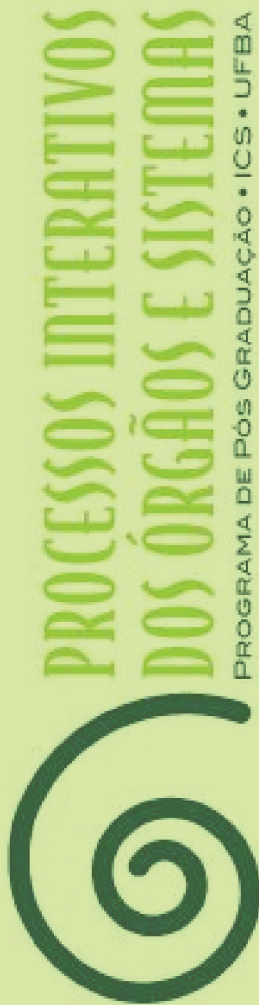


UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde

**NADJA BRAITE**



**ESTUDO DAS VIAS AUDITIVAS  
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM DIABETES MELITO TIPO 1**

**Salvador  
2018**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - ICS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS  
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

**NADJA BRAITE**

**ESTUDO DAS VIAS AUDITIVAS EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM DIABETES MELITO TIPO 1**

Salvador

2018

NADJA BRAITE

**ESTUDO DAS VIAS AUDITIVAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
DIABETES MELITO TIPO 1**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Crésio Aragão Dantas Alves  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciene da Cruz Fernandes

Salvador  
2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

Sistema de Bibliotecas da UFBA

Braite, Nadja. Estudo das vias auditivas em crianças e adolescentes com Diabetes melito tipo 1. 99f. Nadja Braite. – Salvador, 2018.

Orientador: Crésio de Aragão Dantas Alves.

Co orientadora: Luciene da Cruz Fernandes.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia. Colegiado de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da UFBA.

Contém referências, apêndices e anexos

1. Audição - Diabetes melito. 3. Crianças e adolescentes. I. Alves, Crésio A. Dantas. II. Fernandes, Luciene da Cruz. III. Universidade Federal da Bahia.

CDD: 618.920978

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

EXAME DE DEFESA DE TESE

NADJA BRAITE

**Estudo da Integridade da Via Auditiva Central em Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo I**

**Salvador, Bahia, 27 de fevereiro de 2018**

COMISSÃO EXAMINADORA:

*Crísio Alves*

Prof. Dr. Crísio de Aragão Dantas Alves – Universidade Federal da Bahia

*Maria da Gloria*

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria da Gloria Canto Sousa – Universidade Federal da Bahia

*Renata Mota Mamede Carvalho*

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Mota Mamede Carvalho – Universidade de São Paulo

*Fernando Luís de Queiroz Carvalho*

Prof. Dr. Fernando Luís de Queiroz Carvalho – Universidade do Estado da Bahia

*Luciene da Cruz Fernandes*

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciene da Cruz Fernandes – Universidade Federal da Bahia

**Dedico este trabalho, às crianças e adolescentes com Diabetes melito, e a seus familiares, pelos desafios diários enfrentados em busca do controle da doença e de superação.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela oportunidade de realizar um sonho antigo e por ter cuidado de todos os detalhes para que “tudo” acontecesse no tempo certo.

Ao meu marido, Luciano, meu companheiro de todas as horas, que divide comigo as alegrias e os desafios da caminhada, pela paciência e apoio.

Às minhas filhas, grandes Amores da minha vida...

...Giulia, pelo carinho, paciência e resignação, durante estes anos de ausência. Você é minha inspiração!

...Sofia, que chegou junto com o doutorado, mudando o curso dos planos, ensinando-me a amar incondicionalmente, e a perceber que tudo tem seu tempo e propósito determinados.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Crésio Alves, por ter contribuído para minha formação científica. Obrigada pela confiança e pelo apoio, especialmente nos momentos mais turbulentos.

À minha co orientadora Prof<sup>a</sup> Dra Luciene das Cruz Fernandes, pela indicação do tema de estudo, orientação e encorajamento nesta trajetória.

Às minhas amigas de uma vida inteira, e de trabalho, Maria da Gloria Canto de Sousa, Mara Rissatto Lago e Maria Cecília Castello Pereira, pelo apoio, incentivo e colaboração em todas as etapas deste trabalho.

Às queridas colegas de doutorado, Ana Luiza Castro, Ana Cecília Santiago, Carla Stanberg, Cecília Pereira, Renata Sarpel e Renata Brito, pelo carinho, companheirismo e cumplicidade: vocês tornaram o caminho mais leve e divertido.

Ao fonoaudiólogo Caio Leônidas Oliveira de Andrade, por me socorrer em momentos estratégicos. Meu carinho e gratidão.

Aos queridos alunos e monitores do curso de Fonoaudiologia da UNEB, Luana Vilela, Állan Gonçalves, Raianne Santos, Fernanda Bahienense, Laline Conceição, Natália Souza, Nadja de Almeida, Ilory Santos, pela ajuda na coleta dos dados. O trabalho, companheirismo e a dedicação de vocês foram muito importantes.

*“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos”.*

(Fernando Pessoa)



BRAITE N. Estudo das vias auditivas em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. Salvador, Bahia. Tese [Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas] – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2018.

## RESUMO

**Introdução:** As complicações do diabetes melito tipo 1 (DM1), podem afetar a via auditiva. **Objetivos:** Investigar as vias auditivas, periférica e central, e a presença de queixas neuroauditivas em crianças e adolescentes com DM1. **Metodologia:** Participaram deste estudo, 101 indivíduos, 50 com DM1 (GE) e 51 sem (GC). Todos responderam a uma entrevista audiológica e realizaram audiometria tonal limiar, imitanciometria, pesquisa das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOADP), avaliação do efeito inibitório da via eferente, pesquisa dos potenciais evocados auditivos de curta (PEATE) e longa (PEALL). **Resultados:** Houve relação estatística significativa entre os grupos quanto as queixas auditivas de: tontura ( $p=0,031$ ), zumbido ( $p=0,020$ ), dificuldades em compreender a fala no ruído ( $p<0,001$ ), dificuldades de atenção ( $p=0,025$ ), problemas de memória ( $p=0,002$ ), distração no ruído ( $p=0,007$ ), dificuldades para entender televisão ( $p=0,026$ ) e telefone ( $p=0,042$ ). Os limiares do reflexo acústico, estavam alterados nos participantes com diabetes nas frequências de 500 Hz ( $p=0,005/0,003$ ), 1 kHz orelha esquerda ( $p=0,013$ ) e 2 kHz ( $p=0,036/0,008$ ). Na investigação das EOADP, não houve significância estatística. Na análise do efeito inibitório, foi observado diferença estatística na orelha esquerda nas frequências de 4 kHz ( $p=0,001$ ) e 8 kHz ( $p=0,003$ ). Não houve associação entre efeito inibitório, reflexo acústico, idade do diagnóstico, duração da doença e controle metabólico em ambas orelhas. Na avaliação do PEATE, houve diferença significativa entre os grupos, nas latências absolutas das ondas III e V, em ambas as orelhas. Quanto a associação entre o PEATE e as variáveis metabólicas, verificou-se correlação positiva entre duração da doença e controle metabólico entre a onda V, e os intervalos interpicos, I-III e I-V. Quanto ao potencial cognitivo PEALL, não houve significância estatística entre os grupos, e, entre os participantes diabéticos e as variáveis metabólicas. **Conclusão:** A redução do efeito inibitório e as alterações do reflexo acústico e do potencial evocado auditivo de curta latência parecem indicar o comprometimento precoce do sistema auditivo central em crianças e adolescentes com DM1.

**Palavras-chaves:** diabetes melito tipo 1; alteração auditiva; vias auditivas aferentes e eferentes; crianças e adolescentes, emissões otoacústicas, potenciais evocados auditivos.

BRAITE N. Study of the peripheral and central auditory pathway in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus Salvador, Bahia. Thesis [PhD in Interactive Processes of Organs and Systems] - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, 2018.

## ABSTRACT

**Introduction:** The complications of diabetes mellitus type 1 (1DM) can affect the auditory pathway. **Objectives:** To investigate the auditory, peripheral and central pathways and the presence of neuroauditory complaints in children and adolescents with 1DM. **Methodology:** 101 individuals participated in this study, 50 with 1DM (GE) and 51 without (CG). All of them responded to an audiological interview and performed threshold tone audiometry, impedance testing, amplitude distortion product otoacoustic emissions (DPOAE), evaluation of the inhibitory effect of the efferent pathway, tests the auditory brainstem response (ABR) and cognitive potential (PEALL). **Results:** There was a significant statistical relationship between the groups regarding hearing complaints of: dizziness ( $p=0,031$ ), tinnitus ( $p= 0,020$ ), difficulties in understanding speech in noise ( $p=<0,001$ ), difficulties in attention ( $p=0,025$ ), memory problems ( $p= 0,002$ ), distraction in noise ( $p= 0,007$ ), difficulties in understanding television ( $p=0,026$ ) and telephone ( $p=0,042$ ). The acoustic reflex thresholds were altered in participants with diabetes at frequencies of 500 Hz ( $p = 0.005 / 0.003$ ), 1 kHz left ear ( $p = 0.013$ ) and 2 kHz ( $p = 0.036 / 0.008$ ). In the DPOAE investigation, there was no statistical significance. In the analysis of the inhibitory effect, a statistical difference was observed in the left ear in the frequencies of 4 kHz ( $p = 0.001$ ) and 8 kHz ( $p = 0.003$ ). There was no association between inhibitory effect, acoustic reflex, age of diagnosis, disease duration and metabolic control in both ears. As for the association between ABR and metabolic variables, there was a positive correlation between disease duration and metabolic control between the V wave and the interpeak intervals, I-III and I-V. Regarding the cognitive potential, there was no statistical significance between the groups, and between diabetic participants and metabolic variables. **Conclusion:** The reduction of the inhibitory effect, altered acoustic reflex and auditory evoked potentials in children and adolescents with 1DM suggest that the peripheral and central auditory system could early be compromised.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; auditory alteration; afferent and efferent auditory pathways; children and adolescents, otoacoustic emissions, auditory evoked potentials.

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>Pág</b>
<b>Figura 1</b> -Sistema auditivo periférico	21
<b>Figura 2</b> -Esquema da inervação aferente e eferente das células ciliadas	22
<b>Figura 3</b> -Esquema de formação das vias auditivas eferentes	26
<b>Figura 4</b> -Esquema do efeito inibitório contralateral das emissões otoacústicas transientes	30
<b>Figura 5</b> . Esquema das vias auditivas e os respectivos sítio geradores das ondas no potencial evocado auditivo de curta latência.	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Fundamentação teórica</b>	<b>Pág</b>
<b>Tabela 1-</b> Emissões oacústicas do tipo transiente (EOAT), por produto de distorção (EOAPD) e efeito inibitório das EOA, em pacientes com diabetes melito tipo 1 e 2.	32
<b>Tabela 2-</b> Potencial evocado auditivo de curta latência (PEATE), em indivíduos com Diabetes melito tipo 1 e 2.	35
<b>Tabela 3-</b> Potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL) em indivíduos com Diabetes melito tipo 1 e 2.	37
<b>Artigo 1</b>	<b>Pág</b>
<b>Tabela 1-</b> Queixas auditivas, referidas pelos grupos, GE (n: 50) e GC (n:51).	47
<b>Tabela 2-</b> Limiares do reflexo acústico contralateral, nos grupos, GE (n: 50) e GC (n:51).	48
<b>Tabela 3-</b> Reflexo acústico contralateral, normal e alterado, nos grupos, GE (n:50) e GC(n:51).	48
<b>Tabela 4-</b> Comparação entre as amplitudes das EOAPD nas condições sem e com ruído, e do efeito inibitório, nos grupos, GE (n: 50) e GC(n:51).	50
<b>Artigo 2</b>	<b>Pág</b>
<b>Tabela 1-</b> Caracterização da amostra quanto ao perfil socioeducacional e queixas cognitivas dos grupos GE (n= 50) e GC (n=51).	62
<b>Tabela 2-</b> Características metabólicas dos grupos GE (n: 50) e GC (n:51).	63
<b>Tabela 3-</b> Distribuição das latências do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) nos grupos, GE (n:50) e GC (n:51).	64
<b>Tabela 4-</b> Associação entre as latências da onda V e intervalos interpicos I-III e I-V do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) em ambas orelhas, no GE e idade do diagnóstico, duração e controle metabólico.	65
<b>Tabela 5-</b> Distribuição das latências do potencial evocado auditivo (PEALL) nos grupos, GE (n:48) e GC (n:48).	66

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA**

ATL- Audiometria tonal liminar  
AAF- Audiometria de altas frequências  
dBNA - Decibel nível de audição  
dBNPS- Decibel nível de pressão sonora  
CCE- Células ciliadas externas  
CCI- Células ciliadas internas  
CM- Controle metabólico  
CB- Controle bom  
CM- Controle médio  
CF- Controle ruim  
COS- Complexo olivar superior  
COM- Complexo olivococlear medial  
COL- Complexo olivococlear lateral  
DD- Duração da doença  
DAPA- Decapascal (daPa)  
DP- Desvio Padrão  
DM- Diabetes melito  
DM1- Diabetes melito tipo 1  
EIVE- Efeito inibitório da via auditiva eferente  
EOA- Emissões otoacústicas  
EOAPD- Emissões otoacústicas por produto de distorção  
EOAT- Emissões otoacústicas transientes  
HbA1c- Hemoglobina glicada  
HPLC- Cromatografia líquida de alta performance  
ID= Idade do diagnóstico  
IIQ- Intervalo interquartil  
kHz- Kilohertz  
ND<sup>1</sup>- Neuropatia diabética  
ND<sup>2</sup>- Nefropatia diabética  
NPS- Nível de pressão sonora

OD- Orelha direita

OE- Orelha esquerda

PA- Processamento auditivo

PEA- Potencial evocado auditivo

PEATE- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

PEALL- Potencial evocado auditivo de longa latência

RACL- Reflexo acústico contralateral

ROM- Reflexo olivococlear medial

RD- Retinopatia diabética

ROM- Reflexo olivococlear medial

SNC- Sistema nervoso central

VAE- Via auditiva eferente

UFBA- Universidade Federal da Bahia

UNEB- Universidade do Estado da Bahia

## SUMÁRIO

	Pág.
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	18
2.1. DIABETES MELITO TIPO 1(DM1)	18
<b>2.2.1 Fisiopatologia do diabetes melito tipo 1</b>	18
<b>2.3.1 Complicações do diabetes melito tipo 1</b>	19
2.2 SISTEMA AUDITIVO	20
<b>2.2.1 Via auditiva periférica</b>	21
<b>2.2.2. Via auditiva central</b>	23
<b>2.2.2.1 Via auditiva aferente</b>	24
<b>2.2.2.2 Via auditiva eferente</b>	25
2.3 DIABETES MELITO TIPO 1 E ALTERAÇÃO AUDITIVA	27
<b>2.3.1. Caracterização da alteração auditiva no diabetes melito tipo 1</b>	28
<b>3. OBJETIVOS</b>	38
<b>4. RESULTADOS</b>	39
<b>4.1 Estudo dos efeitos do diabetes melito tipo 1 na via auditiva eferente em crianças e adolescentes</b>	39
<b>4.2 Disfunção auditiva central em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1</b>	54
<b>5. DISCUSSÃO GERAL</b>	70
<b>5.1. Limitações do Estudo</b>	73
<b>6. CONCLUSÃO GERAL</b>	74
<b>REFERÊNCIAS</b>	
<b>APÊNDICES</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia resultante de um defeito na secreção, na ação da insulina, ou em ambos<sup>1</sup>. As principais manifestações clínicas da patologia incluem alterações metabólicas, lesões vasculares, distúrbios circulatórios e complicações neurológicas<sup>2</sup>. Uma das consequências menos consideradas nos cuidados com a patologia em indivíduos com diabetes é a disfunção do órgão auditivo. Entre vários tipos de diabetes, o diabetes melito tipo 1 (DM1) é resultante da interação do sistema imunológico com fatores genéticos e ambientais, levando a destruição autoimune das células beta no pâncreas. Têm prevalência mais acentuada na primeira infância, até os cinco anos de idade, e representa a segunda doença crônica mais frequente nesta faixa etária, podendo também afetar adolescentes e adultos jovens<sup>3</sup>.

Não existe consenso na literatura quanto a relação de causa-efeito entre o diabetes melito e perda auditiva. Muitos estudos têm investigado a associação entre essas patologias, e os resultados têm mostrado fortes evidências de que as complicações do DM podem prejudicar o sistema auditivo periférico e central<sup>4,5,6</sup>. No entanto, a ciência ainda não esclareceu todas as lacunas que envolvem as bases histofisiopatológicas e audiológicas atribuídas ao diabetes.

A alteração no sistema auditivo periférico, associado ao diabetes, atinge as células ciliadas externas e internas, e têm forte influência sobre problemas na microcirculação coclear, que desempenha um papel importante na fisiologia do órgão de Corti, fornecendo energia e substratos, transportando resíduos metabólicos e ajudando a manter a homeostase da cóclea<sup>2,7,8</sup>. Alterações auditivas centrais também podem estar presentes em pacientes com DM1, afetando as vias aferentes e eferentes, podendo alterar o processamento auditivo<sup>9</sup>.

Na literatura, são encontrados vários estudos<sup>10,11,12</sup> que avaliaram a integridade da função auditiva periférica em indivíduos adultos com diabetes melito (DM). Porém a avaliação do sistema auditivo central ainda é escassa, assim como poucos os estudos que investigaram a via auditiva da população pediátrica e juvenil com diabetes.



A alteração auditiva central pode apresentar-se de forma insidiosa trazendo prejuízos sobre as funções cognitivas e habilidades auditivas, essenciais para o desenvolvimento da linguagem oral e escrita e aprendizado. Estes agravos podem ser ainda mais nocivos no DM1, o qual se instala na infância e/ou adolescência, período em que se desenvolvem essas competências. Os sintomas por serem subclínicos, poderão ser detectados apenas na idade escolar, muitas vezes confundidos com outros problemas de aprendizagem e/ou comportamentais, interferindo no processo de desenvolvimento cognitivo e acadêmico desta população.

Diante do exposto, esse estudo, ao pesquisar a integridade da via auditiva, visa responder a essas questões e contribuir para um melhor entendimento da alteração auditiva em crianças e adolescentes com DM1, permitindo, inclusive, a inserção de medidas preventivas e terapêuticas precoces.

Este estudo foi dividido em capítulos segundo as normas vigentes no programa de Pós-Graduação dos Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, a saber: introdução geral, objetivos, fundamentação teórica, resultados (artigos 1 e 2), discussão geral, conclusão geral e referências.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Para uma melhor compreensão do tema em estudo, este capítulo foi dividido em tópicos, fornecendo informações sobre conceito do DM1, fisiopatologia, complicações da doença, caracterização do sistema auditivo e sua relação com o diabetes melito tipo 1.

### **2.1. DIABETES MELITO TIPO 1**

Os avanços nas áreas da genética, biologia molecular, celular, imunologia e bioquímica têm mostrado que o DM1 pertence a um grupo de doenças heterogêneas, crônicas, sistêmicas, multifatoriais. O diabetes melito tipo 1 pode ser subdividido em tipos 1A e 1B<sup>13</sup>.

O diabetes melito tipo 1A, é uma doença autoimune, resultado da destruição imunomediada das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. Os marcadores deste subtipo de DM1, são anticorpos que podem ser encontrados, na maioria dos indivíduos, meses ou anos antes do diagnóstico da doença. O diabetes melito tipo 1B é idiopático e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação com os haplótipos do sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II. Os indivíduos com esse tipo de diabetes podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina<sup>14</sup>.

#### **2.1.2. Fisiopatologia do diabetes melito tipo 1**

A fisiopatologia do DM1 A envolve fatores genéticos e ambientais e apresenta intensa associação com determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), estes alelos que podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger-se delas. Acredita-se que alguns genótipos HLA podem aumentar o risco de desenvolver o DM1<sup>3,14</sup>.

Alguns fatores ambientais destacam-se também como potenciais gatilhos da autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos, como infecções virais (rubéola, sarampo, caxumba), que ativariam o sistema imunológico em resposta à infecção. A medida que as células imunes são ativadas contra as partículas do vírus, também atacariam as células beta do pâncreas. Fatores nutricionais, como a introdução do leite bovino, poderiam levar

ao desenvolvimento de anticorpos contra proteínas no leite de vaca que desencadeariam a formação de anticorpos que atacariam as células beta pancreáticas<sup>14</sup>. Já o DM1-B é caracterizado por baixos níveis plasmáticos de insulina e de peptídeo-C, embora não apresente evidência de auto-imunidade anticélulas-beta pancreáticas. Estes podem apresentar episódios de cetoacidose diabética, e a patogênese da sua insulinopenia permanece desconhecida<sup>13</sup>.

### **2.1.3. Complicações do diabetes melito tipo 1**

O DM1 está associado a alterações microvasculares, que incluem a retinopatia, neuropatia, nefropatia diabética e complicações macrovasculares, que englobam doenças cardiovasculares e cérebro vasculares<sup>14</sup>.

A retinopatia diabética (RD) é umas das principais complicações relacionadas ao diabetes melito (DM). O tempo de duração do diabetes e o mau controle glicêmico são os agentes mais importantes relacionados ao desenvolvimento e à gravidade da RD. Estima-se que com o aumento do tempo da doença, cerca de 90% dos indivíduos com DM1 apresentem a RD em algum grau<sup>15</sup>.

A neuropatia diabética (ND<sup>1</sup>) abrange síndromes clínicas e subclínicas heterogêneas e complexas, associadas à perda progressiva das fibras nervosas do sistema nervoso periférico somático e autonômico, que causam danos nos indivíduos com diabetes melito (DM)<sup>15</sup>. Existem evidências de que as sequelas neuropáticas são indicadores de risco de úlceras, amputação e alterações cardiovasculares<sup>16,17</sup>.

A hiperglicemia aumenta a quantidade de hemoglobina glicada, que se acumula nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos. A alteração do endotélio pelo complexo imune, pode levar ao aumento da permeabilidade dos vasos, ao engrossamento da membrana basal, e ao crescimento anormal das células endoteliais, resultando em um menor tamanho do lúmen. Com vasos sanguíneos apertados ou bloqueados e níveis elevados de glicose sustentada, os nervos tornam-se desnutridos, e sua membrana celular demonstra alterações de displasia ou necrose de distúrbios metabólicos, levando à chamada neuropatia periférica diabética, que também pode envolver os nervos autônomos e pode ocorrer em estágios iniciais do diabetes<sup>2</sup>.

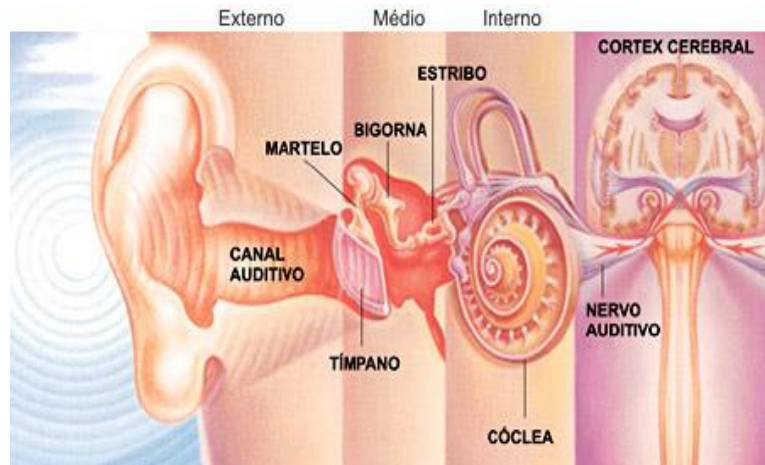
A nefropatia diabética (ND<sup>2</sup>) é uma das complicações microvasculares mais importantes no DM, e a sua patogênese é complexa. Existem vários mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da ND<sup>2</sup>, como a interação entre mudanças metabólicas induzidas pela hiperglicemia e alterações hemodinâmicas. A glicose e os seus metabolitos ativam a proteína cinase C, a via dos polióis, a via da hexosamina e a glicação não enzimática, e estas vias, por sua vez, contribuem para alterações funcionais e estruturais no rim<sup>18</sup>.

A doença cardiovascular, incluindo a doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica é importante causa de morte em indivíduos com diabetes melito. Indivíduos com DM apresentam risco aumentado de 3 a 4 vezes de apresentar problemas cardiovasculares e o dobro do risco de morrer deste evento quando comparados à população geral<sup>19</sup>.

## **2.2. SISTEMA AUDITIVO**

O sistema auditivo é constituído por estruturas sensoriais e conexões centrais, que têm como função a transdução e a interpretação da mensagem sonora. Pode ser dividido anatomicamente em duas porções: periférico, no qual ocorre a captação e transdução do estímulo sonoro até o nervo auditivo, e central, constituído pelas vias aferente e eferente. Nessa porção, inicia-se o processamento do som, por meio da modulação e integração dos sinais no tronco encefálico e por processos mais complexos de integração na região tálamo cortical, local em que os estímulos sensoriais podem gerar respostas cognitivas, emocionais e linguísticas<sup>20</sup>.

**Figura 1-** Sistema auditivo periférico



**Fonte:** <https://pt.slideshare.net/myhalves/aula2-sistema-auditivo-periferico>.

### **2.2.1. Via auditiva periférica**

O sistema auditivo periférico é constituído pela orelha – externa, média, interna – e pelo sistema nervoso periférico, representado pelo sistema vestibulo coclear. Na porção externa, ocorre a captação e a transmissão sonora, e é representada pela orelha e pelo meato acústico externo; na porção média, a transdução sonora acontece por meio da cadeia tímpano ossicular, juntamente aos músculos intratimpânicos; e, na porção interna, há o início do processamento do sinal sonoro, que é realizado na cóclea pela porção do nervo vestibular, desde a orelha interna até o sistema nervoso periférico. O processamento periférico da informação auditiva inicia-se com a captação e a transdução do sinal acústico da orelha externa para a orelha média, que encaminha o sinal à cóclea<sup>21</sup>.

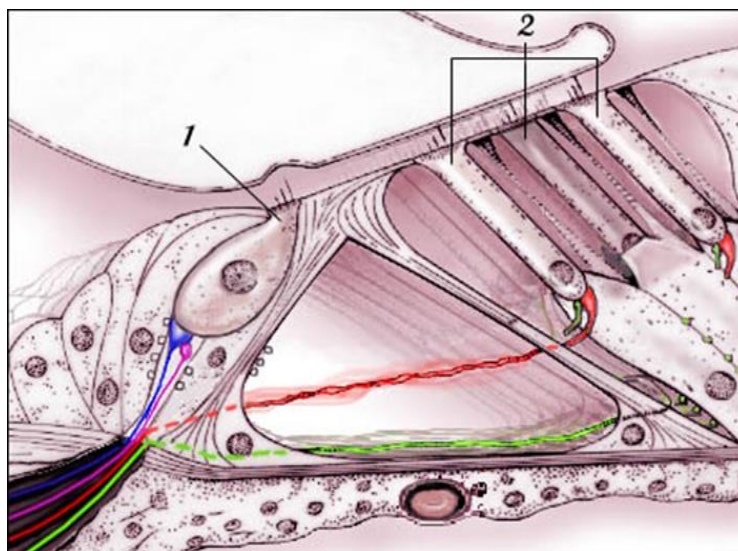
No órgão espiral, denominado cóclea, situam-se as células sensoriais, chamadas de células ciliadas externas (CCE) e de células ciliadas internas (CCI), responsáveis pela transmissão do estímulo sonoro. As CCEs possuem função motora, por meio da energia mecânica, aumentando o desempenho coclear, tanto qualitativamente, pelo aumento da seletividade, quanto quantitativamente, pelo aumento da sensibilidade. Possuem neurônios

tipo II, pequenos, sem bainha de mielina e com poucas organelas citoplasmáticas, representando 5 a 10% das fibras aferentes do nervo auditivo<sup>22</sup>.

As CCI são responsáveis pela função sensorial e redução do potencial de ação, caracterizados por impulsos nervosos, estes ocorrem através de variações alternadas do potencial elétrico produzido pelos deslocamentos dos cílios das células ciliadas que estimulam o nervo coclear<sup>13</sup>. São inervadas por neurônios tipo I, grandes e mielinizados, compreendendo 90 a 95% do total do gânglio espiral e responsáveis por uma condução rápida e eficiente<sup>20,23</sup>.

O potencial de ação vai dar origem às contrações das células ciliadas externas (CCE) que amplificam a vibração da lâmina basilar, provocando o contato dos cílios mais longos das CCI com a membrana tectória, fazendo-os inclinar. Esse deslocamento provoca a despolarização das CCI e a abertura de canais de potássio, produzindo potenciais receptores que levam à liberação de neurotransmissores, originando mensagens sonoras eletricamente codificadas, enviadas pelo nervo coclear ao sistema nervoso central<sup>20,24</sup>.

**Figura 2-**Inervação das CCI (1) e inervação das CCE (2).



Este esquema ilustra o sistema aferente radial (= nervo auditivo: azul) e o sistema eferente lateral (rosa) para as CCI; o sistema aferente espiral (verde) e sistema eferente medial (vermelho) para as CCE.

**Fonte:** [www.coclea.eu/po/coclea/orgao-espiral/organe-de-corti-innervation](http://www.coclea.eu/po/coclea/orgao-espiral/organe-de-corti-innervation)

### 2.2.2. Via auditiva central

A via auditiva central estende-se desde o complexo nuclear coclear até o córtex auditivo primário. Nas vias auditivas, existem diversas estações de integração nas quais ocorre o processamento do som. Os impulsos nervosos são transmitidos pelas fibras do VIII nervo craniano – chamado de nervo auditivo –, que inicia seu trajeto nas células ciliadas em direção aos núcleos cocleares, sendo esse nervo a primeira estação do sistema nervoso auditivo central, responsável por uma análise sensorial complexa<sup>24</sup>.

Quando as fibras nervosas saem da cóclea em direção ao tronco encefálico, elas estão organizadas, de forma tonotópica, por fibras que carregam informações sobre as frequências altas e que estão localizadas na região periférica do nervo e por fibras que carregam informações sobre frequências baixas e que estão situadas no centro do nervo coclear. Essa organização ocorre em toda via auditiva até o córtex auditivo onde, em cada estação, o sinal auditivo é processado de forma mais complexa<sup>25</sup>.

A segunda estação dessa via encontra-se no complexo olivar superior (COS), que é responsável pela integração binaural e pelas funções de localização e lateralização sonora. O lemnisco lateral recebe fibras contralaterais dos núcleos cocleares e do complexo olivar, mantendo a bilateralidade da informação auditiva<sup>24</sup>.

O núcleo coclear, o complexo olivar superior e o lemnisco lateral definem a organização tonotópica. Seus neurônios respondem pelas altas frequências, recebem sinais aferentes do núcleo coclear superior e enviam sinais excitatórios e inibitórios para o colículo inferior, que possui alto nível de resolução de frequência; são neurônios sensíveis a mudanças espaciais e de tempo e à estimulação binaural. Além disso, atuam na localização sonora. Do colículo inferior, saem fibras para o subcórtex e o córtex auditivo. No tálamo, está situado o corpo geniculado medial, que projeta os axônios de seus neurônios para o lobo temporal a fim de ocorrer o processamento das informações auditivas<sup>24,25</sup>.

O processamento auditivo é uma atividade complexa, que envolve uma série de conexões neuroanatômicas, que inicia-se nos neurônios cocleares e termina no córtex auditivo<sup>25</sup>.

Os estímulos sonoros trazidos das vias *ipsi* e contralaterais carregam informações de tempo e intensidade – essas informações, de característica binaural, auxiliam na localização sonora<sup>21</sup>.

O sistema auditivo também é caracterizado por uma combinação complexa de vias aferentes e eferentes, atuando de maneira integrada, formando circuitos de retroalimentação, que vão desde o nível primário até o córtex auditivo associado no cérebro. Ele não é constituído por uma progressão linear de neurônios, e, sim, por uma rede composta de sensores, núcleos em diferentes alturas, e de conexões aferentes e eferentes, que interagem com outros sistemas como o linguístico e o límbico<sup>9</sup>.

Essa nova compreensão sobre o funcionamento em rede do sistema auditivo gerou aumento no interesse sobre as relações anatômicas e funcionais das vias auditivas eferentes (VAE) e sobre o seu papel na audição humana, entretanto os reais mecanismos fisiológicos de interação dos sistemas auditivos aferente e eferente na modulação da resposta ao estímulo sonoro ainda não estão bem esclarecidos<sup>25</sup>.

### **2.2.2.1 Via auditiva aferente**

A via auditiva aferente envia informações dos receptores auditivos da cóclea ao córtex cerebral e possui representação bilateral com predomínio contralateral ao córtex. A informação, ao ser processada na cóclea, passa para neurônios que se encontram no gânglio espiral da cóclea, e seus axônios formam o nervo coclear, parte do VIII par craniano. Esses neurônios levam a informação até os núcleos cocleares, fazendo sinapses em seus núcleos anterior e posterior localizados no bulbo. Após atingir o tronco encefálico, as fibras aferentes dividem-se em um ramo descendente, que termina na parte posterior do núcleo coclear anterior e no núcleo coclear posterior<sup>26</sup>.

A organização tonotópica da membrana basilar ocorre em todas as células e sinapses da via aferente. A inervação aferente transmite para o cérebro informações sobre o estado de tensão, comprimento e rigidez das células ciliadas externas (CCE). As vias auditivas aferentes que partem da cóclea em direção ao córtex possuem representação eferente do córtex até cóclea. Assim os neurônios aferentes ou sensoriais transmitem informações ao SNC, e os neurônios eferentes, sinais do SNC aos órgãos e músculos.



As vias auditivas aferentes iniciam-se com a primeira sinapse do núcleo coclear, onde milhares de fibras nervosas conectam-se às células ciliadas externa e interna. Ocorre a organização tonotópica nas células e sinapses aferentes da membrana basilar. Essas fibras nervosas entram no SNC e acabam em neurônios de segunda ordem em uma das divisões do núcleo coclear<sup>27</sup>.

#### **2.2.2.2 Via auditiva eferente**

O sistema auditivo eferente desce do córtex, por meio do tronco encefálico, até atingir as células ciliadas no ouvido interno, onde exerce influência inibitória sobre a atividade coclear. Embora o sistema auditivo eferente não seja tão bem compreendido como as vias auditivas aferentes, nos últimos anos, muitas pesquisas foram realizadas sobre a anatomofisiologia do sistema eferente<sup>28</sup>.

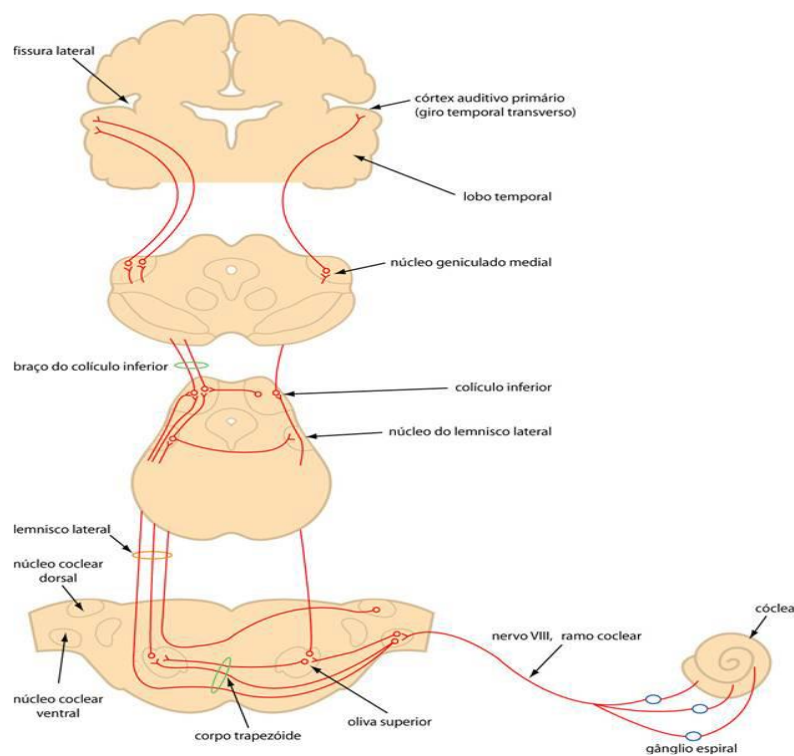
As vias eferentes estão presentes ao longo do sistema auditivo, com conexões entre o córtex e as estruturas mais periféricas. Elas caminham de maneira descendente do córtex até a cóclea. A via mais investigada do sistema eferente é o conjunto de fibras originárias do complexo olivar, denominado feixe olivococlear, que se separam em dois caminhos: medial e lateral. O ramo lateral surge a partir do núcleo olivar superior<sup>29</sup>. É composto de fibras não mielinizadas e ipsilaterais, as quais se projetam para as células ciliadas internas (CCI) da cóclea.

O trato mediano é composto por fibras mielinizadas provenientes do feixe olivar medial superior. A maioria das fibras cruza para a cóclea oposta, onde se conectam diretamente às células ciliadas externas. A função do sistema eferente mediano envolve diferentes mecanismos de ação mediados pelos feixes olivococleares medial e lateral. A integridade deste sistema permite a diminuição da amplitude das emissões otoacústicas, diminuição do potencial de ação do nervo coclear<sup>28,29</sup>.

Existem fibras eferentes com atividade espontânea, e fibras que entram em atividade após uma estimulação sonora, sugerindo um sistema de *feedback* acústico. Este mecanismo sugere um importante papel da via eferente olivococlear para discriminação da mensagem sonora em presença de ruído competitivo<sup>30</sup>. Pesquisas descrevem que, diante da dificuldade

de compreensão de fala na presença de ruído, indivíduos com alteração de processamento auditivo poderiam apresentar redução na atividade do sistema auditivo eferente, evidenciada pela mudança no padrão de respostas da supressão das emissões otoacústicas, e da sensibilização do reflexo acústico<sup>30,31</sup>.

**Figura 3-** Esquema de formação das vias auditivas eferentes, em especial do trato olivococlear medial



As fibras originam-se no córtex auditivo primário, passam pelo tálamo e pelo colículo inferior e chegam no complexo olivar superior (COS). Desse ponto, as fibras, que originarão o TOM, cruzam a linha média na altura do assoalho do IV ventrículo e entram na cóclea justapostas às fibras do nervo vestibular inferior do órgão espiral.

**Fonte:** [http://www.musicaeadoracao.com.br/audicao/testando\\_audicao.htm](http://www.musicaeadoracao.com.br/audicao/testando_audicao.htm)

## 2.3 DIABETES MELITO TIPO 1 E ALTERAÇÃO AUDITIVA

A associação entre alteração auditiva e DM1 permanece controversa, e resultados conflitantes são relatados na literatura, a maior parte deles suporta uma relação mal definida entre DM e alteração auditiva. A fisiopatologia envolvida na relação de causa-efeito entre o diabetes e perda de audição é muito discutida. Três principais teorias têm sido utilizadas para explicar a etiopatogenia da deficiência auditiva no DM: a microangiopatia da cóclea, a neuropatia auditiva e/ou a combinação de ambas<sup>32</sup>.

Uma teoria com fortes evidências seria o efeito do diabetes na doença microvascular na cóclea. Embora a neuropatia seja uma complicação comum em longo prazo, afetando até 50% dos pacientes com diabetes, pouca atenção tem sido dada às complicações neuropáticas nessa doença. Estudos patológicos e clínicos em animais e humanos mostram resultados que indicam relação de causa e efeito, entre alteração auditiva e hiperglicemia, entretanto não foram conclusivos na determinação das causas subjacentes, ou se existe um padrão de deterioração patológica; assim, o local da lesão na disfunção auditiva relacionada ao DM ainda é fortemente contestado<sup>31</sup>.

Observa-se que as limitações nos estudos anteriores decorrem da escolha inadequada da metodologia, critérios de inclusão e exclusão frágeis, amostras pouco representativas e com faixa etária muito ampla, tipo de DM, presença ou ausência de complicações bem como outras restrições metodológicas, como a adequação e/ou a sensibilidade dos procedimentos de diagnóstico audiológico<sup>32</sup>.

A fisiopatologia da perda auditiva nessa endocrinopatologia tem sido descrita como multifatorial, com disfunção neuronal e angiopatia contribuindo para o aparecimento de alterações cocleares e retrococleares. O espessamento de capilares na estria vascular, ligamento espiral, hemorragia na endolinfa, danos das células ciliadas no órgão espiral entre outros são apontados como causa das alterações auditivas, sugerindo que os sinais de dano auditivo apresentam relação com microangiopatia e neuropatia primária no nervo acústico<sup>4</sup>.

Disfunções que tenham o potencial de danificar as células dos tecidos vasculares e nervoso podem afetar negativamente a audição, dado o papel predominante desses tecidos na função auditiva. Dessa forma, a relação entre alteração auditiva e diabetes parece provável,

se o suprimento sanguíneo para a cóclea e ou centros nervosos no trajeto auditivo, incluindo o cérebro, estão afetados<sup>33</sup>.

Vários estudos investigaram a associação entre a microangiopatia, alteração auditiva e o diabetes melito indicando que a microangiopatia e a hiperglicemia seriam as protagonistas, como potenciais mediadores da perda auditiva no diabetes melito. Pesquisas experimentais mostram presença de espessamento da membrana basal da estria vascular e da perda de células ciliadas externas<sup>32,33,34</sup>.

Sugere-se que essas anormalidades são provavelmente devido à interrupção do fornecimento de sangue para a cóclea, redução do fluxo sanguíneo nos vasos afetados e/ou degeneração do nervo vestibular<sup>33</sup>.

### **2.3.1 Caracterização da alteração auditiva no diabetes melito tipo 1**

Existe consenso na literatura quanto às características da perda auditiva no DM1 (ela é do tipo sensorineural, progressiva, bilateral, simétrica) e ao grau de comprometimento mais elevado na região das frequências altas<sup>34</sup>. Estudos também relatam a possibilidade de presença de alteração auditiva, precoce, localizada nas baixas e médias frequências, podendo ser súbita<sup>32</sup>. Quanto aos testes de fala, pesquisas relatam que indivíduos diabéticos podem apresentar discretas alterações na discriminação da fala e na audiometria com fala distorcida, sugerindo presença de lesão retrococlear<sup>33</sup>.

Atualmente diversas pesquisas têm realizado avaliação do desempenho da compreensão da fala no silêncio e no ruído em indivíduos com diabetes, e relatam diferenças estatisticamente significativas entre grupos com e sem DM. Os autores argumentam que o comprometimento da percepção da fala no silêncio e no ruído pode ocorrer devido a alterações no funcionamento do sistema auditivo central, como uma consequência do DM<sup>34,35</sup>. Estudos anteriores mostraram que crianças diabéticas têm os limiares auditivos mais elevados que as não-diabéticas. Essa alteração auditiva pode ocorrer devido a períodos de hipoglicemia e hiperglicemia, pois ambas reduzem a função da bomba de sódio e de potássio no orelha interna, aumentando a concentração de sódio na endolinfa e alterando a dinâmica de fluidos cocleares com hidropsia endolinfática posterior<sup>36</sup>. Outra possível explicação é a

redução da atividade das células ciliadas externas associada à produção de radicais livres no diabetes e também a complicações microvasculares, especialmente nos casos com maior comprometimento nas frequências entre 6 e 8 kHz<sup>37,38</sup>.

As alterações auditivas associadas ao DM1 podem afetar a via auditiva periférica e central. Para avaliar o sistema auditivo periférico, a audiometria tonal limiar (ATL) – um teste subjetivo, psicoacústico, que determina o limiar mínimo de sensibilidade auditiva – é muito utilizada. A ATL detecta problemas sensoriais e de sincronia neural<sup>39</sup>, entretanto, no DM1 a alteração auditiva é subclínica, sendo necessário a utilização de exames auditivos objetivos com sensibilidade e especificidades adequadas para detecção precoce da disfunção auditiva. As emissões otoacústicas (EOA) e o potencial evocado auditivo (PEA) são capazes de determinar precisamente o local da lesão: as EOAs identificam as alterações sensoriais, e o PEA, os déficits neurais<sup>40</sup>.

As emissões otoacústicas são sons captados na orelha externa, gerados pelas células ciliadas externas. As CCE recebem retroalimentação eferente direta do tronco encefálico auditivo caudal por meio do feixe do complexo olivococlear medial (COM). O COM inibe a motilidade das CCE e modula indiretamente o movimento da membrana basilar e a sensibilidade das células ciliadas internas (CCI) – esse fenômeno é chamado de reflexo olivococlear medial<sup>41</sup>.

A avaliação das emissões otoacústicas, no diabetes melito tipo 1, mostram ausência ou redução da amplitude – esses resultados têm sido atribuídos a alterações patológicas do orelha interna, especialmente a redução no número de células ciliadas externas, mesmo sem a presença da deficiência auditiva, e por complicações metabólicas que poderiam levar ao mau funcionamento das células ciliadas<sup>4,40</sup>.

A hiperglicemia e a hiperlipidemia estão associadas ao aumento da viscosidade do sangue e aos distúrbios da circulação; patologias cocleares têm sido associadas a distúrbios de microcirculação, especialmente envolvendo a estria vascular<sup>2</sup>

Para avaliação do sistema auditivo eferente, tem sido utilizada a captação das amplitudes das EOA associadas a um ruído supressor, contralateral ou ipsilateral ou bilateral que diminuem ou inibem as amplitudes das emissões otoacústicas – esse fenômeno é chamado de efeito inibitório da via eferente (EIVE)<sup>26</sup>.



manifestações precoce de neuropatia diabética relacionada ao mau controle metabólico e a retinopatia<sup>45,47</sup>. Estudos demonstram que as alterações metabólicas causadas pelo DM podem alterar a micromecânica do ouvido interno, os distúrbios de microcirculação e alterações hemodinâmicas (incluindo a da cóclea) são comuns no DM<sup>2</sup>.

Nas EOAs transiente e por produto de distorção as frequências afetadas diferem entre os estudos, podendo atingir regiões baixas, médias e altas<sup>10,32,45,47</sup>.

Pesquisas em indivíduos com diabetes mostram perda mais pronunciada ou degeneração das células ciliadas externas do que nas células ciliadas internas, sugerindo a ação da microangiopatia na disfunção auditiva coclear<sup>10</sup>. Essa hipótese é sustentada pela presença do espessamento da membrana basal dos vasos dentro da estria vascular, que ocupa a parede lateral da cóclea e é responsável pela produção de endolinfa, geração do potencial endococlear e da membrana basilar<sup>5,48</sup>.

Estudo com adolescentes com DM1 mostrou que a doença pode levar à perda auditiva em altas frequências. Alterações nas amplitudes das EOAPD foram encontrados com maior frequência do que nas EOAT e audiometria na tonal, o que segundo os autores, sugere que a avaliação das amplitudes das EOAPD seriam mais sensíveis e poderiam ser usadas para monitorar a progressão da lesão coclear durante os estágios iniciais da deficiência auditiva<sup>49</sup>.

Tabela 1- Emissões otoacústicas transiente (EOAT) e por produto de distorção (EOAPD), e efeito inibitório das emissões otoacústicas em indivíduos com diabetes melito tipo 1 e 2.

<b>Autores/Ano</b>	<b>Amostra/Tipo</b>	<b>DM</b>	<b>Idade</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
Prabhu, Shanthala (2016) <sup>42</sup>	GE-25 GC-25	DM2	49,8/ 47,9	Analisar o VAE usando o EIVE e percepção da fala no ruído.	No DM2 houve < efeito supressor e pior percepção de fala no ruído em comparação com o GC.
Erdem, Harman, Arslanogelu, Onal (2014) <sup>43</sup>	GE-40 GC-24	DM2	50,3/ 46,8	Verificar alterações cocleares e no feixe olivococlear medial.	Não houve ≠ entre EOAT e EOAPD, < amplitude no GE, o efeito inibitório entre os grupos não mostrou ≠.
Karabulut, Karabulut, Dagli, Bayzit (2014) <sup>44</sup>	GE-50 GC-50	DM2	49,8/ 47,9	Avaliar as CCE e a função e feixe olivococlear medial.	EOAT< em 1KHz e EIVE muito < no GE que no GC. O DM pode alterar os limiares auditivos e nas amplitudes das EOA.
Elbarbary, El-Kabari, Desouky (2012) <sup>45</sup>	GE-75 GC-33	DM1	9,5/10,3	Avaliar EOA e EIVE e associar com DD, CM e alterações microvasculares.	Não houve ≠ entre os grupos nas EOAT, EIVE < no GE que no GC nas frequências de 2 e 4 kHz, ≠ média antes e após o EIVE> no GE com alterações microvasculares. Não houve relação entre DD e ausência de EIVE e RD.
Cai Y (2011) <sup>46</sup>	GE-30 GC-30	DM1	32,6/ 29,9	Avaliar EIVE em indivíduos DM e audição normal.	Não houve ≠ diferença entre os grupos quanto ao limiar auditivo e EOA. O EIVE foi muito < no GE que no GC.
Ugur, Yusuf , Mehmet , Bulent, Cagil, Ediz (2009) <sup>47</sup>	GE-30 GC-31	DM1	11,0/11,1	Avaliar disfunção no sistema auditivo eferente em crianças com DM1 sem neuropatia.	> amplitude EOAT que EOAPD, EIVE < no DM nas freq de 2 e 4 kHz. Disfunção no sistema auditivo indicativo de alteração central precoce.

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo de comparação, VAE= via auditiva eferente, EIVE= efeito inibitório da via eferente, CCE= células ciliadas externas, COM= complexo olivococlear, DD= duração da doença, RD= retinopatia diabética, CM= controle metabólico, EOA= emissões otoacústicas, EOAT= emissões otoacústicas transiente, EOAPD= emissões otoacústicas por produto de distorção.

Fonte: Autoria própria.



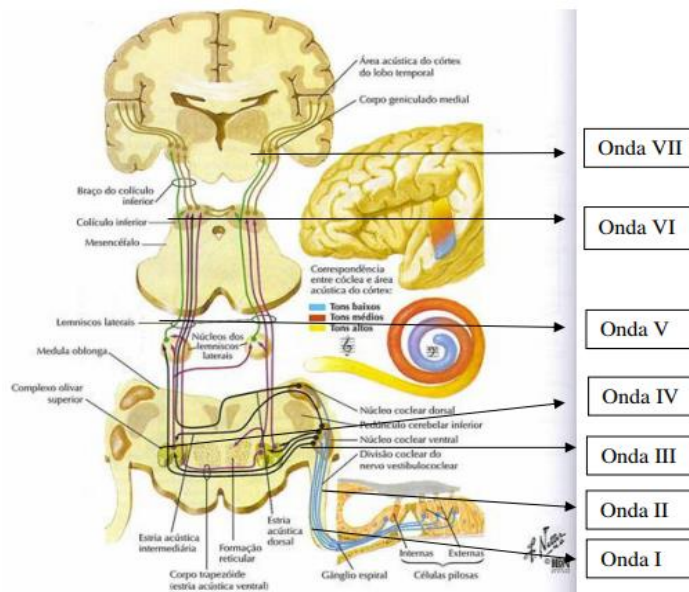
A investigação do potencial evocado auditivo permite avaliar o sistema auditivo desde sua porção periférica até a sua porção mais central, obtendo informações sobre seu funcionamento. Esses potenciais podem ser classificados de acordo com o tempo de surgimento, sendo denominados como curta, média ou longa latência<sup>49</sup>.

O potencial evocado auditivo de curta latência (PEATE), avalia a integridade da via auditiva até tronco encefálico, sendo captado pelos primeiros neurônios do sistema auditivo até o tronco encefálico<sup>50</sup>. O PEATE é composto por sete ondas - I, II, III, IV, V, VI e VII- que apresentam sítios geradores bem definidos, onde as ondas I e II- relacionam-se ao nervo auditivo (I- porção distal e II- porção proximal do tronco encefálico); onda III, ao núcleo coclear; onda IV, ao complexo olivar superior; onda V, relaciona-se ao lemnisco lateral; a VI, com o colículo inferior, e onda VII, ao corpo geniculado medial<sup>51</sup>.

As ondas I, III e V são os componentes mais avaliados na análise do PEATE. Elas são formadas a partir de geradores e podem ser úteis para avaliar a integridade neural. A onda V é a que tem a amplitude mais robusta, e é considerada a melhor onda para a avaliação da sensibilidade auditiva, permanecendo visível até o limiar auditivo<sup>52</sup>. As ondas I e II surgem ipsilateralmente ao estímulo e refletem o potencial de ação do nervo coclear, e as ondas III, IV e V recebem contribuições contralaterais e têm atividades pós-sinápticas formadas em diversas regiões das vias auditivas do tronco encefálico<sup>53</sup>.

A redução da amplitude e o aumento na latência do potencial evocado auditivo sugerem anormalidades na condução neural. O atraso no tempo de condução central pode ser resultante das alterações metabólicas do DM1, podendo estar relacionadas as mudanças neurodegenerativas<sup>4,54</sup>. Em alguns estudos, essas alterações foram mais acentuadas em indivíduos com neuropatia<sup>45</sup>

**Figura 5.** Esquema das vias auditivas e os respectivos sítios geradores das ondas no PEATE.



**Fonte:** Netter (1977)<sup>55</sup>.

Na avaliação eletrofisiológica da audição, a avaliação do potencial auditivo evocado do tronco cerebral, no diabetes melito observa-se prolongamentos nas latências absolutas e intervalos interpícos: esse achado sugere envolvimento precoce da via auditiva central, indicativo de atraso de condução central ao nível do tronco cerebral para mesencéfalo<sup>56,57</sup>.

Diversos estudos<sup>5,36,54</sup> que investigaram os potencial auditivo de curta latência (PEATE) no diabetes melito, na última década, mostraram atrasos e prolongamentos nas latências absolutas das ondas III e V, e nos intervalos I-V e I-III, em indivíduos diabéticos quando comparados aos não diabéticos. Algumas investigações, no entanto, não observaram diferença significativas das latências entre esses grupos<sup>58,59</sup>.

A relação entre alteração do PEATE e características metabólicas, apresentam resultados variados nestes estudos, não havendo predominância de uma característica metabólica como precursora dos déficits encontrados, porém observa-se maior frequência de associação entre alterações nas latências e amplitudes do PEATE com a duração da doença e o controle metabólico, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) em indivíduos com diabetes melito tipo 1 e 2.

Autor/ano	Tipo DM	Amostra (GE/GC)	Idade (GE/GC)	Variáveis metabólicas		Resultados
				DD	CM	
Radwan, El-Gharib, Erfan e Emara (2017) <sup>56</sup>	DM1	GE-30 GC-20	GE-9,4 GC-10,3	3,9(±2.8)	7,5% (± 2.4)	Latências absolutas atrasadas de ondas III e V. Não houve $\neq$ as nas amplitudes entre os grupos. Houve correlação positiva entre latências do PEATE e DD. Não houve relação entre alteração do PEATE e CM.
Joshi, Galagali e Singh (2017) <sup>57</sup>	NI	GE-100 GC-100	GE-50,4 GC-47,8	15,7(±5,3)	NI	Atraso das latências III e V e intervalos I-III e I-V. Associação positiva entre onda V e DD. Não houve correlação entre onda V e intervalos I-V e ID.
Rance, Chisari , O'Hare, Roberts, Shaw e Jandeleit-Dahm (2016) <sup>36</sup>	DM1	GE-19 GC-19	GE-13,4 GC-15,5	7.2 (±3.7)	NI	Alteração na onda V e intervalos I-V com relação significativa.
Aldajani, Alkurdi, AlMutair, AlDraiwesh e AlMazrou. (2015) <sup>58</sup>	DM1	GE-70 GC-30	GE-13,5 GC-14,5	NI	NI	Não houve diferença entre as latências das ondas I, III e V entre os grupos e relação positiva com DD.
Lasagni, Giordano, Lacilla, Raviolo, Trento, Camussi (2015) <sup>6</sup>	DM1	GE-31 GC-10	GE-33,0 GC- NI	25,7(± 4,2)	NI	Latências dos intervalos I-V prolongadas, correlação positiva entre pressão arterial sistólica e onda V e as latências nos intervalos I-V.
Acar, Aycan, Acar, Ertan Karasen (2012) <sup>59</sup>	DM1	GE-100 GC-100	GE-12.3 GC- NI	4.1 (±3.5)	NI	Não houve diferença entre os grupos. Associação entre latência da onda I e DD.
Dabrowski, Mielnik-Niedzielska e Nowakowski e (2011) <sup>5</sup>	DM1	GE-31 GC-26	DM1-<45,0 DM2-30.3	< que 10 anos	7.3 (± 1.7)	Aumento da latência na onda V e intervalos I-V, correlação negativa entre a onda V e intervalos I-V e DD.

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo comparação, DD= duração da doença, ID= idade do diagnóstico, CM= controle metabólico, NI= não informado,  $\neq$  = diferença, PEATE= potencial evocado auditivo do tronco cerebral.

Fonte: Autoria própria.

O potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL) é uma técnica neurofisiológica muito utilizada na avaliação cognitiva. O PEALL é um potencial cognitivo que apresenta respostas bioelétricas da atividade do tálamo e do córtex auditivo<sup>5</sup>. É formado pelos componentes exógenos – P1, N1, P2, N2 e P300 – que trazem informações da entrada do estímulo auditivo no córtex e do início do processamento cortical, mostrando se a decodificação sonora está ocorrendo de maneira adequada.

Para a geração do P1, estão envolvidas estruturas com projeções talâmicas e o córtex auditivo primário; do N1, o córtex auditivo supratemporal; do P2, o córtex auditivo fronto lateral supratemporal; do N2, o córtex auditivo supratemporal; e o P300, sobre o córtex auditivo<sup>60</sup>.

O diabetes melito tipo 1 pode estar associado a mudanças cognitivas, e diversos fatores podem contribuir para um menor desempenho intelectual em crianças com diabetes, como baixo nível socioeconômico, controle metabólico ruim, idade precoce do início do diabetes, duração da doença, e maior frequência e gravidade de episódios hipoglicêmicos<sup>61,62</sup>.

O fato de que os receptores de insulina são expressos em áreas cerebrais envolvidas na cognição fornece suporte para o efeito da insulina no metabolismo dos neurotransmissores, plasticidade sináptica e cognição, e, portanto, a deficiência relativa da insulina durante o desenvolvimento neurológico na infância em diabéticos deve ser considerado<sup>63</sup>.

A possível influência do diabetes melito nas funções cognitivas foi investigada por diversos pesquisadores<sup>64-68</sup> que referiram presença de prolongamento das latências e à redução das amplitudes no PEALL em indivíduos com diabetes de várias faixas etárias, comparados aos não diabéticos (Tabela 3).

Tabela 3- Potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL) em indivíduos com diabetes melito tipo 1 e 2.

Autor/ano	Tipo de DM	Amostra	Idade média	Resultados
		(GE / GC)	(GE / GC)	
Hazari, Reddy, Uzma e Kumar (2015) <sup>64</sup>	DM2	GE-G1 > 5 anos DD=11 GE-G2 < 5 anos DD=17 GC-18	GE-52,5 GC-52,5	O GE > de 5 anos de DM prolongamento das latências do P300. GE < de 5 anos de DM, latência do P300 = ao GC. As $\neq$ nas amplitudes P300 entre os grupos não foram significativas. Em diabéticos hipertensos as latências do P300 foram mais longas que os normotensos.
Andreadou, Asimina, Vasilios e Triantafyllou (2013) <sup>65</sup>	DM2	GE-43 GC-29	GE-55 GC-51,5	O GE apresentou latências significativamente mais longas e < amplitudes do P300 nas posições de eletrodos Cz e Pz. Houve correlação inversa significativa entre latência do P300 e amplitude no DM2 em Cz e Pz no P300, CM e DD.
Jalilzadeh, Mohamadkhani, Rouhbakhsh, Shohreh, Esfahani (2013) <sup>66</sup>	DM1	GE-25 GC-25	GE-28,7 GC-29,6	Observou-se relação positiva entre alteração das amplitudes em N2, P300 e DD e CM. Houve relação positiva entre amplitudes em N2, P300 e DD. Prolongamento da latência e redução da amplitude significativas do P300 no GE em comparação com GC.
Shehata & Eltayeb (2009) <sup>67</sup>	DM1	GE- 40 GC-40	GE- 9,6 GC-10,4	Latências prolongadas em N1, P2, N2 e P300, e as amplitudes P300 e N2 reduzidas. Correlação negativa significativa entre função cognitiva e cetoacidose ou história familiar de DM.
Cooray, Maurex & Brismar (2008) <sup>68</sup>	DM1	GE-119 GC-61	GE-119 GC-61	Latência normal e amplitude significativamente diminuída no NI. Amplitude do P300 um pouco diminuída. Houve aumento da latência do PEALL no GE alterações foram associadas a baixa pontuação cognitiva e idade.

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo comparação, DM=diabetes melito, DD= duração da doença, CM= controle metabólico, PEALL= potencial evocado auditivo de longa latência, N1= pico negativo 1, N2= pico negativo 2, P2= pico positivo 2, P300- potencial cognitivo de longa latência.

Fonte: Autoria própria.

## **2. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Investigar a integridade das vias auditivas periférica e central em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1 (DM1).

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar o efeito inibitório da via eferente, do reflexo acústico contralateral, do potencial evocado auditivo de tronco encefálico, em latências curtas e longas, em crianças e adolescentes com DM1;
- Identificar a associação entre as avaliações auditivas e as variáveis: controle metabólico, duração e idade do diagnóstico da doença;
- Caracterizar as queixas auditivas e vestibulares, relatadas por crianças e adolescentes com DM1.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 ARTIGO I

#### Estudo dos efeitos do diabetes melito tipo 1 na via auditiva eferente em crianças e adolescentes

#### *Study of Type 1 Diabetes Mellitus Effects on Efferent Auditory Pathway in Children and Adolescents*

Nadja Braite<sup>1\*</sup>, Luciene C. Fernandes<sup>2</sup>, Mara R. Lago<sup>3</sup>, Crésio Alves<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professora Assistente do curso de Fonoaudiologia da UNEB e doutora pelo Programa de Pós-Graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas.UFBA; <sup>2</sup>Professora adjunta do Departamento de Fonoaudiologia da UFBA; <sup>3</sup>Professora Assistente do curso de Fonoaudiologia da UNEB e doutoranda da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública; <sup>4</sup>Professor Associado do Departamento de Pediatria da UFBA e Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, UFBA.

### RESUMO

**Introdução:** A via auditiva eferente pode estar alterada no diabetes melito. **Objetivo:** Investigar a presença de alteração da via eferente e a associação às características metabólicas, e verificar a existência de queixas auditivas em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1(DM1). **Método:** Foram avaliadas cinquenta crianças e adolescentes com DM1 e 51 sem DM1. Todos responderam a uma entrevista audiológica sobre a saúde auditiva e o perfil metabólico. Foram avaliados o reflexo acústico contralateral (RAC), as amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção, sem e com ruído branco contralateral. **Resultados:** Observou-se maior prevalência de queixas auditivas e vestibulares nos indivíduos com diabetes quando comparados aos sem a doença, com relação positiva para as alterações neurocoleovestibulares. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em 1 kHz no OE ( $p=0,046$ ), e os reflexos acústicos estavam alterados bilateralmente, em todas as frequências no DM1, com significância estatística nas frequências de 0,5 e 2 kHz em ambas orelhas respectivamente ( $p=0,018/0,003$ ) e ( $p=0,036/0,008$ ) e em 1 kHz, na orelha esquerda ( $p=0,016$ ). Na análise do efeito inibitório, foi observado diferença estatisticamente significativa, na orelha esquerda, nas frequências de 4 kHz ( $p=0,001$ ) e 8 kHz ( $p=0,003$ ). Não houve associação entre efeito inibitório e reflexo acústico, e entre efeito inibitório, duração da doença, controle metabólico e idade do diagnóstico. **Conclusão:** A redução e ou ausência do efeito inibitório em crianças e adolescentes com DM1, sugere que o sistema auditivo eferente, pode estar precocemente comprometido, prejudicando as habilidades auditivas que estão em desenvolvimento.

**Palavras-chave:** Via Auditiva Eferente; Reflexo Acústico; Reflexo Olivococlear Medial; Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; Habilidades Auditivas, Crianças e Adolescentes; Diabetes Melito Tipo 1.

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the efferent pathway and presence of auditory complaints in children and adolescent with Type 1 Diabetes Mellitus (1DM). **Method:** Fifty children and adolescents with 1DM, and 51 without 1DM were evaluated. All subjects were submitted to an audiological interview about their auditory and metabolic health. The following parameters were evaluated: acoustic reflex (AR); amplitudes evaluated by distortion-product otoacoustic emission (DPOAE) with and without contralateral white noise. **Results:** Higher prevalence of auditory complaints was observed in individuals with 1DM when compared with those without it, with a positive relationship with neurocochlear vestibular changes. The AR values were altered bilaterally at all the frequencies in 1DM, with statistical significance at the frequencies of 500 Hz in both ears ( $p=0.018/ 0.003$ ) and at 1 kHz, in the left ear ( $p=0.016$ ). In the analysis of the inhibitory effect, statistically significant difference was observed for the left ear, at the frequencies of 4 kHz ( $p=0.001$ ) and 8 kHz ( $p=0.003$ ). No association was observed between the inhibitory effect and acoustic reflex; and between the inhibitory effect, duration of the disease and metabolic control, and age when diagnosed. **Conclusion:** The reduction in or absence of inhibitory control in children and adolescents with 1DM, suggested that the efferent auditory system may be prematurely compromised, thereby harming the development of auditory skills.

**Key Words:** Efferent Auditory Pathway, Acoustic Reflex, Medial Olivocochlear Reflex, Amplitudes Evaluated by Distortion-Product Otoacoustic Emission, Children and Adolescents, Type 1 diabetes mellitus.



## Introdução

A disfunção auditiva pode ser considerada uma complicação secundária do diabetes melito tipo 1 (DM1). Os mecanismos que originam a alteração auditiva no DM1, ainda não estão bem esclarecidos, porém muitos estudos relatam que esse distúrbio é mais frequente em indivíduos diabéticos, quando comparados aos não-diabéticos<sup>69,71,71</sup>. Entre as complicações do DM1, a microangiopatia e a neuropatia podem contribuir para alterações das vias auditivas e podem afetar a via auditiva periférica e central<sup>4,5,6</sup>.

A integridade da microcirculação coclear é importante patogênese dos distúrbios auditivos no diabetes. No DM1, as alterações metabólicas, ateroscleróticas e nos microvasos resultam em isquemia e hipóxia nos tecidos neurais, causando danos neurológicos. Quando tais alterações patológicas envolvem a cóclea e o nervo auditivo, segue-se a perda de audição coclear e/ou neural<sup>72</sup>.

Nas últimas décadas, a via auditiva eferente tem despertado o interesse de diversos pesquisadores, porém ainda existem lacunas importantes quanto aos mecanismos anatomo-fisiológicos de interação do sistema auditivo eferente na modulação da resposta ao estímulo sonoro<sup>25, 26, 73,74</sup>.

A via auditiva eferente faz conexão entre com o córtex e as estruturas periféricas<sup>73</sup>. As fibras eferentes originadas de diferentes regiões do sistema nervoso central organizam-se no complexo olivar superior (COS), formado por células neurais que recebem informações do feixe olivococlear, o qual se divide em dois trajetos: medial e lateral. O ramo medial é composto por fibras mielinizadas que caminham paralelamente ao sistema aferente, saindo do córtex auditivo até a cóclea, fazendo sinapses com as células ciliadas externas (CCE). O ramo lateral, por sua vez, surge a partir do núcleo olivar superior e é formado por fibras não mielinizadas e ipsilaterais, que se projetam até as células ciliadas internas (CCI)<sup>26</sup>.

A via auditiva eferente pode ser avaliada pelo efeito inibitório das emissões otoacústicas e pelo reflexo acústico (RA)<sup>75</sup> e atua sobre as condições mecânico-elétricas das células ciliadas externas da cóclea e dos músculos da orelha média<sup>76</sup>. A ativação do sistema eferente medial modula a mecânica coclear através da hiperpolarização das células ciliadas externas (CCE) que ocorre devido à ação das fibras do reflexo olivococlear medial (ROM), alterando a micromecânica coclear por meio de sinapses nas células ciliadas externas,

atenuando o ganho da amplificação coclear e reduzindo a movimentação da membrana basilar<sup>46,77</sup>. Esta alteração nas amplitudes das emissões otoacústicas é chamada supressão ou inibição do reflexo olivococlear medial (ROM)<sup>46,78</sup>.

Acredita-se que o ROM também seja responsável por outros importantes processos como a diminuição do potencial de ação N1 do nervo coclear, proteção contra sons intensos, localização da fonte sonora, melhora da detecção do som no ruído, e atenção seletiva<sup>46,78</sup>.

Estudos anteriores que investigaram a presença de alteração auditiva precoce em crianças e adolescentes com DM1, analisaram as células ciliadas da cóclea, o reflexo olivococlear medial e a relação entre alterações dessas estruturas, duração da doença, controle metabólico e complicações microvasculares e verificaram que o efeito inibitório foi maior em indivíduos com diabetes e complicações microvasculares quando comparado aos sem complicações, mostrando alta incidência de alterações cocleares no DM1, mesmo na presença de limiares auditivos dentro da normalidade. Esses achados devem ser considerados como uma manifestação precoce de neuropatia diabética, podendo estar relacionado ao grau de controle metabólico<sup>45,47</sup>.

Tendo em vista a escassez de estudos sobre a integridade da via auditiva eferente em crianças e adolescentes com DM1, e a necessidade de maior conhecimento quanto à presença de possíveis alterações auditivas nessas estruturas devido às complicações do diabetes melito, este estudo tem como objetivo investigar se crianças e adolescentes com DM1 possuem queixas auditivas e disfunção auditiva na via eferente, e se essas alterações apresentam associação com a idade do diagnóstico, duração da doença e controle metabólico.

## **Material e Métodos**

O presente estudo foi do tipo quantitativo, descritivo, transversal, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob o processo nº 946.282. Os pais e responsáveis pelas crianças e pelos adolescentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e os adolescentes, o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE).

## **Amostra**

Participaram deste estudo, 101 crianças e adolescentes com idade entre 7 a 18 anos: 50, com DM1, denominado grupo estudo (GE), acompanhados no serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital Geral Roberto Santos, Salvador-Bahia; e 51 indivíduos sem DM1, recrutados da clínica-escola de fonoaudiologia da Universidade do Estado da Bahia-UNEB, Salvador-Bahia, denominado de grupo comparação (GC). Todos responderam à entrevista audiológica elaborada pelos pesquisadores, sendo realizado um estudo piloto, com 10 participantes, sendo cinco com DM1 e cinco sem, para verificar a necessidade de ajuste quanto a compreensão das questões. Inicialmente 96 participantes com diabetes responderam à entrevista audiológica, porém 46 deles não retornaram para a avaliação auditiva e foram, excluídos do estudo.

Os critérios de inclusão para o GE foram os seguintes: ter diagnóstico de DM1, idade entre 7 a 18 anos e possuir limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade. Como critérios de exclusão: outros tipos de diabetes (que não o DM1); alteração de orelha média (avaliados por história clínica e imitanciometria); doenças neurológicas e psiquiátricas; risco de problemas auditivos como o uso atual ou progresso de medicação ototóxica e histórico de perda auditiva hereditária na família. Para o GC, foram selecionados participantes sem diabetes, com limiares auditivos normais e usados os critérios de exclusão similares aos do GE.

As informações quanto ao perfil metabólico dos participantes com DM1, como duração da doença, idade do diagnóstico do DM1 e comorbidades associadas, foram obtidos por meio de dados secundários, adquiridos dos prontuários médicos. Dados referentes ao controle metabólico foram coletados pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), obtida por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), realizada no máximo há três meses do dia da avaliação auditiva. Os valores de glicemia média de ambos os grupos foram obtidos de exames realizados há, no máximo, três meses, para o grupo estudo e há seis meses para o grupo comparação.

A idade do diagnóstico do DM1 foi classificada em: menor que 5 anos de idade, entre 5 a 10 anos de idade e maior que 10 anos de idade. A duração da doença foi categorizada em: menor que 5 anos, entre 5 a 10 anos e maior que 10 anos. Para avaliar o controle metabólico, foi analisado os níveis de hemoglobina glicada utilizando a classificação da Academia Americana de Diabetes (ADA)<sup>79</sup>, onde valores de Hb1Ac foram classificados como: controle

metabólico bom - Hb1Ac >7,5 %, controle metabólico moderado, valores entre 7,5 e 9,0% e controle metabólico ruim, valores > 9,0%.

## Procedimentos

Todos os participantes foram submetidos à avaliação audiológica básica (audiometria tonal e vocal e imitanciometria) para garantir limiares auditivos e função de orelha média, dentro dos padrões de normalidade. A audiometria tonal liminar e vocal foram realizadas em cabina acusticamente tratada, através do audiômetro clínico AD 229e (*Interacoustics*) e o fone de supraurais TDH-39. Pesquisou-se as frequências de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz. Utilizou-se o estímulo de tom puro. Os limiares auditivos foram considerados normais quando apresentaram média dos limiares de via aérea em 500, 1, 2 e 4(KHz)  $\leq 20$  dBNA<sup>80</sup>. Na audiometria vocal, a pesquisa do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) e o limiar de reconhecimento de fala (LRF) foram realizados de acordo com os critérios estabelecidos<sup>81</sup>.

As medidas de imitancia acústica foram realizadas utilizando o equipamento, Otoflex 100, da *Otometrics-Madsen* com fone de inserção 3A. Foi avaliado a timpanometria, e a pesquisa do reflexo acústico contralateral, nas frequências de 500, 1, 2 e 4 kHz, sendo incluídos os participantes que apresentaram curvas timpanométricas tipo A<sup>82</sup>. A função da orelha média normal foi definida como um timpanograma de tipo A, com valores de compliance estática entre 0,3 e 2,0 cm<sup>3</sup> e pressão máxima dentro de  $\pm 150$  daPa. Foram considerados reflexos acústicos contralaterais alterados<sup>83</sup>, limiares de reflexo acústico > 100dB ou ausentes<sup>83</sup>.

Para a captação das amplitudes das EOAPD, foi utilizado o equipamento *OtoRead Standard & Clinical (Interacoustics)*. Foram utilizados dois tons puros na razão de F2/F1=1,22, sendo que F1 foi apresentada na intensidade de L1 = 65dBNPS e F2 em L2 = 55dBNPS. O estímulo foi *click* não linear. Foram avaliadas as frequências de 2, 4, 6, 8 (kHz), para a captação das amplitudes das EOAPD. Foram consideradas EOA presentes, quando a relação sinal/ ruído foi  $\geq 6$  dB, em, pelo menos, quatro das seis frequências pesquisadas.

O efeito inibitório foi analisado de acordo com a diferença das amplitudes das EOAPD pesquisadas, sem e com ruído. Foi utilizada a intensidade de estímulo em torno de 60 dBNPS e como estímulo supressor, o ruído branco (*White noise-WN*) na intensidade de

50 dBNPS, na orelha contralateral, produzido pelo imitanciômetro AZ7 (*Interacoustics*), com fones de ouvido supra-aurais, modelo TDH-39 (*Telephonics*).

O protocolo utilizado para avaliar o efeito inibitório foi o EOAPD na orelha direita (OD) sem ruído; o EOAPD na orelha esquerda (OE) com ruído; posteriormente, o EOAPD na orelha esquerda (OE) sem ruído; o EOAPD na orelha direita (OD) com ruído, para cada frequência pesquisada. As respostas foram medidas duas vezes, para garantir a qualidade da captação das amplitudes e a reprodutibilidade das respostas. Foram utilizadas, para a análise, as respostas reproduzidas e a primeira medida realizada.

O efeito inibitório das EOAPD foi considerado presente quando o valor obtido a partir da medida da diferença nas condições sem e com ruído contralateral, em cada orelha e frequência foi maior que zero, e considerado ausente quando o valor obtido foi igual a zero ou negativo.

### **Análise estatística**

Para análise dos resultados, foi utilizado o programa estatístico SPSS ve.22.0 *for Windows*. A normalidade das variáveis de EOAPD e o efeito inibitório da via eferente (EIVE) e do reflexo acústico contralateral (RACL) foram analisados pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. O teste *t* de *Student* (em caso de distribuição normal) e o teste *U* de *Mann-Whitney* (em caso de distribuição não normal) foram aplicados para comparar os parâmetros das amplitudes das EOA e o efeito inibitório entre os grupos. As variáveis quantitativas foram distribuídas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) e as variáveis qualitativas por frequência simples e relativa.

Na comparação dos grupos estudo e controle, em relação a variáveis quantitativas, foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson, para amostras independentes, e o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. Para análise da associação entre as variáveis contínuas, com comparações entre três grupos, a saber, efeito de inibição da via eferente (EIVE), reflexo acústico contralateral e as variáveis idade do diagnóstico do DM1, tempo de doença e controle metabólico, foi utilizado o teste não-paramétrico, *Kruskal-Wallis*. Foi adotado, para a análise de inferência estatística, um nível de significância de  $p=0,05$ .

## Resultados

### *Perfil clínico metabólico e sócio educacional.*

A média de idade dos participantes foi de 11,7 ( $\pm 3,0$ ) anos no GE e de 11,2 ( $\pm 2,9$ ) anos para o GC. Quanto ao sexo, verificou-se que 25 (50,0%) indivíduos do GE e 28 (54,9%) no GC eram do sexo feminino. Em relação à escolaridade, 45(46,9%) participantes com diabetes e 29 (45,3%) sem diabetes cursavam o Ensino Fundamental 1, e 41(42,7%) com diabetes e 26(40,6%) sem diabetes, o Fundamental 2. Não houve relação estatisticamente significativa entre idade, sexo e escolaridade entre os grupos, mostrando homogeneidade entre os grupos.

### *Caracterização das queixas auditivas auto relatadas.*

A Tabela 1 mostra as queixas auditivas e vestibulares apresentadas pelos participantes do estudo. Os resultados revelam maior ocorrência dos sintomas no grupo com DM1, com relação estatisticamente significativa para os sintomas de tontura, identificada em 23(46,0%) participantes no GE e em 13(25,5%), no GC ( $p=0,031$ ); zumbido, em 18 (36,0%) indivíduos do GE e em 8 (15,7%) do GC ( $p=0,020$ ); dificuldades de compreensão da fala no ruído foram detectadas em 24 (48,0%) indivíduos do GE e em 8 (15,7%) do GC ( $p=<0,001$ ); Distração no ruído apareceu em 31 participantes do GE e em 18 do GC ( $p=0,007$ ). Dificuldades de compreender a televisão ( $p=0,026$ ) e o telefone ( $p=0,042$ ) também foram relatadas com maior frequência nos participantes com DM1.

Não houve significância estatística para as queixas de desconforto a sons fortes, as quais, no GE, apareceram em 17 (34,0%) indivíduos, e, no GC, em 11 (21,6%); e dificuldades de localização sonora foram apontadas por 7 (14,0%) participantes do GE e em 4 (7,8%), do GC.

Tabela 1- Queixas auditivas, referidas pelos grupos, estudo (n: 50) e comparação (n: 51).

Caracterização das queixas auditivas		GE		GC		p - valor
		N	%	n	%	
<b>Tontura</b>	<b>Presença</b>	23	46	13	25,5	0,031*
	<b>Ausência</b>	27	54	38	74,5	
<b>Zumbido</b>	<b>Presença</b>	18	36	08	15,7	0,020*
	<b>Ausência</b>	32	64	43	84,3	
<b>Desconforto a sons de forte intensidade</b>	<b>Presença</b>	17	34	11	21,6	0,163
	<b>Ausência</b>	33	66	40	78,4	
<b>Dificuldades de compreensão da fala/ ruído</b>	<b>Presença</b>	24	48	08	15,7	<0,001*
	<b>Ausência</b>	26	52	43	84,3	
<b>Dificuldade em entender a televisão</b>	<b>Presença</b>	12	24	04	7,8	0,026*
	<b>Ausência</b>	38	76	47	92,2	
<b>Dificuldades em entender ao telefone</b>	<b>Presença</b>	08	16	02	3,9	0,042*
	<b>Ausência</b>	42	94	49	97,1	
<b>Dificuldades de localização sonora</b>	<b>Presença</b>	07	14	04	7,8	0,321
	<b>Ausência</b>	43	86	47	92,2	
<b>Distração no ruído</b>	<b>Presença</b>	31	62	18	35,3	0,007*
	<b>Ausência</b>	19	38	33	64,7	

Teste Qui-quadrado (\* p=<0,005)

Legenda: GE=grupo estudo, GC= grupo comparação, n= número de participantes.

### ***Comparação do reflexo acústico contralateral (RACL) entre os grupos.***

Em relação a análise do reflexo acústico contralateral (RACL), na comparação entre os grupos estudo (GE) e controle (GC), verificou-se que os limiares do reflexo contralateral variaram entre 80 a 110 dBNPS, acima do limiar auditivo, e estavam alterados, apenas no grupo de estudo, em ambas orelhas. Houve relação estatisticamente significativa apenas na frequência de 1 kHz (p=0,046) na orelha esquerda, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2-Apresentação dos limiaries do reflexo acústico contralateral (RAC) entre os grupos GE e GC (n=101).

Frequências (Hz)	Orelhas	GE			GC			p-valor
		média+dp	mediana	q1-q3	média+dp	mediana	q1-q3	
500	OD	98,5 (7,7)	100	90(105)	96,2 (7,1)	100	90(100)	0,093
	OE	98,6 (9,2)	100	90(105)	96,7 (7,6)	100	90(100)	0,204
1000	OD	95,6(15,5)	100	95(100)	93,5 (13,4)	95	90(100)	0,072
	OE	95,5(16,9)	100	90(110)	95,0 (6,7)	95	90(100)	0,046*
2000	OD	93,7(16,7)	95	90(100)	95,0 (7,0)	95	90(100)	0,754
	OE	95,7(16,5)	95	85(105)	95,0(6,9)	95	90(100)	0,665
4000	OD	99,6(17,1)	90	85(105)	94,6(8,9)	95	90(100)	0,062
	OE	95,8(19,2)	90	80(110)	95,6(9,1)	95	90(100)	0,215

Teste Mann-Whitney (\*p<0,05)

Legenda: GE=grupo estudo GC=grupo comparação q1=1º quartil q3=3º quartil dp=desvio padrão

Quanto a categorização do RACL em normal e alterado, somente o GE, apresentou alteração, com limiaries do reflexo acústico acima de 100 dBNA e ou ausência dos reflexos acústicos em algumas frequências, em ambas orelhas. Observou-se também relação estatisticamente significativa nas frequências de: 500 (Hz), nas orelhas, direita (p=0,005) e esquerda (p=0,003), e, em 1 (kHz), na orelha esquerda (p=0,013), e em 2 (kHz) na orelha direita (p=0,036) e na esquerda (p=0,008), como pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 3- Reflexo acústico contralateral (RACL), normal e alterado entre os grupos estudo (n: 50) e comparação (n=51).

Frequências (Hz)	Orelhas	GE		GC		p- valor
		normal	alterado	normal	alterado	
500	OD	31(62,0%)	19(38,0%)	44(86,3%)	07(13,7%)	0,005*
	OE	27(55,1%)	23(44,9%)	42(82,4%)	09(17,6%)	0,003*
1000	OD	38(76,0%)	12(24,0%)	46(90,2%)	05( 9,8%)	0,057
	OE	31(63,3%)	19(36,7%)	43(84,3%)	08(15,7%)	0,013*
2000	OD	36(72,0%)	14(28,0%)	47(92,2%)	04( 7,8%)	0,036*
	OE	32(64,0%)	18(36,0%)	42(82,4%)	09(17,6%)	0,008*
4000	OD	34(68,2%)	16(32,0%)	44(86,3%)	07(13,7%)	0,129
	OE	30(60,0%)	20(40,0%)	41(80,4%)	10(19,6%)	0,125

Teste Qui quadrado (\*p=<0,005)

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo comparação, q1= 1º quartil, q3= 3º quartil, dp= desvio-padrão.



Não houve associação entre o reflexo acústico contralateral alterado e as variáveis idade do diagnóstico, duração da doença e controle metabólico nas frequências de 500 Hz em ambas as orelhas, e, em 1000 Hz na OE, entretanto observou-se maior frequência do reflexo acústico contralateral alterado em indivíduos com diabetes, com controle metabólico ruim e duração da doença menor que cinco anos.

***Comparação entre os grupos nas condições sem ruído contralateral e com ruído contralateral sobre as respostas das EOAPD.***

Na investigação da função coclear, não foi observada relação estatística significativa na análise das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) entre os grupos, em ambas as orelhas, nas frequências de 2, 4, 6, 8 kHz, nas condições sem e com ruído branco contralateral.

Na análise do efeito inibitório da via eferente (EIVE), foi observado ausência do efeito inibitório das amplitudes das EOAPD no GE, e diferença estatisticamente significativa, na orelha esquerda, nas frequências de 4 e 8 kHz, com relação de significância de ( $p=0,001$ ) e ( $p=0,003$ ), respectivamente. Houve também tendência à significância nas frequências de 2, 4 e 6 kHz na orelha direita. Esses achados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4- Comparação entre dos valores das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), nas condições sem e com ruído e efeito inibitório, nos grupos GE e GC (n=101).

EOAPD	Freq (Hz)	Orelhas	GE			GC			p-valor
			média	mediana	DP	média	mediana	DP	
EOAPD sem ruído	2000	OD	7,9	8,0	5,6	8,1	8,0	6,2	0,575
		OE	8,5	8,0	6,4	8,6	9,2	5,5	0,833
	4000	OD	5,4	5,0	5,3	5,6	6,0	6,2	0,787
		OE	4,9	4,0	5,1	4,9	4,3	5,2	0,795
	6000	OD	3,4	5,0	6,1	3,5	5,0	6,4	0,948
		OE	4,0	5,0	7,1	4,2	5,3	6,6	0,798
	8000	OD	-2,3	-3,0	7,4	-2,4	3,0	6,6	0,790
		OE	-0,5	-2,0	8,3	-0,3	1,0	7,2	0,876
EOAPD com ruído	2000	OD	7,7	8,5	6,3	7,2	7,0	6,4	0,456
		OE	8,5	8,0	6,4	7,8	9,0	5,5	0,655
	4000	OD	4,2	4,0	5,7	3,6	3,5	6,1	0,745
		OE	4,4	5,0	5,1	4,4	4,0	5,2	0,734
	6000	OD	2,9	3,5	6,5	2,6	4,0	6,5	0,912
		OE	4,0	5,0	7,1	3,2	5,0	6,6	0,689
	8000	OD	-2,7	-4,0	7,4	-1,9	2,0	7,4	0,732
		OE	-0,5	-2,0	8,3	-0,4	0,0	6,8	0,833
Efeito inibitório	2000	OD	0,2	-0,5	1,8	0,9	1,0	1,9	0,088
		OE	0,0	0,0	2,2	0,8	0,2	1,7	0,152
	4000	OD	1,2	1,0	4,2	2,0	2,5	3,3	0,051
		OE	0,5	-0,0	2,2	0,5	0,3	1,7	0,001*
	6000	OD	0,5	-1,5	4,2	0,9	1,0	2,0	0,087
		OE	0,0	0,0	2,6	1,0	0,3	1,8	0,189
	8000	OD	-0,4	1,0	5,6	-0,5	1,0	4,3	0,493
		OE	0,0	0,0	4,9	0,1	1,0	5,4	0,003*

Teste de Mann-Whitney (\*p=< 0,05)

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo comparação, dp= desvio-padrão

Não foi observada associação positiva, entre efeito inibitório e as variáveis: idade do diagnóstico (p=0,480), duração da doença (p=0,724) e controle metabólico (p=0,489)

## Discussão

As queixas otoneurológicas com maior frequência nos participantes com diabetes neste estudo foram, tontura (46%) e zumbido (36%). A literatura mostra que essas alterações neurovestibulares, são consideradas os sintomas auditivos de maior incidência em indivíduos com diabetes melito e que pequenas variações da glicemia podem influenciar na homeostase coclear e vestibular, provocando alterações do equilíbrio<sup>34,84</sup>.

Em outra pesquisa<sup>40</sup> os autores argumentaram, que o DM1 pode comprometer diferentes estruturas do sistema vestibular, especialmente a parte central, relacionando a tontura com o número de episódios de hipoglicemia, duração e controle metabólico da doença. Outro estudo, mostrou que as complicações na via auditiva central, podem causar o zumbido, e que disfunções na via central eferente, seria uma das etiologias deste sintoma<sup>41</sup>.

As dificuldades em compreender a fala no ruído foram frequentes no presente estudo. Esses resultados sugerem o comprometimento das vias auditivas eferentes, uma vez que o feixe olivococlear regula as habilidades auditivas no ruído. A compreensão atual do papel do reflexo olivococlear medial (ROM) na percepção auditiva em crianças é escassa, entretanto, alguns estudos apresentam resultados que mostram uma relação positiva entre o ROM e a percepção da fala no ruído<sup>35,85</sup>.

Uma das prováveis causas da inabilidade de escuta em ambientes ruidosos, estaria nos efeitos negativos do ruído na sincronia neural, que resultariam na representação da fala à nível cortical e subcortical<sup>35</sup>. Outros estudos também referem que dificuldades auditivas funcionais, não são avaliadas em pesquisas auditivas em diabéticos, e que os déficits quanto a dificuldades na relação sinal ruído, sugerem distúrbios da via auditiva central, pois a representação neural de sinais acústicos complexos, como a fala, pode estar distorcida<sup>35,86</sup>.

Os sintomas de distração no ruído, dificuldades em compreender a televisão e o telefone, também apresentaram significância estatística neste estudo. Achados semelhantes foram apresentados em um estudo anterior sobre *handicap* auditivo, que descreveu as queixas auditivas em indivíduos jovens com DM1<sup>87</sup>.

Os limiares de reflexo contralateral, neste estudo, estavam alterados em algumas frequências, em ambas orelhas, somente nos participantes com diabetes, com significância estatística nas frequências baixas e médias, e sem associação positiva, entre RACL e as variáveis metabólicas. Nossos achados corroboram com os resultados de um estudo<sup>88</sup> que encontrou ausência e níveis mais elevados do reflexo acústico do músculo do estapédio em indivíduos com diabetes sugestivos de alteração retrococlear<sup>89</sup>.

Em relação a análise das amplitudes das EOAPD, não houve, diferença estatisticamente significativa entre grupos, entretanto, observou-se diminuição nas amplitudes das EOA. A maioria dos estudos apresentam diminuição das amplitudes das emissões

otoacústicas<sup>10,32,46</sup>. Esses achados, podem ser explicados, devido à idade da amostra, que por serem jovens possuem o sistema auditivo ainda íntegro. Outro argumento seriam que crianças apresentam maiores amplitudes das EOA, que adultos, menor tempo de exposição a doença, e, porque em geral, ainda não apresentam muitas complicações relacionadas ao DM1. A redução nas amplitudes das EOAPD nos participantes com DM1, sugere início da deterioração precoce da função coclear<sup>43</sup>.

Os resultados encontrados nas EOAPD são semelhantes aos relatados por estudos anteriores<sup>76,4</sup> que verificaram redução na amplitude de OAE em pacientes com diabetes. Esses dados sugerem que as alterações metabólicas causadas pela doença podem modificar a micromecânica da orelha interna, ocasionando problemas subclínicos. A isquemia e a hipóxia observada nos distúrbios da microcirculação coclear podem justificar a disfunção auditiva<sup>70</sup>.

O efeito inibitório das EOAPD, mostrou relação estatisticamente significativa nas altas frequências, em ambas orelhas. Esses achados podem ser explicados, devido a presença de alterações na base da cóclea, porque a atividade do reflexo olivococlear medial (ROM), reduz a vibração da membrana basilar, diminuindo a amplificação coclear<sup>10,73</sup>. Outra possível hipótese é a de que a região basal da cóclea seria mais vascularizada, sendo por isso, mais afetada pela distribuição inadequada da insulina e complicações microvasculares, sendo a primeira região coclear a ser afetada<sup>90</sup>.

Os achados referentes à diminuição da EOAPD no grupo DM1 pode ser uma evidência neurofisiológica da diminuição da função ROM em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, sugerindo uma redução da inibição do sistema eferente precoce em consequência do mau controle metabólico.

No presente estudo não foi encontrada relação entre efeito inibitório, reflexo acústico contralateral e as variáveis metabólicas, porém, clinicamente já são observadas alterações, que podem ser provenientes do mau controle metabólico e maior exposição a doença nas crianças e adolescentes com diabetes. Um controle metabólico eficiente é essencial para evitar as consequências adversas do DM1. Períodos de variações glicêmicas, trazem consequências graves ao organismo, afetando o sistema auditivo. Neste estudo, a maioria dos participantes com diabetes, apresentaram controle metabólico inadequado, muito acima dos valores recomendados para a faixa etária<sup>74</sup>.

Esses resultados são compatíveis com outros estudos realizados<sup>47,91,92,93</sup> que não encontraram correlação entre controle metabólico, e por uma pesquisa<sup>94</sup> que não verificou associação quanto ao tempo da doença. Diferente de outros estudos que associaram o tempo de doença a alterações das amplitudes das EOA<sup>6,95</sup>.

As alterações do reflexo acústico contralateral, associadas a redução e ausência do efeito inibitório das EOAPD e as queixas de dificuldades de compreensão da fala no ruído encontradas com maior prevalência nas crianças e adolescentes com diabetes, neste estudo, vão de encontro a nossa argumentação, de que pode existir uma disfunção auditiva na via eferente, pois ambas estruturas, fazem parte desse sistema e a habilidade auditiva de percepção de fala no ruído é regulada pelo sistema eferente.

## **Conclusão**

Os achados deste estudo, sugerem a presença de disfunção no sistema eferente nas crianças e adolescentes com DM1, como consequência do mau controle metabólico presente nos participantes com diabetes. Por isso o monitoramento da via auditiva eferente, é importante para fornecer informações sobre o funcionamento deste complexo sistema, proporcionando o desenvolvimento de ações preventivas e ou de reabilitação desta população.

## 4.2. ARTIGO 2

### **Disfunção auditiva central em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1**

*Central Auditory Dysfunction in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus*

Nadja Braitte<sup>1\*</sup>, Luciene C. Fernandes<sup>2</sup>, Mara R. Lago<sup>3</sup>, Crésio Alves<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professora Assistente do curso de Fonoaudiologia. UNEB e doutoranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas.UFBA; <sup>2</sup>Professora adjunta do Departamento de Fonoaudiologia da UFBA; <sup>3</sup>Professora Assistente do curso de Fonoaudiologia. UNEB e doutoranda da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública; <sup>4</sup>Professor Associado do Departamento de Pediatria da UFBA e Vice-coordenador do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, UFBA.

#### RESUMO

**Introdução:** **Introdução:** As complicações do diabetes melito tipo 1 (DM1) podem afetar a via auditiva central. **Objetivo:** Verificar possíveis disfunções auditivas centrais em crianças e adolescentes com DM1 e investigar a associação entre idade do diagnóstico, duração da doença e controle metabólico. **Método:** Participaram do estudo 101 crianças e adolescentes, entre 7 a 18 anos, sendo 50 com DM1, denominados como grupo estudo, e 51 sem a doença, intitulados grupo comparação. Todos os participantes apresentavam limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade e função normal de orelha média. Foi aplicada uma entrevista com perguntas sobre memória e atenção. A pesquisa dos potenciais evocados auditivos de curta (PEATE) foi realizada em todos os indivíduos dos grupos GE e GC, e o potencial evocado de longa latências (PEALL) foi investigado em 96 participantes de ambos os grupos. **Resultados:** Foi observado diferença estatisticamente significativa para dificuldades de atenção ( $p=0,025$ ) e problemas de memória ( $p=0,002$ ), com maior prevalência desses sintomas nos participantes com diabetes. Na avaliação do PEATE, observou-se diferença estatística significativa entre os grupos, nas latências absolutas, nas ondas III ( $p=0,017$  e  $0,021$ ) e V ( $p=0,033$  e  $0,001$ ), em ambas as orelhas. Quanto à associação entre características metabólicas e às latências do PEATE, verificou-se associação positiva entre a onda V ( $p=0,023$  e  $0,005$ ), em ambas as orelhas, intervalos interpicos I-III ( $p=0,006$ ) e I-V ( $p=0,021$ ), na orelha esquerda, e controle metabólico. Houve também relação significativa entre o intervalo interpico I-V ( $p=0,021$ ) e duração da doença. Não houve associação positiva entre o PEATE e a idade do diagnóstico. Quanto ao PEALL, não houve relação estatisticamente significativa entre os grupos e entre os participantes com diabetes e as variáveis metabólicas. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com DM1 podem apresentar disfunção auditiva central, sugestiva de alteração retrococlear periférica.

**Palavras-chaves:** Diabetes melito tipo 1, alteração auditiva, crianças e adolescentes, potencial evocado auditivo do tronco encefálico, potencial relacionado a eventos, potencial evocado.

## ABSTRACT

**Introduction:** **Introduction:** The complications of Diabetes mellitus type 1 (DM1) may affect the central auditory pathway. **Objective:** To verify central auditory dysfunctions in children and adolescents with DM1 and verify association with age of diagnosis, disease duration and metabolic control. **Method:** The participants of this study were 101 children and adolescents between 7 to 18 years of age, of whom 50 had DM1, denominated the Study Group, and 51 without the disease, denominated the comparison group. All participants presented auditory thresholds within the patterns of normality, and normal middle ear function. They were subjected to an interview with questions about memory and attention. Research of the auditory brainstem response (ABR) was conducted in all the individuals of Groups SG and CG, and the long latency auditory evoked potentials were investigated in 96 participants of both groups. **Results:** Statistically significant difference was observed for attention difficulties ( $p=0.025$ ) and memory problems ( $p = 0.002$ ), with greater prevalence of these symptoms in the diabetic participants. In the evaluations of the (ABR) latencies, statistically significant difference was observed between the groups, in wave III ( $p=0.017/0.021$ ) and V ( $p=0.033/ 0.001$ ) in both ears. As for the association between metabolic characteristics and ABR latencies, there was a positive association between V-wave ( $p = 0.023 / 0.005$ ) in both ears, interpupillary intervals I-III ( $p = 0.006$ ) and I-V ( $p= 0.021$ ) in left ear and metabolic control. There was also a significant relationship between the I-V interpeak interval ( $p=0.021$ ) and duration of the disease. No association was observed between ABR and age when diagnosed. Relative to cognitive potential, there was no statistically significant relationship between the groups, and between the participants with diabetes and the metabolic variables. **Conclusion:** Children and adolescents with DM1 may present central auditory dysfunction, suggestive of peripheral retrocochlear alteration.

**Key Words:** Type I diabetes mellitus, auditory alteration, children and adolescents, auditory evoked potential of the brain stem, potential related to events, evoked potential

## Introdução

O diabetes melito (DM) é distúrbio metabólico crônico caracterizado pela hiperglicemia e comorbidades associadas, como a angiopatia e neuropatias, que podem causar disfunção das vias auditivas periférica e central<sup>34</sup>. O diabetes melito tipo 1 (DM1), é resultante da interação do sistema imunológico com fatores genéticos e ambientais, levando a destruição autoimune das células beta no pâncreas. Tem maior prevalência, nos primeiros cinco anos de vida, e entre os dez a quatorze anos de idade, representando a segunda doença crônica mais frequente nesta faixa etária<sup>13</sup>. Atualmente cresce a incidência em crianças menores que cinco anos em todo mundo<sup>1,96</sup>.

As anormalidades metabólicas que acompanham o diabetes, podem afetar também o sistema auditivo<sup>32,96</sup>. A fisiopatologia da perda auditiva nesta endocrinopatologia é descrita como multifatorial, com disfunção neuronal e angiopatia contribuindo para o aparecimento de alterações cocleares e retrococleares ou a combinação de ambas<sup>4,5</sup>. O espessamento de capilares na estria vascular, ligamento espiral, hemorragia na endolinfa, danos das células ciliadas no órgão de Corti, entre outros, são apontados como as possíveis causas das alterações auditivas, sugerindo que os sinais de dano auditivo apresentam relação com a neuropatia primária no nervo auditivo<sup>97,98</sup>.

A associação entre disfunção auditiva e diabetes pode ser justificada devido a alteração no suprimento sanguíneo para a cóclea e/ou centros nervosos no trajeto auditivo incluindo o cérebro<sup>99</sup>.

Estudos relatam que as complicações relacionadas ao DM1, por muito tempo, não foram associadas a alterações centrais, porém muitas evidências têm mostrado que indivíduos com diabetes, podem manifestar disfunção cerebral leve e alterações estruturais, como consequência de problemas originados pela desordem metabólica<sup>100,101</sup>. Essas disfunções cerebrais, podem ser encontradas em indivíduos de todas as faixas etárias, e geralmente aumentam de forma lenta e progressiva ao longo do tempo, no decorrer da doença. O diabetes melito também está associado a um risco maior de desenvolver alteração cognitiva. As alterações cerebrovasculares e a neurodegeneração poderiam justificar o efeito do diabetes no cérebro, entretanto, necessitam ser melhor investigadas<sup>102</sup>.



No DM1, alterações auditivas centrais podem gerar problemas no processamento auditivo. Quando comprometem a via aferente, podem prejudicar a integração binaural, localização sonora e resolução temporal, devido à defeitos na condução nervosa e a perda do sincronismo em diferentes níveis do tronco cerebral e córtex<sup>103</sup>.

Apesar das evidências clínicas, ainda são poucos os estudos que têm investigado déficits auditivos em crianças e adolescentes com DM1. Por isso, a prevalência e gravidade das alterações auditivas, nestes casos, não são bem conhecidas<sup>5,45,59</sup>.

Vários estudos têm mostrado relação estatisticamente significativa entre as latências absolutas e interpicos no PEATE em indivíduos com e sem DM1, porém não se sabe se esses achados têm valor clínico relevante<sup>91,104,105</sup>. Os autores mostram a falta de consenso pacientes diabéticos e não-diabéticos, variam entre os estudos, e, as diferenças entre as latências, embora significativas, são pequenas.

Os desdobramentos das complicações do diabetes nas funções cognitivas têm sido investigados em diversos estudos. Os achados evidenciam prolongamentos, aumento das latências e redução das amplitudes no complexo P300 em indivíduos com diabetes quando comparados aos sem diabetes<sup>64,66,67</sup>.

O objetivo desse estudo foi investigar, se, crianças e adolescentes com DM1, podem apresentar alterações na via auditiva central, analisando os potenciais evocados auditivos de curta e longa latência.

## **Material e Métodos**

Este estudo foi do tipo descritivo, quantitativo, transversal, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia (UFBA), nº 946.282. Os pais e responsáveis das crianças e adolescentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e os adolescentes, o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE).

A casuística foi constituída por 101 crianças e adolescentes: 50 com DM1 -grupo estudo (GE), selecionados do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Geral Roberto Santos, Salvador-Bahia e 51 sem diabetes, recrutados da clínica escola de Fonoaudiologia da Universidade do Estado da Bahia-UNEB, Salvador-Bahia- grupo de

comparação (GC). Todos responderam uma entrevista com perguntas relacionadas a história clínica e perfil metabólico.

Os critérios de inclusão para o GE foram os seguintes: ter diagnóstico de DM1, idade entre 7 a 18 anos, possuir limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, e como critérios de exclusão: possuir outros tipos de diabetes, alteração de orelha média (avaliados por história clínica e imitânciometria), doenças neurológicas e psiquiátricas, risco de problemas auditivos como o uso atual ou progresso de medicação ototóxica e histórico de perda auditiva hereditária na família. Para o GC, foram selecionados participantes saudáveis, com limiares auditivos normais e usados os critérios de exclusão similares aos do GE.

As informações quanto ao perfil clínico dos participantes com DM1, como tempo da doença, idade do diagnóstico do DM1 e comorbidades associadas ao DM1, foram adquiridas por meio de dados secundários, obtidos dos prontuários médicos.

Os dados relacionados ao controle metabólico do GE foram obtidos de exames de glicemia média e hemoglobina glicada (HbA1c), realizados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), realizados no máximo há três meses do dia da avaliação auditiva deste estudo. Para a categorização do controle metabólico no grupo com DM1, foram utilizados os critérios propostos pela Associação Americana de Diabetes<sup>79</sup>, que classifica de acordo com os níveis obtidos na HbA1c. São eles: controle bom- HbA1c <7,5%, controle moderado- HbA1c 7,5 a 9% e controle ruim- HbA1c > 9 %. O GC apresentou, no momento da avaliação auditiva, exame de glicemia média realizada em até seis meses.

Para garantir limiares auditivos dentro dos padrões da normalidade, foi realizada a inspeção do meato acústico externo, com o otoscópio da marca *Heine*, audiometria tonal liminar e vocal, através do audiômetro clínico AD229e (*Interacoustics*) e o fone de supraurais TDH-39 (calibração ANSI S3.6/96: ANSI S343/92; ISSO 389/91). Pesquisou-se as frequências de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz. Utilizou-se o estímulo de tom puro. Os limiares auditivos foram considerados normais quando apresentaram média dos limiares de via aérea em 500, 1, 2 e 4(kHz)  $\leq 20\text{dBNA}$ <sup>80</sup>. Na audiometria vocal, a pesquisa do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) e o limiar de reconhecimento de fala (LRF) foram realizados de acordo com os critérios estabelecidos<sup>81</sup>.

Foi realizada imitânciometria, para análise da funcionalidade da orelha média, através da timpanometria, e a pesquisa dos reflexos acústicos contralateral, nas frequências de 500, 1, 2 e 4 kHz, sendo utilizado o equipamento, Otofex 100, da *Otometrics-Interacoustics*.

Foram incluídos participantes que apresentaram curvas timpanométricas tipo A<sup>82</sup> por indicar função normal de orelha média.

Para avaliar a via auditiva central, os participantes, foram submetidos a pesquisa do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) e potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL).

Os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) e de longa latência (PEALL) foram avaliados utilizando-se o equipamento modelo Masbe e ATC Plus 3AABR, marca *Contronic*, que consiste de um computador portátil, um gerador de estímulos acústicos, um “mediador” (caixa na qual são conectados os eletrodos), cinco eletrodos de superfície e fones de ouvido de inserção. Os exames foram realizados em uma sala silenciosa, com o participante deitado em uma maca com os olhos fechados. A limpeza da pele foi feita com pasta abrasiva e os eletrodos fixados à pele dos participantes, por meio de pasta eletrolítica e fita adesiva.

Para avaliar a via auditiva central, os participantes foram submetidos à pesquisa do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) e do potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL).

Os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e de longa latência foram avaliados utilizando os equipamentos modelo Masbe e ATC Plus 3 AABR, marca *Contronic*, que consiste de um computador portátil, um gerador de estímulos acústicos, um “mediador” (caixa na qual são conectados os eletrodos), cinco eletrodos de superfície e fones de ouvido de inserção. Os exames foram realizados em uma sala silenciosa, com o participante deitado em uma maca, com os olhos fechados. A limpeza da pele foi feita com pasta abrasiva, e os eletrodos foram fixados na pele dos participantes por meio de pasta eletrolítica e fita adesiva.

Para a investigação do PEATE, o sinal nervoso foi detectado por quatro eletrodos, onde o vértice foi colocado na testa, e o "terra", no lado oposto; o negativo, nas mastoides direita e esquerda, referente à orelha a ser testada. Verificaram-se os valores da impedância dos eletrodos, que deveriam situar-se abaixo de 5 Kohms. Foi utilizado o estímulo *click*, monoaural, com duração de 100us, por meio dos fones de inserção com polaridade alternada de rarefação a 34,1 pps e 500 com polaridade condensação, com frequência de 17,1 estimulações por segundo, alternado com 2000 mil estímulos com replicação, tempo de análise de 12 ms, com filtros de 1000 a 3000 Hz, janela de 20ms, duração de 0,1 milissegundos e um total de 2000 estímulos, na intensidade de 80 dBNA.

O sinal da via nervosa detectado foi registrado, analisando a forma de cinco ondas (I-II-III-IV-V), cujas latências são avaliadas em milissegundos. A forma de onda refere-se a pontos anatômicos específicos ao longo da via neural auditiva: nervo auditivo e núcleos cocleares (ondas I e II), núcleo olivar superior (onda III), lemnisco lateral (onda IV) e colículo inferior (onda V).

Na avaliação do potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL), os eletrodos foram posicionados nas mastoides direita (A1) terra; esquerda (A2) referência; e vértex (CZ) no couro cabeludo e linha média frontal. Em seguida, realizou-se o condicionamento do indivíduo com a tarefa de contagem mental dos estímulos raros.

Durante a contagem, os participantes foram orientados a fixar o olhar em um ponto específico destacado no teto. Os estímulos auditivos utilizados foram binaurais com *tone burst* e platô de 20 ms e *rise-fall* de 5 ms, com frequências de 1.000 Hz para o estímulo frequente, e 2.000 Hz para o estímulo raro, com intensidades de 80 dBNA para ambos. Foram apresentados, em cada exame, 300 estímulos – 240 para o estímulo frequente e 60 para o raro, ou seja, 80% para o frequente e 20% para o raro.

A polaridade foi alternada, o ritmo de apresentação dos estímulos ocorreu em intervalos regulares de 1 por segundo, e o filtro utilizado foi de 0,5 a 20 Hz. A janela utilizada foi de 750 ms. Os estímulos auditivos foram apresentados em duas séries de 300 estímulos cada, a fim de confirmar o valor da latência.

Para a obtenção dos valores de normalidade, foram analisados as latências absolutas e os intervalos interpicos no PEATE e as latências do complexo, N1, P2, N2 e P300 em 20 crianças e adolescentes saudáveis. Posteriormente foi realizada análise estatística simples obtendo-se os valores da média e desvio-padrão. Dois avaliadores participaram da análise dos exames do PEATE e PEALL – a pesquisadora e uma avaliadora com experiência em eletrofisiologia. Os traçados foram interpretados separadamente, e foi realizada análise estatística na qual se verificou homogeneidade na interpretação das latências.

Para a análise dos resultados, foi utilizado o programa estatístico SPSS ve. 22.0 for Windows (Chicago, IL, EUA). A normalidade das variáveis do PEATE e PEALL foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t Student* (em caso de distribuição normal) ou o teste *U de Mann-Whitney* (em caso de distribuição não normal) foi utilizado para comparar os parâmetros das latências dos potenciais de latência curta (PEATE) e tardia (PEALL) entre os grupos. As variáveis quantitativas foram distribuídas como média e desvio-

padrão (DP) ou mediana, mínimo, máximo, e as variáveis qualitativas, por frequência simples e relativa.

## **Resultados**

### *Características socioeducacionais e metabólicas*

A análise estatística das características socioeducacionais não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros sexo (51,3% sexo feminino), idade (11,5 anos) e escolaridade (50% cursavam o Fundamental 1; 45%, o Fundamental 2; e 4%, o Ensino Médio), mostrando homogeneidade entre os grupos avaliados.

Após a análise da entrevista, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto a dificuldades cognitivas relacionadas à memória ( $p=0,002$ ) e atenção ( $p=0,021$ ), com maior prevalência das queixas em crianças e adolescentes com DM1, 28,6(56,0%) e 20(40,0%), respectivamente. No grupo sem diabetes, essas queixas foram detectadas em 8 (15,7%) e em 10 (19,6%) participantes, como pode ser visualizado na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra quanto ao perfil socioeducacional e a queixas cognitivas entre os grupos GE (n= 50) e GC (n=51).

Caracterização da amostra	GE		GC		p-valor
	n(%)	média+(dp)	n(%)	média+(dp)	
Idade		11,7(±3,0)		11,2(±2,9)	0,881
Sexo:					0,542
Masculino	25(50,0)		28(54,9)		
Feminino	25(50,0)		23(45,1)		
Escolaridade:					0,143
EF1	25(50,0)		23(45,1)		
EF2	23(46,0)		20(20,0)		
EM	02(4,0)		08(15,7)		
Memória					0,002*
Masculino	28(56,0)		43(84,3)		
Feminino	22(44,0)		08 (15,7)		
Atenção					0,021*
Masculino	20(40,0)		10(19,6)		
Feminino	30(60,0)		41(80,4)		

Teste Qui quadrado (\*p=<0, 05).

Legenda: GE= grupo estudo. GC= grupo comparação, n= número de participantes, dp= desvio-padrão, EF1= ensino fundamental 1, EF2= ensino fundamental 2, EM= ensino médio.

A Tabela 2 apresenta o perfil metabólico dos participantes com DM1, na qual se observa que a média de idade do diagnóstico da doença foi de 8,6 (±2,8) anos. Para 50% da amostra, a doença foi diagnosticada entre 5 e 10 anos de idade. O tempo médio de duração do diabetes foi de 4,3 (±2,5) anos, sendo que 60% dos participantes possuíam a doença há menos de cinco anos. Quanto ao controle metabólico, o valor médio da hemoglobina glicada (HbA1c) dos indivíduos com diabetes foi de 10,0% (±2,4). Os valores de glicemia média no GE foi de 253,19 (±70,9) mg/dL e no GC, 79,0 (±8,8) mg/dL.

Tabela 2 – Características metabólicas dos grupos estudo (n= 50) e comparação (n= 51).

<b>Características metabólicas</b>	<b>n (%)</b>	<b>média +(dp)</b>
Idade do diagnóstico		8,6 (±2,8)
< 5 anos	11(22,0)	
5-10 anos	25(50,0)	
> 10 anos	14(28,0)	
Duração da doença		4,3 (±2,7)
0-5 anos	32(64,0)	
5-10 anos	13(26,0)	
10-15 anos	05(10,0)	
Controle metabólico		10,0 (±2,5)
CB<7,5%	08(16,0)	
CM=7,5 - 9,0%	17(34,0)	
CR>9,0%	25(50,0)	
Glicemia (mg/dL)		GE-233,3 (±72,2)
		GC- 79,0 (± 8,8)

Legenda: GE= grupo estudo GC= grupo comparação dp= desvio-padrão

CB= controle bom <7,5%, CM= controle moderado=7,5 -9,0%, CR = controle ruim>9,0%.

### ***Comparação das latências do potencial evocado auditivo de curta latência (PEATE) entre os grupos***

A análise do potencial evocado auditivo de tronco encefálico entre os grupos foi realizada utilizando o teste *Mann-Whitney*, com o qual se observou significância estatística nas latências absolutas das ondas III e V, na orelha direita (p=0,017) e (p=0,033), e na esquerda (p=0,021) e (p=0,001), respectivamente. Não houve relação estatisticamente significativa entre as latências dos intervalos interpicos, como pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 3– Distribuição das latências do potencial evocado auditivo de tronco encefálico entre os grupos GE (n= 50) e GC (n=51).

Ondas	Grupos	Orelha direita				p-valor	Orelha esquerda				p-valor
		média+(dp)	min	mediana	max		média+(dp)	min	mediana	max	
I	GE	1,63(±0,66)	1,07	1,40	1,91	0,997	1,37(±0,15)	1,19	1,35	2,23	0,897
	GC	1,49(±1,76)	1,23	1,37	1,73		1,36(±0,12)	1,02	1,35	1,70	
III	GE	3,58(±0,20)	3,19	3,58	4,30	0,017*	3,55(±0,18)	3,19	3,57	4,20	0,021*
	GC	3,49(±0,22)	2,78	3,52	3,98		3,46(±0,16)	3,06	3,46	3,84	
V	GE	5,42(±0,23)	4,83	5,38	5,94	0,033*	5,43(±0,22)	4,93	5,46	5,98	0,001*
	GC	5,34(±0,46)	4,95	5,31	5,81		5,27(±0,24)	4,07	5,33	5,66	
I-III	GE	2,15(±0,23)	1,30	2,14	2,54	0,622	2,16(±0,17)	1,30	2,17	2,45	0,442
	GC	2,14(±0,26)	1,16	2,14	3,17		2,15(±0,31)	1,44	2,16	3,93	
I-V	GE	4,07(±0,25)	3,19	4,03	4,57	0,817	4,04(±0,19)	3,68	4,07	4,39	0,272
	GC	4,01(±0,22)	3,55	4,00	4,39		3,98(±0,19)	3,58	3,99	4,54	
III-V	GE	1,88(±0,20)	1,44	1,83	2,44	0,852	1,91(±0,31)	1,66	1,87	2,37	0,278
	GC	1,86(±0,21)	1,16	2,14	3,17		1,86(±0,17)	1,56	1,87	2,43	

Teste T de student (\*p=<0, 05)

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo controle, dp = desvio-padrão, min= mínimo, max = máximo.

Foi observado associação positiva entre a duração da doença e as latências dos intervalos interpicos I-V (p=0,021) na orelha esquerda. Houve relação estatisticamente significativa entre o controle metabólico e a latência da onda V, em ambas as orelhas (OD/p=0,026 e OE/p=0,005) e nos intervalos interpicos I-III (p=0,008) na orelha esquerda, e em I-V (p=0,049), na direita. Não houve associação entre PEATE e idade do diagnóstico (Tabela 4).



Tabela 4 – Associação entre as latências da onda V e os intervalos interpicos I-III e I-V do PEATE, em ambas as orelhas, no GE, e a idade do diagnóstico, duração da doença e o controle metabólico (n=50).

Características metabólicas		p-valor					
		V		I-III		I-V	
		OD	OE	OD	OE	OD	OE
Idade do diagnóstico	< 5 anos						
	5 a 10 anos	0,471	0,419	0,207	0,996	0,322	0,113
	> 10 anos						
Duração da doença	< 5 anos						
	5 a 10 anos	0,234	0,074	0,239	0,065	0,192	0,021*
	>10 anos						
Controle metabólico	CB < 7,5%						
	CM 7,5 -9,0%	0,023*	0,005*	0,054	0,006*	0,037*	0,082
	CR > 9,0%						

Teste Kruskal-Wallis (\*p=<0, 05)

Legenda: OD= orelha direita, OE= orelha esquerda, V= onda V, I-III= intervalos interpicos I-III, I-V= intervalos interpicos I-V, CB= controle bom, CM= controle médio, CR= controle ruim.

### ***Comparação das latências do potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL) entre os grupos.***

Para a avaliação do potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL), foram excluídos cinco participantes com sete anos de idade – sendo dois do GE e três do GC –, pois o recomendado, devido à compreensão das tarefas a serem executadas, é a realização do exame a partir dos oito anos de idade.

Na tabela 5, estão apresentadas as latências do potencial evocado auditivo de longa latência. Foram analisadas a média, mediana e o desvio-padrão entre os grupos, e não houve diferença estatisticamente significativa nas latências do complexo N1 (p=0,280), P2 (p=0,725), N2 (p=0,954) e P300 (p=0,663).

Tabela 5- Distribuição das latências do potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL), entre os grupos, GE (n:48) e GC (n:48).

PEALL	Grupos	Latências absolutas (ms)			
		média	mediana	dp	p-valor
N1	GE	113,42	111,84	37,86	0,280
	GC	114,29	116,89	43,54	
P2	GE	184,42	190,47	58,23	0,725
	GC	177,92	185,00	58,38	
N2	GE	239,81	253,11	70,97	0,954
	GC	235,15	244,29	75,03	
P300	GE	323,02	344,00	99,51	0,663
	GC	320,23	331,39	89,13	

Mann-Whitney (\* p=<0,05)

Legenda: GE= grupo estudo, GC= grupo comparação, dp= desvio-padrão.

Não foi observado associação estatisticamente significativa entre as latências do complexo PEALL e as variáveis metabólicas. Entretanto, ao analisar a média e o desvio-padrão das latências do potencial cognitivo, observou-se que o grupo com DM1 apresentou discreto aumento das latências em todo complexo em comparação ao grupo sem DM1, exceto em N1. Não houve associação entre as queixas relacionadas à memória e atenção e as latências dos componentes do PEALL.

## Discussão

Neste estudo, as queixas relacionadas à atenção e memória apresentaram relação estatisticamente significativa. Esses achados sugerem que o mau controle metabólico, evidenciado pelos valores médios de 10,0% de Hb1Ac e glicemia acima de 250,0 mg/dL, apresentados pelos participantes com DM1, podem estar afetando precocemente as funções cognitivas.

A associação entre disfunção cognitiva e diabetes tipo 1, na infância e adolescência, foi relatada em estudo que afirmou que a cognição, percepção visual e atenção são os principais

domínios precocemente afetados<sup>105</sup>. Outra pesquisa longitudinal com pacientes pediátricos com DM1 verificou que, após dois anos da doença, as crianças apresentavam pior desempenho cognitivo, quando comparados as sem diabetes. Os autores relacionaram as tarefas da avaliação da inteligência com episódios de hipoglicemia grave e as alterações nas habilidades de atenção, velocidade do processamento e memória à idade do diagnóstico da doença<sup>106</sup>. Diferente dos nossos resultados, uma investigação<sup>10</sup> mostrou que a aprendizagem e a memória estavam preservadas em crianças com DM1, mesmo na presença de hiperglicemia prolongada.

No presente estudo, as latências absolutas das ondas III e V estavam aumentadas nos participantes com diabetes, em ambas as orelhas. Nossos achados sugerem que a eficiência de transdução do sinal das vias auditivas central e periférica, caracterizada por lesão do nervo auditivo, pode estar retardada nos indivíduos com diabetes. Achados semelhantes foram relatados em uma pesquisa que comparou as latências dos PEATE entre adultos com e sem diabetes e observaram atrasos nas latências das ondas III e V, e nos intervalos I-III e I-V<sup>54</sup>. Diversos estudos demonstraram que esses resultados são sugestivos de atraso na condução nervosa central como consequência das alterações metabólicas do diabetes<sup>4,45,56,57</sup>.

Os resultados obtidos neste estudo mostram evidências de que o diabetes pode ser a patologia subjacente da disfunção na via auditiva central. Justificando nossa hipótese, um estudo recente de revisão sistemática e meta análise, realizado com quinze artigos que investigaram o PEATE no DM1, mostrou que as latências absolutas das ondas III, V e os intervalos interpicos I-III e I-V estavam prolongados, sugerindo que a eficiência de transdução do sinal sonoro das vias auditivas central e periférica pode ser retardada no diabetes<sup>107</sup>.

Quanto a correlação entre as alterações do PEATE e as variáveis metabólicas, a literatura refere uma relação de causa e efeito, com algum grau de associação. Os achados desta investigação mostraram associação positiva entre mau controle metabólico e as latências absolutas da onda V, nos intervalos interpicos I-III e I-V. Nossos resultados estão de acordo com pesquisas anteriores as quais mostraram a importância do controle metabólico adequado para neutralizar e ou minimizar o aparecimento das complicações do DM no sistema auditivo<sup>107,108</sup>.

Diversos estudos destacaram a duração de doença como principal fator agravante das alterações no DM1<sup>100,109</sup>. No presente estudo, houve relação estatisticamente significativa entre duração da doença e intervalos I-V, e tendência à significância estatística na onda V e nos intervalos I-III, confirmando o envolvimento alto, em nível de tronco encefálico. É importante destacar que esses achados não eram esperados, uma vez que mais de 60% do grupo com DM1 têm duração de doença menor que cinco anos, sugerindo que o controle metabólico ruim pode ser a causa das alterações auditivas centrais.

Não foi observado relação estatisticamente significante entre as latências do PEATE e idade do diagnóstico da doença. Resultados diferentes foram obtidos por pesquisas envolvendo indivíduos que desenvolveram o diabetes antes dos cinco anos de idade: os autores relatam que essa população apresenta maior risco de desenvolver prejuízos cognitivos – especialmente quanto às habilidades visoespaciais, à função motora, atenção e memória –, pois acreditam que o cérebro nessa idade, por estar em desenvolvimento, seja mais sensível aos efeitos do DM1. Isso ratifica a importância do monitoramento auditivo como ferramenta para o diagnóstico auditivo precoce<sup>4,58</sup>.

Observou-se que não existe um consenso na literatura quanto à influência da idade do diagnóstico, tempo de doença e controle metabólico, nas alterações auditivas periféricas e centrais. Para alguns estudos, o início precoce e o mau controle metabólico são potencialmente responsáveis pelas disfunções cognitivas<sup>107</sup> e, para outros, a duração da doença tem maior efeito sobre a função auditiva do que o controle do DM<sup>108,109</sup>. Porém ainda não está claro como as alterações eletrofisiológicas do PEATE correlacionam-se ao nível de valores de hemoglobina (HbA1C) como índice do nível de controle metabólico<sup>110,111</sup>.

Com relação ao potencial de longa latência (PEALL), neste estudo, não foi observado diferença estatisticamente significante entre os grupos, quanto às latências dos componentes N1, P2, N2 e P300, entretanto foi observado aumento das latências desse complexo cognitivo nos participantes com DM1 quando comparados aos sem DM1. Achado semelhante foi mostrado em uma pesquisa que também não encontrou diferença entre os grupos analisados. Nossos resultados foram diferentes dos encontrados em outros estudos<sup>112,113</sup>, que observaram relação significativa entre os grupos e presença de latências aumentadas nos indivíduos com DM1 e 2, e concluíram que a diminuição no nível glicêmico no indivíduo diabético leva a

um aumento da latência e uma diminuição da amplitude do componente PEALL, sugerindo uma disfunção no sistema auditivo central<sup>114,115</sup>.

Outro estudo que investigou a influência do DM1 nas funções cognitivas, utilizando o PEALL, revelou que os pacientes com diabetes apresentaram latências mais prolongadas comparadas aos não diabéticos<sup>115</sup>.

O diagnóstico precoce de alterações auditivas centrais no diabetes é muito importante, porque essas disfunções podem resultar em dificuldades de compreensão do som e comprometer o desenvolvimento das habilidades auditivas, responsáveis pela eficiência da comunicação verbal. Considerando que essa patologia ocorre principalmente em crianças que estão com suas habilidades auditivas em desenvolvimento, compreender como o DM1 altera a via auditiva central, torna-se ainda mais importante a fim de implementar medidas preventivas<sup>114</sup>.

## **Conclusão**

Conclui-se que há evidências da presença de alteração auditiva central, na região do tronco encefálico baixo, e que o DM1 pode ser a patologia subjacente, evidenciada pela associação entre as alterações do potencial evocado auditivo de curta latência, com mau controle metabólico e tempo de duração da doença.

Essa linha de raciocínio é sustentada pelos resultados apresentados nos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral de curta latência, no qual se observa alteração central periférica no PEATE, e que ainda não afetaram o potencial cognitivo PEALL.

A memória e atenção apresentam-se significativamente alteradas nos participantes com diabetes, sugerindo que os efeitos nocivos do mau controle metabólico podem estar afetando precocemente as funções cognitivas.

## 5. DISCUSSÃO GERAL

Neste estudo, crianças e adolescentes com DM1 com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade e sem queixas auditivas, ao serem submetidas à entrevista e avaliação auditiva, apresentam diversos sintomas cócleo vestibulares e alterações auditivas sugestivas de envolvimento das estruturas periférica e central.

Nos participantes diabéticos, houve maior prevalência de queixas neuroauditivas e otoneurológicas relacionadas a tontura, zumbido e sintomas de déficits no processamento auditivo, como dificuldades em compreender a fala no ruído e distração no ruído e de tarefas cognitivas como memória e atenção. Esses sintomas podem estar relacionados ao mau controle metabólico e à duração da doença e constituem evidências de que um déficit auditivo central pode estar em curso.

Na literatura, está bem estabelecido que crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1 constituem grupo de risco para desenvolver disfunção auditiva e prejuízo cognitivo leve ao longo do tempo<sup>114</sup>. O déficit cognitivo pode afetar a capacidade de processamento, prejudicando as habilidades auditivas de resolução temporal e percepção de fala no ruído, resultando em dificuldades funcionais de compreensão da fala, especialmente em ambientes ruidosos<sup>35,42,115</sup>. Estudo recente realizado por Rance *et al*, 2016<sup>116</sup> mostrou que, no DM1, a representação do sinal acústico pode ser interrompida devido a rupturas neurais, levando a uma resolução temporal perdida e à discriminação prejudicada de fala. O controle metabólico inadequado, o tempo da duração da doença e seu aparecimento em idade precoce são apontados por diversos estudos como protagonistas no desenvolvimento das complicações clínicas no diabetes, entre elas, as auditivas<sup>45,47,92</sup>.

Ratificando nossos achados, McAulay *et al*, 2005<sup>117</sup> examinaram os efeitos da hipoglicemia aguda induzida por insulina em diferentes aspectos da atenção e sobre o raciocínio não verbal em indivíduos com DM1 e verificaram, por meio de testes sensíveis, que a hipoglicemia causou uma deterioração importante nos campos visual e auditivo.

As amplitudes das EOAPD, nos participantes com diabetes, apresentam-se diminuídas quando comparadas aos sem diabetes. Esses achados sugerem que o DM1 pode estar prejudicando a micromecânica coclear, alterando a atividade das células ciliadas externas<sup>41</sup>. Inúmeros estudos mostram a presença da diminuição das amplitudes das EOAs

em indivíduos com DM e audição normal<sup>42,46,49,50</sup>. Pesquisas demonstram que as alterações neurais e vasais da cóclea podem ser a causa do distúrbio auditivo periférico no diabetes<sup>95</sup>.

Foi observado redução e ausência do efeito inibitório das EOAPD, nas frequências altas no DM1, sugerindo alteração precoce da via eferente. Achados semelhantes foram apresentados por estudos anteriores em indivíduos com diabetes<sup>44,45,46,49</sup>.

Os limiões elevados e ausentes do reflexo acústico estapediano, associados à diminuição ou ausência do efeito inibitório, evidenciam que existem alterações na via auditiva eferente, pois ambas as estruturas são oriundas desse sistema. Estudo mostrou que problemas no sistema auditivo eferente precedem alteração nos limiões e nas latências dos potenciais evocados auditivos em indivíduos com diabetes e audição normal, e que o efeito inibitório nas EOAs pode ser considerado um indicador precoce de distúrbio auditivo central<sup>118</sup>.

Foi observado aumento de algumas latências absolutas e de intervalos interpicos no PEATE em ambas as orelhas, em comparação entre os grupos, mostrando envolvimento da via central aferente. Esses dados confirmam a redução das amplitudes encontrada nas EOAPD, pois o atraso no tempo de latência geralmente está associado à disfunção periférica. Também, de acordo com um estudo de revisão e com outro, de meta-análise sobre DM1 e disfunção auditiva, esses resultados sugerem que a eficiência de transdução de sinal das vias auditivas central e periférica (em particular, a primeira) pode ser prejudicada no diabetes tipo 1<sup>92,116</sup>.

Quanto à associação entre as variáveis metabólicas analisadas neste estudo, verificou-se que houve associação positiva entre as latências absolutas do PEATE e alguns intervalos interpicos, porém observou-se que não há relação com efeito inibitório, reflexo acústico e P300, sugerindo que a via central aferente seria mais afetada nos participantes com diabetes.

O potencial evocado auditivo de longa latência apresentou-se aumentado no grupo com diabetes, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e a associação entre PEALL e as variáveis metabólicas; entretanto, o aumento das latências do potencial cognitivo associado à presença das queixas relativas à memória e atenção, nos participantes diabéticos, podem sugerir que a funcionalidade das estruturas corticais auditivas mais centrais esteja precocemente afetada.

Diante dos resultados, levantamos a hipótese de que o descontrole metabólico das crianças e dos adolescentes com diabetes, neste estudo, seja o responsável pela disfunção auditiva, prejudicando a via central eferente, com a presença de alteração do reflexo acústico e devido à ausência ou diminuição do efeito inibitório, inicialmente afetando a parte basal da cóclea, como também a via auditiva aferente, representada pelas alterações nas latências absolutas das ondas III e V e nos intervalos interpicos entre as ondas I-V.

As estruturas labirínticas são muito ativas do ponto de vista metabólico e, por isso, são mais susceptíveis aos níveis de oxigênio e glicose, necessários para a preservação do potencial endococlear. Assim, alterações metabólicas da glicose, caracterizadas pela hiperglicemia e ou hipoglicemia, afetam fortemente o desempenho auditivo tanto periférico quanto o central<sup>117</sup>.

Não houve diferença entre grupos quanto ao potencial evocado de longa latência, não obstante as latências encontram-se aumentadas nos indivíduos com DM1 – tais resultados podem indicar o início de comprometimento de estruturas mais altas. Estudo que avaliou a função cognitiva no diabetes tipo 1 afirmou que essas pequenas alterações, na latência do PEALL, sugerem que a alteração subjacente está localizada no tronco cerebral, devido a pequenos defeitos de condução nas fibras ascendentes os quais podem distorcer a sincronia de disparo necessária à geração de sinal no córtex<sup>118</sup>.

As estruturas labirínticas, são muito ativas do ponto de vista metabólico e, por isso são mais susceptíveis aos níveis de oxigênio e glicose, necessárias para a preservação do potencial endococlear. Assim, alterações metabólicas da glicose, caracterizadas pela hiperglicemia e ou hipoglicemia, afetam fortemente o desempenho auditivo periférico e central<sup>119</sup>.

É esperado que haja evolução dos comprometimentos auditivos encontrados nos indivíduos com DM1, influenciados pelo tempo da duração da doença, aumento da idade e falta de controle metabólico. As estruturas auditivas periféricas devem ser mais atingidas, afetando mais a porção coclear, danificando as células ciliadas, e rebaixando os limiares auditivos. Na via auditiva central, os agravos podem ser mais intensos, devido à maior sensibilidade do cérebro às variações de glicemia, interferindo em processos relacionados à cognição, como a memória e a atenção, além das habilidades auditiva.



## **5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

A partir dos resultados apresentados, destacam-se, como limitações deste estudo, a necessidade da avaliação do processamento auditivo, utilizando testes auditivos comportamentais validados para investigar as habilidades auditivas e confirmar a presença de alterações no processamento auditivo; a investigação do desempenho da compreensão da fala no ruído, utilizando testes de fala com diferentes relações sinal-ruído.

O tamanho amostral pode ter influenciado no resultado da análise estatística assim como a fraca associação entre queixas auditivas, efeito inibitório, reflexo acústico e as variáveis metabólicas – idade do diagnóstico, duração da doença e controle metabólico.

Diante das alterações auditivas observadas, faz-se necessário um acompanhamento audiológico longitudinal das crianças e dos adolescentes com DM1, isso pode ocorrer concomitantemente ao acompanhamento clínico e nutricional, para a obtenção de um melhor controle metabólico associado ao uso de medicamentos antidiabéticos e à terapia com insulina, que podem ter um papel significativo no manejo de várias disfunções auditivas e cognitivas decorrentes do diabetes em crianças e adolescentes.

## 6. CONCLUSÃO GERAL

Diante do exposto, conclui-se que, em crianças e adolescentes com DM1 e limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, podem-se apresentar disfunções auditivas, ainda subclínicas, afetando a via auditiva central, evidenciadas por:

- maior prevalência no GE de queixas neuroauditivas e otoneurológicas, sintomas de déficits no processamento auditivo e de tarefas cognitivas como memória e atenção;
- redução das EOAPD nos participantes diabéticos – isso sugere que o diabetes pode estar prejudicando a micromecânica coclear, alterando a atividade das células ciliadas externas;
- alterações do RACL, associadas à diminuição ou ausência do efeito inibitório. Elas evidenciam que existe uma disfunção na via auditiva eferente, pois ambas as estruturas são oriundas desse sistema;
- aumento de algumas latências absolutas e de intervalos interpicos no PEATE, em ambas as orelhas, mostrando envolvimento da via central aferente.

Além disso,

- essas alterações podem estar relacionadas ao mau controle metabólico e à duração da doença e constituem evidências de que um déficit auditivo central pode estar em curso;
- foi observada a redução e a ausência do efeito inibitório das EOAPD, nas frequências altas no DM1, sugerindo alteração precoce da via eferente;
- no PEALL, houve aumento das latências no DM1. Esse achado – associado a problemas de memória e atenção – sugere que a funcionalidade da estrutura cortical auditiva central pode estar precocemente afetada;
- houve relação significativa entre a duração da doença e o controle metabólico no PEATE, porém o mesmo não foi observado em relação à EIVE, RACL e P300, sugerindo que a via central aferente, em nível de tronco, seria mais sensível às alterações metabólicas do DM1.

## 7. REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standar of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: S11–61.
2. Xipeng L, Ruiyu L, Meng L, Yanzhuo Z, Kaosan G, Liping W. Effects of diabetes on hearing and cochlear structures. *J of Otology*. 2013; 8(2): 82-7.
3. American Diabetes Association. Total prevalence of diabetes e pre-diabetes [Internet]. 2009 [acesso em 2017 Oct 20]. Disponível em: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>. 2009>.
4. Vaughan N, McDemont D. Diabetes and hearing loss: exploring connections. *Hear Health* [Internet]. 2003 [acesso em 2013 Oct 06];19 (3). Disponível em: <http://www.drf.org/hearing-health/archive/2003/fall03/diabetesandhearingloss.htm>.
5. Dabrowski M, Mielnik-Niedzielska G, Nowa-kowski A. Involvement of the auditory organ in type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(2):138-44.
6. Lasagni A, Giordano P, Lacilla M, Raviolo A, Trento M, Camussi E, et al. Cochlear, auditory brainstem responses in type 1 diabetes: relationship with metabolic variables and diabetic complications. *Diabet Med*. 2016 Sept; 33(9):1260-7.
7. Perlman HB, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope* 1959 Jun; 69(6):591-613.
8. Ren T, Brown NJ, Zhang M, Nuttall AL, Miller JM. Reversible ischemia model in gerbil cochlea. *Hear Res*. 1995; 92(1-2):30-7.
9. Bruel ML, Sanchez TG, Bento RF. Vias Auditivas Eferentes e seu papel no sistema auditivo. *Arq Fund Olorrinolaringol*. 2001;5(2):62-7.
10. Ottaviani F, Dozio N, Neglia CB, Riccio S, Scavini M. Absence of otoacoustic emissions in insulin-dependent diabetic patients. Is there evidence for diabetic cochleopathy? *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2002;16:338-43. DOI 10.1016/S1056-8727(01)00224-0.
11. Doricci GP. Achados audiológicos em portadores de diabetes mellitus insulino-dependentes [dissertação de Mestrado apresentada ao programa de mecanismos fisiopatológicos nos sistemas visual e audio-vestibular]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.
12. Dib AS. Heterogeneidade do diabetes melito tipo 1. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica* [Internet]. 2008 [acesso em 2017 out 10]; 52(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000200008>.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. 2015-2016 [acesso em 2015 out 10]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>.

14. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28:956-62.
15. Van B. Use the "Insert Citation" button to add citations to this document. Use the "Insert Citation" button to add citations to this document. . Mortality associated with acute charcot foot and neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1086-9.
16. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(7):639.
17. Chen SC, Khoury FN, Ziyadeh C. Pathophysiology and pathogenesis of diabetic nephropathy A2. In: Alpern, RJ. Seldin and Giebisch's the kidney. 5. ed. Academic Press, 2013. P. 2605-2632.
18. Siqueira AFA, Almeida B, Ferreira SR. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):257-67.
19. Finner S. The ear and the theory of hearing. In: Finner S. *Origins of neuroscience: history of explication in to brain function*. New York: University press; 1994. P. 108-23.
20. Bonaldi LV. Estrutura e função do sistema auditivo periférico. In: Boéchat EM. *Tratado de audiologia: ampliada e revisada*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2015. P. 3-8.
21. Spoendlin H. Receptoneural and innervation aspects of the inner ear anatomy with respect to cochlear mechanics. *Scand. Audiol*. 1986; 25:27-34.
22. Bonaldi LV, De Angelis MA, Ribeiro EC, Smith RL. *Bases Anatômicas da Audição e do Equilíbrio*. São Paulo: Santos; 2004.
23. Zimmermann RL. Considerações audiológicas em audiologia. In: Katz J. *Tratado de audiologia clinica*. São Paulo: Ed. Manole; 1999. P. 24-35.
24. Teixeira C, Griz S, Advíncula K, Caldas, S. Sistema auditivo central. In: In: Boéchat em: *Tratado de Audiologia: ampliada e revisada*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2015. P. 9-13.
25. War WB, Guinan JJ. Efferent innervation of the organ of Corti, two separate systems. *Brain Res*. 1979 July; 173(1):152-5. In: Sumitrajit D, Hall JW. *Otoacoustic emissions: principles, procedures, and protocols*. San Diego: Ed Plural Publishing; 2012.
26. Guinan JJ. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear*. 2006. Dec; 27(6):589-607.
27. Galambos S. Suppression of auditory of nerve activity by simulation of efferent fibers to cochlea. *J Neurophysiol*. 1956; 19: 424-37.

28. Hill PR, Hogben JH, Bishop DM. Auditory frequency discrimination in children with specific language impairment: a longitudinal study. *J Speech Lang Hear Res.* 2005 Oct; 48(5):1136-46.
29. Burguetti FAR, Carvallo RMM. Efferent auditory system: its effect on auditory processing. *Rev Bras.Otorrinolaringol [Internet].* 2008 [acesso em 2017 Oct 15]; 74 (5):737-45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992008000500016>. ISSN 0034-7299.
30. Irving S, Moore DR, Liberman MC, Sumner CJ. Olivocochlear efferent control in sound localization and experience-dependent learning. *J Neurosci.* 2011. Feb 16; 31(7):2493-501.
31. Aljasser A. Sub-clinical auditory neural deficits in patients with type 1 diabetes mellitus. Manchester. Thesis [Doctor of Philosophy] - University of Manchester, 2016.
32. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Cochlear dysfunction and diabetic microangiopathy. *Scand Audiol Suppl.* 2001; (52):199-203.
33. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Risk factors for hearing impairment among U.S. adults with diabetes: national health and nutrition examination survey 1999-2004. *Diabetes Care.* 2011 July; 34(7):1540-5.
34. Maia CAS, Campos CAH. Diabetes mellitus as etiological factor of hearing loss. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005;71(2):208-14.
35. Silva BCS, Mantello EB, Freitas MCF, Fos MC, Isaac ML, Anastasio ART. Speech perception performance of subjects with type I diabetes mellitus in noise. *Braz J Otorhinolaryngol [Internet].* 2016 Sept-Oct [acesso em 2017 Sept 15];83(5): 574-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.07.003>.
36. Rance G, Chisari D, O'Hare F, Roberts L, Shaw J, Jandeleit-Dahm K, et al. Auditory neuropathy in individuals with type 1 diabetes. *J Neurol.* 2014; 261:1531-6.
37. Raynor EM, Carrasco VN, Prazma J, Pillsbury HC. An assessment of cochlear hair – cell loss in insulin – dependent *diabetes mellitus* diabetic and noise-exposed rats. *Arch tolarngol Head Neck Surg.* 1995 Apr;121(4):452-6.
38. David M; Finamor M, Buss C. Possíveis implicações audiológicas do diabetes melito: ma revisão de literatura. *CEFAC.* 2015;17(6):2018-24.
39. Cooper NP, Guinan JJ. Separate mechanical processes underlie fast and slow effects of medial olivocochlear efferent activity. *J Physiology.* 2003;548:307-12. DOI 10.1113/jphysiol.2003.039081.
40. Klagenberg KF, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, Martins-Bassetto J. Vestibulocochlear manifestations in patients with type I diabetes mellitus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 May-Jun; 73 (3):353-8

41. Fernandes LC, Santos TMM. Tinnitus and normal hearing: a study on the transient otoacoustic emissions suppression. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(3):414-9.
42. Prabhu P, Shanthala SP. Efferent auditory system functioning and speech perception in noise in individuals with type II diabetes mellitus. *J Phonet Audiol.* 2016; 2:115. DOI 10.4172/2471-9455.1000115.
43. Erdem E, Harman E, Arslanogelu, S, Onal K . Effects of type 2 diabetes on otoacoustic emissions and the medial olivocochlear reflex. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery Journals [Internet].* 2014 [acesso em 2017 Oct 13]; 150 (6):1033-39. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0194599814527574>.
44. Karabulut H, Karabulut I, Dagli M, Bayzit Y. Evaluation of outer hair cell function and medial olivocochlear efferent system in patients with type II diabetes mellitus. *Turk J Med Sci.* 2014;44(1):150-6.
45. Elbarbary NS, El-Kabari, RH, Desouky E D. Cochleopathy in egyptian adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76(11):1558-64. DOI 10.1016/j.ijporl.2012.07.010.
46. Cai Y. Contralateral suppressions of transient evoked otoacoustic emissions in diabetes mellitus patients. *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery.* 2011:292-4.
47. Ugur AK, Yusuf KK, Mehmet BU, Bulent G, Cagil S, Ediz Y, et al. Otoacoustic emissions and effects of contralateral white noise stimulation on transient evoked otoacoustic emissions in diabetic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(4):555.
48. Akinpelu OV, Ibrahim F, Waissbluth S, Daniel SJ. Histopathologic changes in the cochlea associated with diabetes mellitus - a review. *Otology & Neurotology [Internet]* 2014 [acesso em 2017 June 22]; 35 (5):764-74. Disponível em: <http://journals.lww.com/otology-neurotology/toc/2014/06000>. DOI 10.1097/MAO.0000000000000293.
49. Botelho CT, Carvalho AS, Silva IN. Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions. *Journal International of Audiology.*2014;53(6):402-8. Disponível em: doi:10.3109/14992027.2013.879341.
50. Matas CG, Silva FN, Leite RA, Samelli AG. Estudo do efeito de supressão no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *Pro Fono [Internet].* 2010 [acesso em 2017 set 05]; 2(3):281-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-56872010000300021>.

51. Mooler AR, Janneta R, Bennet M, Mooler MB. Intracranially recorded responses from human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981; 52 (1):18-27.
52. Hood LJ. *Clinical applications of the auditory brainstem response*. Los Angeles: Singular Pub. Group; 1998.
53. Jewett DL, Romano HN, Williston JS. Human auditory evoked responses possible brain stem components selected on the scalp. *Science*. 1970; 167:1517- 8.
54. Gupta S, Baweja P, Mittal S, Kumar A, Kamal D, Singh K. et al. Brainstem auditory evoked potential abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Prev Med*. 2013;5(1):60-5.
55. Netter FJ. *Nervous System*. 12 ed. New York, 1977. In: Isaac ML. Estudo da maturação das vias auditivas por meio dos potenciais auditivos evocados do troco cerebral em crianças pré-termo e a termo até os 18 meses de idade [tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1999.
56. Radwan HM, El-Gharib AM, Erfan AA, Emara AA. Auditory brain stem response and cortical evoked potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137 (5):511-5. DOI 10.1080/00016489.2016.1252059.
57. Joshi K, Galagali J, Singh S. A study on effects of diabetes mellitus on auditory system. *Rom J of Diab Nut Met*. 2017; 24 (1):49-55.
58. Aldajani N, Alkurdi A, AlMutair A, AlDraiwesh A, AlMazrou KA. Is type 1 diabetes mellitus a cause for subtle hearing loss in pediatric patients?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272:1867-71. DOI 10.1007/s00405-014-2994-6.
59. Acar M, Aycan Z, Acar B, Ertan U, Peltek HN, Karasen RM. Audiologic evaluation in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocr Met*. 2012; 25(5-6):503-8. DOI 10.1515/jpem-2012-0062.
60. Hall J. *New handbook of auditory evoked responses*. Boston: Allyn & Bacon, Ed. Pearson; 2006.
61. Martim DA, Tremblay KL, Stapeels DR. Principles and applications of cortical auditory evoked potentials. In: Burcard RF, DonM. Eggermont. Baltimore: Lippincott. Williams & Wilkins; 2007. P. 482-507.
62. McPherson DL. *Late potentials of the auditory system*. San Diego: Singular; 1996.
63. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: Association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia*. 2002; 45:108- 4.

64. Hazari M, Reddy BR, Uzma N; Kumar BS. Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes Mellitus* [Internet]. 2015 [acesso em 2016 June 16];3(1):19-24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2011.01.001>.
65. Andreadou E, Asimina M, Vasilios VC, Triantafyllou, N. Auditory P300 event-related potentials in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes Research & clinical metabolismo*. 2012.
66. Jalilzadeh P, Mohamadkhani G, Rouhbakhsh N, Shohreh JS, Esfahani E. Cognitive disorders in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus. *Audiol*. 2013; 22 (2):25-32.
67. Shehata G, Azza E. Cognitive Function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Children Neurology*.2010; 25(4):469-74. DOI 10.1177/0883073809341667.
68. Cooray GK, Maurex L, Brismar T. Cognitive impairment correlates to low auditory event-related potential amplitudes in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33(7):942-50
69. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Shimano H, Yamada N, Saito K, Sone H. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):51-8. doi: 10.1210/jc.2012-2119.
70. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker, H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology* [Internet].2003 [acesso em 2017 set 17]; 24:382-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00129492-200305000-00006>"10.1097/00129492-200305000-00006. DOI 10.1097/00129492-200305000-00006.
71. Kaźmierczak HG, Doroszevska, G. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss. *Int Tinnitus J*. 2001;7 (1):54-58.
72. Muniz CNR, Carvalho RMM, Schochat ES. Medial olivocochlear function in children with poor speech-in-noise performance and language disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 96:116-21.
73. Guinan JJ. Olivocochlear efferent function: issues regarding methods and the interpretation of results. *Front. Syst. Neurosci* [Internet]. 2014. [acesso em 2017 June 20]. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00142>.
74. Guinan JJ, Lin T, Cheng H. Medial-olivocochlear-efferent inhibition of the first peak of auditory-nerve responses: Evidence for a new motion within the cochlea. *J Acoust Soc Am*. 2005; 118:2421-33.
75. Hood LJ. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. *Laryngoscope*. 1989; 109(11):1745-8.



76. Guinan JJ. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear.* 2007; 28(1):129.
77. Quaranta N, Scaringi A, Nahum S, Quaranta A. Effects of efferent acoustic reflex activation on psychoacoustical tuning curves in humans. *Acta Oto-Laryngologica.* 2005;125 (5):520-3.
78. Guinan JJ, Backus BC, Lilaonitkul Aharonson V. Medial olivocochlear efferent reflex in humans: otoacoustic emission (OAE) measurement issues and the advantages of stimulus frequency OAES. *JARO.* 2003; 4: 521-40.
79. American Diabetes Association-Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes [online]* 2016 Dec 15.
80. BIAP Recommendation 02/1 bis. Audiometric classification of hearing impairment. [Internet]. 1996 [acesso 2016 June 04]. Disponível em: <http://www.biap.org/en/recommendations/65-ct-2-classification-des-surdites/5-recommandation-biap-021-bis>.
81. Russo ICAP, Santos TMM. *A prática da audiologia clínica.* 5ed. São Paulo: Cortez; 2011.
82. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1970; 92(4):311-24.
83. Jerger J, Oliver TA, Jenkins H. Suprathreshold abnormalities of the reflex in acoustic tomor: a series of casos reports. *Journal Ear and hearing.* 1987; 8: 131-9.
84. Gawron W, Pospiech L, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Are there any disturbances in vestibular organ of children and young adults with type 1 diabetes? *Diabetol.* 2002;45 (5):728-34.
85. Abdala C, Dhar S, Ahmadi M, Luo, P. Aging of the medial olivocochlear reflex and associations with speech perception. *J. Acoust. Soc. Am.* 2014; 135: 754-65. DOI 10.1121/1.
86. Anderson S, Skoe E, Chandrasekaran B, Kraus N. Neural tim-ing is linked to speech perception in noise. *J Neurosci.* 2010; 30:4922-6.
87. Fernandes LC, Andrade CL, Adan LFF, Cruz ML, C.Araújo MCA. Associations between hearing handicap, metabolic control and other otoneurological disturbances in individuals with type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes in Developing Countries.* 2014;35 (30):171-6.
88. Virtaniemi J, Laakso M, Nuutinen J, Kaejalainen S, Vartiainen E. Acoustic-reflex responses in pacientes with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Otolaryngol.* 1994;15 (2):109-13.

89. Leles PM, Pacheco SST, Castro MP, Reis ACMB, Mathias ÉL, Coelho LMF, et al. The relationship between the lack of stapedial muscle reflex and the presence of (central) auditory processing disorders. *Revista CEFAC*. 2014;16 (2): 438-45.
90. Vaughan N, Kenneth J, McDermott D, Griest S, Stephen. F. Auditory brainstem response differences in diabetic and non-diabetic veterans. *J Am Acad Audiol*. 2007;18:863-71
91. Fernandes LC, Silva-Casais L, Ladeia AM. Dysfunction of the peripheral and central auditory pathway in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Mellitus*. 2012.
92. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-Frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125(2):215-22.
93. Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, et al. Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 July; 133(1):100-6.
94. Dayem AS, Abd El GS, Beshr A, Hassan A, Attaya M. Assessment of hearing in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. DOI <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0287>.
95. Okhovat SA, Moaddabb MH, Okhovatc SH. Evaluation of hearing loss in juvenile insulin dependent patients with diabetes mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2011;16(2):179-83.
96. Fawi GH; Khalifa, G; Kassim, MA. Central and peripheral conduction abnormalities in diabetes mellitus. *J Egypt Neurol Psychiat Neurosurg*. 2005;42 (1):209-21.
97. Makishima K, Tanaka AK. Pathological changes of the inner ear and central auditory pathway in diabetes. *Ann Otol Rhinol Laringol*. 1971; 80(2):218-28.
98. Raynor EM, Carrasco VN, Prazma J, Pillsbury HC. An assessment of cochlear hair – cell loss in insulin – dependent *diabetes mellitus* diabetic and noise-exposed rats. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 1995; 121: 452-6.
99. Biessels GJ, Ryan CM. Cognitive Dysfunction in diabetes mellitus. In: *Neuroscience and biobehavioral psychology. Hormones, Brain, Behavior*. 2017; 5(3):421-43.
100. Moran C, Beare R, Phant T, Starkein S, Bruce D. Neuroimaging and its relevance to understanding pathways linking diabetes and cognitive dysfunction. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 59(20):405-19.
101. Agarwall N, Deshpande VK, Biswas DA, Babbar R. Auditory and neurological correlation in type 2 diabetes mellitus: auditory and peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *International Journal Physiology*. 2013;1 (2):71-6.

102. Teng ZP, Tian R, Xing FL, Tang H, Xu JJ, Zhang BW. An association of type 1 diabetes with auditory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2017;127 (7):1689-97. DOI 10.1002 / lary.26346.
103. Hazari M, Redd B, Uzma N, Santhosh B. Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes Mellitus [Internet]*. 2015 [acesso 2016 Oct 15]; 3(1):19-24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2011.01.001>.
104. Cato MA, Mauras N, Ambrosino J, Bondurant A, Conrad AL, Kollman C, et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014; 20: 238-47.
105. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012; 379:2291-9.
106. Chery-Croze S, Collet L, Morgon A. Medial olivo-cochlear system and tinnitus. *Acta Otolaryngol*. 1993; 113(3):285-90.
107. Northam E, Anderson P, Jacob R, Hughes M, Warne G, Werther, G. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care [Internet]*. 2001 [acesso em 2017 Sept 25]; 24(9): 1541-6. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1541>.
108. Pudar G, Vlaski L, Filipović D, Tanackov I. Correlation of hearing function findings in regard to other, subsequent complication of diabetes mellitus type 1. *Med Pregl [Internet]*. 2009 [acesso em 2017 June 20]; 62(11-12):517-21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491376>.
109. Ryan RS, Kemp DT. The influence of evoking stimulus level on the neural suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Hear Res*. 1996; 94:140-7.
110. Brands AMA, Kessels RPC, Haan EHF, Kappelle IJ, Geert Jan Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *European Journal of Pharmacology [Internet]*. 2004 [acesso em 2017 Sept 12]; 490(1-3, 19):159-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.053>.
111. Di Leo MA, Di Nardo W, Cercones S, Ciervo A, Lo Monaco M, Greco AV, et al. Cochlear dysfunction in IDDM patients with subclinical peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 1997; 20(11):1800-3.
112. Alvarenga K, Duarte JL, Silva DPC, Agostinho-Pesse RS, Negrato CA, Alves OA. Cognitive P300 potential in subjects with diabetes mellitus. *Rev Brazilian Otorrinolaringology*. 2005 [acesso em 2017 Sept 15]; 71(2):202-207. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992005000200014>.
113. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*. 1992; 9: 456-79.
114. Ghaydaa Shehata MD, Azza Eltayeb MD. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol*. 2010 [acesso em 2016

Oct 20]; 25(4):469-74. Disponível em: <http://jcn.sagepub.com>. DOI 10.1177/0883073809341667.

115. Kurita A, Mochio S, Isogai Y- Changes in auditory P300 event-related potentials and brainstem evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta neurol Scand*. 1995; 92(4):319-23.

116. Rance G, Chisari D, Edvall N ,Cameron F. Functional hearing deficits in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(9):1268-74. doi: 10.1111/dme.13086.

117. McAulay V, Deary J, Sommerfield AJ, Frier BM. Attentional functioning is impaired during acute hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*. 2005; 23: 26-31.

118 Hung-Ping W, Yueliang LG, Tsun-Jen C, Chuan-Jen H. Chronological changes in compromised olivocochlear activity and the effect of insulin in diabetic Wistar rats. *Hear Res*. 2010; 270(1-2):173-8.

119. Niedzielska G, Katska E. ABR disturbances in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998; 44:1-4.

**APÊNDICE 1:**

**ENTREVISTA AUDIOLÓGICA**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Gênero: ( ) M ( ) F

Telefones: ( ) \_\_\_\_\_

Escolaridade: ( ) Ensino Infantil ( ) Ensino Fundamental I  
( ) Ensino Fundamental II ( ) Ensino Médio

Lateralidade: Destro ( ) Canhoto( )

**1. Aspectos Auditivos:**

1.1. Você acha que a criança ou adolescente escuta bem? ( ) sim ( ) não

1.2. Teve diversos episódios de infecção do ouvido? ( ) sim ( ) não

1.3. Teve doenças como: ( ) sim ( ) não. Quais ( ) rubéola ( ) caxumba ( ) sarampo ( ) meningite ( ) catapora

1.4. Sente plenitude aural? ( ) sim ( ) não ( ) OD ( ) OE

1.5. Apresenta autofonia? ( ) sim ( ) não ( ) OD ( ) OE

1.6. Apresenta zumbido? ( ) sim ( ) não ( ) OD ( ) OE ( ) *Pitch* grave ( ) *Pitch* agudo ( ) Frequente ( ) Esporádico ( ) Constante ( ) Intermitente

1.7. Sente incômodo a sons fortes? ( ) sim ( ) não ( ) OD ( ) OE

1.8. Sente tontura? ( ) sim ( ) não

( ) Rotatória ( ) Objetiva (objetos giram ao redor)

( ) Subjetiva (o paciente se sente girando em relação ao meio)

( ) Desequilíbrio ( ) flutuação ( ) escurecimento de vista ( ) outros ( )

1.9. Tem dor na região cervical? ( ) sim ( ) não

1.10. Hábito de usar fones de ouvidos? ( ) sim ( ) não

1.11. Usa ou usou medicamentos por tempo prolongado? ( ) sim ( ) não  
(estreptomomicina, Kanamicina, neomicina, gestamicina, viomicina e cisplatina)

Quais: \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_

## **2. Comportamento Auditivo**

- 2.1. Apresenta dificuldades para entender a fala? ( ) sim ( ) não  
2.2. Apresenta dificuldades para entender a fala no ruído? ( ) sim ( ) não  
2.3. Dificuldades para ouvir TV? ( ) sim ( ) não  
2.4. Compreende bem a conversação ( ) sim ( ) não  
2.5. Dificuldade para falar ao telefone? ( ) sim ( ) não  
2.6. Dificuldade em saber o local de onde vem o som? ( ) sim ( ) não  
2.7. Se distrai em ambiente ruidoso? ( ) sim ( ) não

## **3. Aspectos escolares:**

- 3.1. Apresenta falta de motivação para aprender? ( ) sim ( ) não  
3.2. Como é o desempenho escolar? ( ) Ótimo ( ) Bom ( ) Regular ( ) Ruim  
3.4. Tem dificuldade na escrita? ( ) sim ( ) não  
3.5. Já reprovou de ano? 4.5.1( ) sim 4.5.2( ) não nº vezes: \_\_\_\_\_ série \_\_\_\_\_

## **4. Aspectos comportamentais:**

- 4.1. É agitado? ( ) sim ( ) não  
4.2. É hiperativo? ( ) sim ( ) não  
4.3. É muito quieto ? ( ) sim ( ) não  
4.4. É tímido? ( ) sim ( ) não  
4.5. Tem tendência ao isolamento ? ( ) sim ( ) não  
4.6. Tem boa memória? ( ) sim ( ) não Para lugares? ( ) sim ( ) não  
Para nomes ? ( ) sim ( ) não Para situações? ( ) sim ( ) não  
4.7. Fica facilmente irritado? ( ) sim ( ) não

## 5. Saúde Geral

5.1. Possui colesterol alterado ( )sim ( )não

5.2. Episódios de infecção de VAS (rinite, sinusite)? ( ) sim ( ) não

## 6. Dados do Clínicos laboratoriais

6.1. Taxa glicêmica: \_\_\_\_\_ Data do exame: \_\_\_\_\_

6.2. Pratica exercícios: 4.9.1( )sim 4.9.2( ) não

6.3. Hemoglobina Glicada (HbA1c): \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ método \_\_\_\_\_

6.4. Idade do paciente no diagnóstico do DM: \_\_\_\_\_

6.5. Duração da doença: ( ) 0 a 5 anos ( ) 5 a 10 anos ( ) 10 a 15 anos

APÊNDICE 2:

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA:**

Nome do Participante:

Registro de Identidade:

Sexo: M ( ) F ( )

Data de Nascimento:        /        /

Endereço:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefone: ( )

E-mail:

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:**

**1-TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

“Estudo da integridade da via auditiva central em crianças e adolescentes com Diabetes melito tipo 1”.

**2 - PESQUISADORES:**

Pesquisadora Responsável: Nadja Braite

Orientador: Prof Dr Crésio Aragão Dantas Alves

Co-orientadora: Prof Dra Luciene Cruz Fernandes

Docentes do curso de Fonoaudiologia: Luana P Vilela, Allan R Gonçalves, Raianne S M Santos, Fernanda MR Bahiense, Laline B Conceição, Natália Magalhães Souza, Nadja de Almeida Ferreira, Ilory Cordeiro Santos.

**AValiação DO RISCO DA PESQUISA:**

( ) SEM RISCO        ( X ) RISCO MÍNIMO    ( ) RISCO BAIXO

( ) RISCO MÉDIO    ( ) RISCO MAIOR

DURAÇÃO DA PESQUISA: Total de 48 meses



### **III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:**

Seu filho (a) esta sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Estudo da Integridade da Via Auditiva Central”. O motivo que nos leva a estudar o problema é o fato de que as alterações auditivas podem ocorrer no Diabetes melito tipo 1 e nesta faixa etária pode apresentar-se de forma silenciosa trazendo prejuízos nas para o desenvolvimento da linguagem oral e escrita. Estes agravos podem ser ainda mais nocivos neste tipo de diabetes por que ela se instala na infância e ou adolescência, período de desenvolvimento dessas habilidades, podendo comprometer a capacidade de detecção e ou interpretação sonora e o desenvolvimento linguístico. Os sintomas por serem discretos, poderão ser detectados apenas na idade escolar e muitas vezes serem confundidos com outros problemas de aprendizagem e ou comportamental, interferindo no processo de desenvolvimento cognitivo e acadêmico dessas crianças e adolescentes. Por isso, esse projeto ao pesquisar a integridade da porção central da via auditiva, visa responder às estas questões e contribuir para um melhor entendimento da alteração auditiva em crianças e adolescentes com DM1 permitindo, inclusive, a inserção de medidas preventivas e terapêuticas precoces.

Os procedimentos da coleta de dados ocorrerão em duas etapas: no ambulatório de endocrinologia pediatria, do Hospital Roberto Santos, os pais e criança ou adolescente passarão por uma entrevista sobre informações relacionadas à saúde geral, diabetes e a compreensão da fala e por um questionário de triagem que verifica possibilidade de alteração auditiva referente à interpretação das palavras.

A sessão seguinte ocorrerá na Clínica Escola de Fonoaudiologia, da Universidade do Estado da Bahia, onde serão realizados diversos exames auditivos para verificar a presença de alteração auditiva precoce, referente à percepção (via auditiva periférica) e interpretação (via auditiva central) do som e das habilidades auditivas relacionadas à memória auditiva, localização sonora, atenção seletiva ao som e compreensão da fala em ambiente ruidoso. Estas avaliações auditivas, não causam dor ou qualquer dano físico ou emocional aos participantes. Porém podem causar cansaço e leve incomodo por causa do uso dos fones de ouvido. Os pesquisadores respeitarão os limites de cada participante proporcionando intervalos para lanche e descanso e ou agendando novo atendimento, se necessário. Os resultados das avaliações auditivas, somente serão utilizados no estudo, em caso de desistência em participar da pesquisa, mediante a autorização do participante.

#### **IV- ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA**

Este trabalho será executado de acordo com a norma 466/2012 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), respeitando os princípios éticos, dentre eles a confidencialidade no uso das informações e que a participação nesta pesquisa não trará nenhum ônus financeiro. Os pesquisadores estarão disponíveis para fornecerem informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer possíveis dúvidas. Os sujeitos da pesquisa terão a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar ou ter seus dados vinculados ao estudo. Os resultados do estudo serão utilizados para fins de acadêmicos, pesquisa e publicações.

**INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES D RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:**

Pesquisador Responsável: Nadja Braite

TEL (55) (71) 31175350 e (71) 87930268

E-mail: nbraite@yahoo.com.br

Endereço: R Silveira Martins 2555-Cabula- Salvador – Bahia

#### **VI- CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO:**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar da presente pesquisa.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

\_\_\_\_\_  
Responsável pelo participante

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

### APÊNDICE 3:

#### **TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

**TITULO DO PROJETO:** “Estudo da integridade da via auditiva central em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1”

#### **INVESTIGADORES:**

**Responsáveis:** Nadja Braite (fonoaudióloga), Dra Luciene C. Fernandes (fonoaudióloga) e Dr Cresio A. D. Alves (endocrinologista pediatra).

**Monitores:** docentes do curso de Fonoaudiologia: Docentes do curso de Fonoaudiologia: Luana P Vilela, Allan R Gonçalves, Raianne S M Santos, Fernanda MR Bahiense, Laline B Conceição, Natália Magalhães Souza, Nadja de Almeida Ferreira, Ilory Cordeiro Santos.

**LOCAL DA PESQUISA:** Clínica de Fonoaudiologia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), situada na Estrada das barreiras sem número. Cabula. Salvador - Ba

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de investigar se possui dificuldades para entender a fala no silêncio, no ruído, dificuldades de memória e para aprender. Você também responderá a algumas perguntas sobre como você escuta. Com uma lanterna a fonoaudióloga irá olhar seus ouvidos para ver a quantidade de cera.

Para verificar se está escutando bem, será colocado um fone para você escutar alguns apitos e dizer se escutou ou não e um plug nos ouvidos onde você escutará uns apitos. Este fone poderá causar uma leve pressão no seu ouvido. Esses exames podem provocar algum desconforto, como pequena pressão no ouvido, apertar um pouco o ouvido ou a cabeça. Para minimizar esses possíveis incômodos, os pesquisadores interromperão o exame e ou agendarão nova data de avaliação, se necessário. Também serão colocados fios na sua cabeça e você será deitado em uma maca em uma sala silenciosa, com ar condicionado, terá que contar mentalmente quantas vezes escutou um apito que sairá do fone de ouvido.

Todos esses exames terão a duração de aproximadamente 2 horas e meia, esse tempo de avaliação poderá causar cansaço, sempre que necessário daremos intervalos para lanche e descanso e também poderemos reagendar a avaliação, se assim for necessário. Os resultados desses exames estarão sobre sigilo. Caso seja constatada alguma alteração auditiva, a mesma será tratada para que não atrapalhe seu desenvolvimento geral.

Estes exames serão interessantes para analisar como está sua saúde e poderá futuramente ajudar outras crianças. Se você concordar em participar desta pesquisa precisa escrever (assinar) seu nome neste papel ou colocar seu dedo com tinta no quadrado (impressão datiloscopia).

Sua participação é voluntária e que caso você opte por não participar, não terá nenhum prejuízo ou represálias. Caso desista de participar da pesquisa mesmo após a realização dos exames, os resultados só serão utilizados para o estudo, mediante sua autorização.

**Contato para dúvidas:**

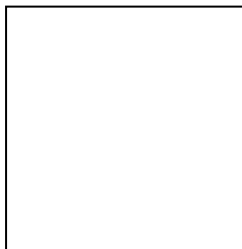
Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvida (s) com relação ao estudo, direitos do participante, ou no caso de riscos relacionados ao estudo, você deve contatar a Investigadora do estudo Nadja Braite, telefone fixo número: (71) 31175350 e celular (71) 87930268.

Nome completo \_\_\_\_\_.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Assinatura



Impressão datiloscopia

**ANEXO A**

**AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL HOSPITAL ROBERTO SANTOS**

**I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA INSTITUIÇÃO:**

Nome da Instituição:

Nome do Responsável:

Cargo:

CPF:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefone:

**II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:**

Tendo em vista a escassez de estudos sobre a integridade da via auditiva central em crianças e adolescentes com DM1 e a necessidade de maior conhecimento quanto à presença de possíveis alterações auditivas nestas estruturas, a hipótese que norteou este estudo foi a de que, crianças e adolescentes com DM1, podem apresentar alterações na via auditiva central, ocasionando problemas no processamento auditivo que poderiam ser comprovados pela presença de redução na atividade do sistema auditivo eferente, evidenciada pela mudança no padrão de respostas da supressão das emissões otoacústicas e da sensibilização do reflexo acústico.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar a integridade da via auditiva central em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1, tendo em vista a escassez de estudos semelhantes e a necessidade de maior conhecimento quanto à presença de possíveis alterações auditivas nestas estruturas, a hipótese que norteou este estudo foi a de que, crianças e adolescentes com

DM1, podem apresentar alterações na via auditiva central, ocasionando problemas no processamento auditivo e função cognitiva.

Para atender esse objetivo, serão realizadas entrevista com os pais com intuito de obter informações referentes ao histórico audiológico dos participantes. Aplicação de questionário de triagem do processamento auditivo. Além disso serão realizadas avaliações audiológicas (audiometria tonal liminar, imitanciometria, potencial auditivo evocado de tronco cerebral, potencial auditivo evocado de longa latência (P300), supressão das emissões otoacústicas na clinica escola de fonoaudiologia da UNEB.

## **2 - PESQUISADORES:**

Discente: Nadja Braite

Docentes: Prof. Dr. Cresio Aragão Dantas Alves

Profª. Dra Luciene Cruz Fernandes

Alunos de Fonoaudiologia: Luana P Vilela, Állan R Gonçalves, Raianne S M Santos, Fernanda MR Bahiense, Laline B Conceição, Natália Magalhães Souza, Nadja de Almeida Ferreira, Ilory Cordeiro Santos.

## **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

<input type="checkbox"/> SEM RISCO	<input checked="" type="checkbox"/> RISCO MINIMO	<input type="checkbox"/> RISCO MEDIO
<input type="checkbox"/> RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/> RISCO MAIOR	

**3- DURAÇÃO DA PESQUISA:** 48 meses.

## **III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:**

Esta pesquisa tem por objetivo verificar a presença precoce de alterações auditivas, por meio da avaliação da função cognitiva do processamento auditivo e descrever as habilidades auditivas em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. e a necessidade de maior conhecimento quanto à presença de possíveis alterações auditivas nestas estruturas, a hipótese que norteou este estudo foi a de que, crianças e adolescentes com DM1, podem apresentar alterações na via auditiva central, ocasionando problemas no processamento auditivo que poderiam ser comprovados pela presença de redução na atividade do sistema

auditivo eferente, evidenciada pela mudança no padrão de respostas da supressão das emissões otoacústicas e da sensibilização do reflexo acústico.

#### **IV-ESCLARECIMENTOS DOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA**

Este trabalho será executado de acordo com as normas 466/2012 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), respeitando os princípios éticos, dentre eles a confidencialidade no uso das informações e que a participação nesta pesquisa não trará nenhum ônus financeiro. Os pesquisadores estarão disponíveis para fornecerem informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer possíveis dúvidas. Os sujeitos da pesquisa terão a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar ou ter seus dados vinculados ao estudo. Os resultados do estudo serão utilizados para fins de acadêmicos, pesquisa e publicações.

#### **V-INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:**

Pesquisadora Responsável: Nadja Braite

Tel (55) (71) 33715350 e 87930268

E-mail: nbraite@yahoo.com.br

Endereço Estrada das Barreiras sem número. Cabula, Salvador – Bahia.

#### **V- AUTORIZAÇÃO PÓS-ESCLARECIMENTO:**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em autorizar o uso do ambulatório de endocrinopediatria para o desenvolvimento da referida pesquisa.

Salvador, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

\_\_\_\_\_  
Responsável pela Instituição

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora

## Anexo 2- AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE - UFBA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DA INTEGRIDADE DA VIA AUDITIVA CENTRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELITO TIPO 1

**Pesquisador:** Nadja Braite

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 38391014.6.0000.5662

**Instituição Proponente:** PÓS Instituto de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 946.282

**Data da Relatoria:** 26/02/2015

#### Apresentação do Projeto:

Alterações auditivas não são um sintoma típico na população infanto juvenil com diabetes melito tipo 1 (DM1), porém podem ocorrer sendo caracterizada por limiares auditivos mais elevados, em especial nas frequências graves e ausência ou diminuição da amplitude das emissões otoacústicas. Na avaliação eletrofisiológica, observa-se aumento do tempo de latência da onda I, sugestivo de alteração retrococlear e anormalidades na condução neural. OBJETIVOS: Avaliar o sistema auditivo central em crianças e adolescentes com DM1, comparar a supressão das emissões otoacústicas e o potencial auditivo evocado (PEATE), verificar a relação entre alteração na supressão nas emissões otoacústicas e reflexo acústica e correlacionar a avaliação auditiva com as variáveis: gênero, faixa etária, escolaridade, idade do diagnóstico do DM, controle metabólico e tempo da doença. METODOLOGIA: A casuística do estudo será constituída por crianças e adolescentes com DM1 (Grupo de estudo: GE) acompanhados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Roberto Santos e por um grupo sem DM1 (Grupo controle: GC), recrutados na clínica escola de Fonoaudiologia da Universidade do Estado da Bahia. Será coletado sangue para análise da hemoglobina glicada no grupo de estudo. Os participantes de ambos os grupos, estudo e controle responderão a uma entrevista sobre saúde geral e auditiva e a um questionário de triagem do processamento auditivo central o "Scale of Auditory Behaviors". Serão também submetidos a uma

**Endereço:** Miguel Calmon

**Bairro:** Vale do Canela

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8951

**CEP:** 40.110-902

**E-mail:** cep.ics@outlook.com





Continuação do Parecer: 946.282

bateria de exames audiológicos, a saber, audiometria tonal limiar, audiometria vocal, imitanciométrica, emissões otoacústicas com supressão do ruído, potencial evocado auditivo de tronco cerebral de curta e longa latências (P300) e a avaliação do processamento auditivo consistirá dos seguintes testes: monótico: teste de fala filtrada, dicótico: teste de dicótico de dígito, teste gaps in noise e teste do limiar diferencial do nível de mascaramento. RESULTADOS ESPERADOS: O desfecho primário esperado será a presença de descontrole metabólico e desfecho secundário em consequência deste descontrole será a detecção precoce de alterações auditivas subclínicas perceptíveis apenas nas avaliações eletrofisiológicas e na supressão das emissões otoacústicas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral:

Avaliar o sistema auditivo central em crianças e adolescentes com DM1.

Objetivos específicos:

- Comparar, em indivíduos com DM1, a supressão das emissões otoacústicas e o potencial auditivo evocado (PEATE);
- Verificar, em indivíduos com DM1, a relação entre alteração na supressão nas emissões otoacústicas e o reflexo acústico;
- Correlacionar a avaliação auditiva com as variáveis: gênero, faixa etária, escolaridade, idade do diagnóstico do DM, controle metabólico e tempo da doença.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Após analisar o projeto conclui-se que o risco para o paciente é muito baixo, sendo que a coleta de sangue para dosar a Hemoglobina Glicada é o único procedimento invasivo, muito embora com risco baixíssimo, principalmente se forem avaliados os benefícios que todos os participantes da pesquisa terão ao serem submetidos a um conjunto de exames audiológicos, além da possibilidade de serem diagnosticados precocemente, diminuindo, desta forma, a probabilidade de serem expostos às sequelas decorrentes da ausência de diagnóstico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo está bem identificado e justificado no projeto, assim como a revisão da literatura, os objetivos e a metodologia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados estão adequados.

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

CEP: 40.110-902

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 946.282

**Recomendações:**

Sem comentários.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador acatou todas as pendências listadas nas relatorias, realizando as modificações necessárias no projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 04/08/2015 e ao término do estudo. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

**Endereço:** Miguel Calmon

**Bairro:** Vale do Canela

**UF:** BA

**Telefone:** (71)3283-8951

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.110-902

**E-mail:** cep.ics@outlook.com




INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 946.282

SALVADOR, 05 de Fevereiro de 2015

  
Assinado por:  
ANA PAULA CORONA  
(Coordenador)

Endereço: Miguel Calmon  
Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cep.ics@outlook.com

Página 04 de 04



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>