
  87. Hood LJ, Berlin CI, Bordelon J, Rose K. Patients with auditory neuropathy/dys-synchrony lack efferent suppression of transient evoked otocoustic emissions. *J Am Ac Audiol.* 2003; (14):302-13.
  88. Ryan S, Piron J. Functional maturation of the medial efferent olivocochlear system in human neonates. *ArchOtolaryngol.* 1994; (114):485-9.
  89. Gkoritsa E, Tsakanikos M, Korres S, Dellagrammaticas H, Apostolopoulos N, Ferekidis E. Transientotoacousticemissions in

- thedetectionofolivocochlearbundlebmaturation. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 2006 Apr;70(4):671-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.08.022. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16198429.
90. Starr A. The neurology of auditory neuropathy. In: Sininger YS, Starr A. *Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders*. San Diego: Singular; 2001.37-50
  91. Starr A, Picton T, Kim R. Pathophysiology of auditory neuropathy. In: Sininger YS, Starr A, editores. *Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders*. San Diego: Singular; 2001. 67-82.
  92. Crifò S, Lazzari R, Salabè GB, Arnaldi D, Gagliardi M, Maragoni F. A retrospective study of audiological function in a group of congenital hypothyroid patients. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 1980 Nov;2(4):347-55. doi: 10.1016/0165-5876(80)90040-3. PMID: 7188072.
  93. Bursell JDH, Warner JT. Interpretation of thyroid function in children. *PediatricsandChild Health Symposium: Endocrinology*. 2007 17(9):361-6.
  94. Ng L, Hernandez A, He W, Ren T, Srinivas M, Ma M, Galton VA, St Germain DL, Forrest D. A protective role for type 3 deiodinase, a thyroid hormone-inactivating enzyme, in cochlear development and auditory function. *Endocrinology*. 2009 Apr;150(4):1952-60. doi: 10.1210/en.2008-1419. Epub 2008 Dec 18. Erratum in: *Endocrinology*. 2009 May;150(5):2499. PMID: 19095741; PMCID: PMC2659284.
  95. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J ClinEndocrinolMetab*. 2013 Sep;98(9):3644-52. doi: 10.1210/jc.2013-1645. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23780375.
  96. Durante AS, Carvalho RMM. Mudanças das emissões otoacústicas por transientes na supressão contralateral em lactentes. *Pró-Fono R. Atual. Cient*. 2006; 18(1): 49-56.



Instituto de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação  
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas  
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100  
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>