

CONCEIÇÃO SILVA OLIVEIRA

**ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE
TURNER E SEUS PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Crésio Alves

Salvador
2010

Ficha Catalográfica elaborada pela

Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA – Salvador – Bahia

O48 Oliveira, Conceição Silva,
Achados audiológicos em pacientes com síndrome de Turner e seus principais fatores associados / Conceição Silva Oliveira. - Salvador, 2010. 77 f. ; il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, 2010.

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

1. Síndrome de Turner. 2. Perda Auditiva. 3. Perda Auditiva Condutiva. 4. Perda Auditiva Neurosensorial. I. Alves, Crésio de Aragão Dantas. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título.

CDU: 616.28-008.14

CONCEIÇÃO SILVA OLIVEIRA

**ACHADOS AUDIOLÓGICOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE
TURNER E SEUS PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 23 de novembro de 2010.

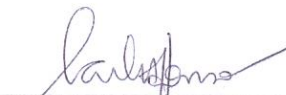
Banca Examinadora

Maria Betânia Pereira Toralles



Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil
Universidade Federal da Bahia

Carla Marcondes Cesar Affonso



Doutora em Linguística pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil
Universidade do Estado da Bahia

Roberto Paulo Correia de Araújo



Doutor em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil
Universidade Federal da Bahia

Aos meus pais, José e Dalva, meus eternos mestres.

Ao meu esposo, Luiz, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos...

A Deus, por tudo.

A Luiz, uma das pessoas que tem participado dos momentos mais importantes da minha vida. Companheiro, amigo e grande incentivador dessa conquista.

A Crésio Alves, pela preciosa orientação, disponibilidade e contribuições imprescindíveis para a concretização deste trabalho.

A André, pela assessoria no que se refere à informática.

A Renata Lago, Francine Ribeiro e Ana Paula Corona, por todo apoio que contribuiu para a realização deste trabalho.

As pacientes, pela disposição e confiança, pois sem elas não conseguiria desenvolver esta pesquisa.

Aos Professores do Centro Docente Assistencial de Fonoaudiologia – CEDAFA/UFBA, aos Diretores do Instituto de Ciências da Saúde – ICS/UFBA, Ambulatório Magalhães Neto - Complexo-HUPES e Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia - CEDEBA, pelo apoio, a infra-estrutura e viabilização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pela bolsa.

A Marcelo Corrêa Alves pela análise estatística dos dados.

Aos familiares pela colaboração e incentivo nesta caminhada.

A amiga Cristiane, que com carinho e amizade me auxiliou e incentivou neste estudo, pois a caminhada se faz mais rápido quando a compartilhamos com alguém.

E a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

A ciência não é uma ilusão,
mas seria uma ilusão acreditar que
poderemos encontrar noutra lugar
o que ela não nos pode dar.

Sigmund Freud

OLIVEIRA, Conceição Silva. **Achados audiológicos em pacientes com síndrome de Turner e seus principais fatores associados.** 77f. il. 2010. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética causada pela ausência parcial ou completa de um cromossomo sexual que afeta 1,5 milhão de mulheres em todo o mundo. As manifestações clássicas, nessas mulheres, incluem disgenesia gonadal bilateral, com ovários atróficos, infantilismo sexual e uma variedade de distorções, como *cubitus valgus*, pescoço alado, baixa estatura, micrognatia e problemas auditivos. Como o déficit auditivo pode ocasionar uma importante limitação social às suas portadoras, é imprescindível que fonoaudiólogos e outros profissionais da área de saúde façam o acompanhamento audiológico dessas pacientes, visto que o diagnóstico e o tratamento precoce da perda auditiva é a única forma de intervenção capaz de reduzir tais perdas. **Tema:** achados audiológicos em pacientes com síndrome de Turner e seus principais fatores associados. **Objetivo:** avaliar a prevalência, o tipo e o grau do déficit auditivo em pacientes com diagnóstico de ST, acompanhadas nos Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) e nos Ambulatórios do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (SESAB). Adicionalmente, este estudo teve como objetivos: verificar a associação da perda auditiva com a reposição de estrógeno e hormônio do crescimento; estudar a associação da perda auditiva com cariótipo; investigar a associação da perda auditiva com malformações craniofaciais; e verificar a associação da perda auditiva com a idade. **Métodos:** estudo de corte transversal, de natureza quantitativa, envolvendo uma amostra de conveniência constituída por 52 pacientes com diagnóstico de ST. Os indivíduos selecionados foram submetidos a um questionário e a uma avaliação audiológica. A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa SAS System (SAS Institute Inc. The SAS System, release 9.2 TS2M0. Cary:NC. 2008). **Resultados:** A idade média quando da avaliação audiológica foi 19 ± 6 (7-37) anos. Das 52 pacientes estudadas por meio do questionário, 30 (57,7%) relataram uma história otológica de otalgia, 11 (21,2%) de otorreia, 16 (30,8%) de infecção de orelha média e 18 (34,6%) de zumbido. As malformações craniofaciais ocorreram em 90,4% das pacientes. A análise dos dados audiométricos em 42 pacientes revelou que 14 (34,1%) das pacientes apresentavam perda auditiva. Nos 14 casos de perda auditiva, 5 casos (6 orelhas) apresentavam declínio na região de frequência alta de 8.000Hz, 3 casos (5 orelhas) tinham perda auditiva mista, 3 casos (3 orelhas) possuíam declínio na região de frequências altas de 6.000 a 8.000Hz, 1 caso (2 orelhas) tinha perda auditiva condutiva e 1 caso (1 orelha) tinha perda auditiva sensorineural. **Conclusão:** Este estudo identificou uma prevalência menor de perda auditiva em pacientes de 7 a 37 anos com ST que a encontrada na literatura. Os resultados sugerem que o GH seja um fator de proteção, enquanto a exposição ao estrógeno pode representar um fator de risco para a perda auditiva em pacientes com ST. Verificou-se que o grupo com cariótipo 45,X está submetido a um risco maior de desenvolver perda auditiva que o grupo com mosaicismos, e que pacientes sem malformações apresentam um risco duas vezes maior de ter essa perda. Foi constatada a associação linear entre perda auditiva e as diversas classes de idade.

Palavras-chave: perda auditiva, Síndrome de Turner, perda auditiva sensorineural, perda auditiva condutiva.

OLIVEIRA, Conceição Silva. **Audiologic findings in patients with Turner syndrome and its main associated factors.** 77f. il. 2010. Dissertation (Masters in Interactive Processes of Organ Systems) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2010.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is a genetic disorder caused by partial or complete absence of one sex chromosome that affects 1.5 million women around the world. The classical manifestations, include gonadal dysgenesis with bilateral atrophic ovaries, sexual infantilism, and a variety of dysmorphic features such as: cubitus valgus, webbed neck, short stature, micrognathia and ear problems. As the hearing loss can be a major problem to the patient, it is imperative that audiologists and other health professionals assess the hearing of these patients, because early diagnosis and treatment is necessary. **Background:** Audiologic findings in patients with Turner syndrome and its main associated factors. **Objective:** To evaluate the prevalence, type and degree of hearing impairment in patients with TS followed up in Outpatient Clinics of Pediatric Endocrinology and Genetics of Professor Edgard Santos University Hospital/UFBA and the Center of Diabetes and Endocrinology in Bahia/SESAB. Additionally, this study aimed to investigate the association of the hearing loss and replacement of estrogen and growth hormone; to study the association of the hearing loss with karyotype; to investigate the association of the hearing loss with craniofacial malformations and the association of the hearing loss and age. **Methods:** A cross-sectional study of quantitative nature, assessing 52 patients with TS. Selected subjects answered a questionnaire and underwent a hearing evaluation. Statistical analysis was performed with the SAS System (SAS Institute Inc. The SAS System, Release 9.2 TS2M0. Cary, NC. 2008). **Results:** The mean age at the time of hearing evaluation was 19 ± 6 (7-37) years old. Out of the 52 patients studied through the questionnaire, 30 (57.7%) reported a history of earache, 11 (21.2%) of otorrhea, 16 (30.8%) of middle ear infection and 18 (34.6%) of tinnitus. Craniofacial malformations occurred in 90.4% of the patients. Analysis of audiometric data in 42 patients revealed that 14 (34.1%) of patients had hearing loss. In the 14 cases of hearing loss, 5 cases (6 ears) had a decline in the region of high frequency – 8000Hz, 3 cases (5 ears) had mixed hearing loss, three cases (3 ears) had a decline in the region of high frequencies of 6000 to 8000Hz, 1 case (2 ears) had conductive hearing loss and one case (1 ear) had sensorineural hearing loss. **Conclusion:** This study identified a lower prevalence of hearing loss in patients 7 to 37 years old then the one found in the literature. The results suggest that GH is a protective factor, while exposure to estrogen may represent a risk factor for hearing loss in patients with ST. It was found that the group with karyotype 45,X was subject to greater risk of developing hearing loss than the group with mosaicism and that patients without malformations have a double risk of having such loss. In respect of hearing loss, a linear association was found across different age classes.

Keywords: hearing loss, Turner Syndrome, Sensorineural Hearing Loss, Conductive Hearing Loss.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Anormalidades associadas à síndrome de Turner.....	17
Quadro 2	Roteiro para o acompanhamento ambulatorial da síndrome de Turner.....	21
Quadro 3	Causas da deficiência auditiva.....	23
Quadro 4	Características das perdas auditivas condutiva e sensorineural na síndrome de Turner.....	34
Figura 1	Distribuição das pacientes de acordo com a realização da avaliação audiológica.....	43
Figura 2	Distribuição dos relatos de otite.....	45
Figura 3	Distribuição da perda auditiva de acordo com a administração de hormônio do crescimento.....	51
Figura 4	Distribuição da perda auditiva de acordo com a administração exposição ao estrógeno.....	52
Figura 5	Distribuição da perda auditiva de acordo com o cariótipo.....	53
Figura 6	Distribuição da perda auditiva de acordo com a existência de malformações craniofaciais.....	55
Figura 7	Distribuição da perda auditiva de acordo com a faixa etária.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	<u>Características sócio-demográficas das participantes do estudo.....</u>	41
Tabela 2	<u>Frequências, porcentagens e estatística qui-quadrado para teste da igualdade de proporções em grupos formados por variáveis de natureza saúde.....</u>	42
Tabela 3	<u>Principais malformações craniofaciais observadas nas pacientes com Síndrome e Turner.....</u>	43
Tabela 4	<u>Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis otológicas.....</u>	44
Tabela 5	<u>Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis do zumbido...</u>	45
Tabela 6	<u>Frequências e porcentagens em grupos formados com e sem fatores de risco para perda auditiva.....</u>	46
Tabela 7	<u>Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis de fatores de risco para perda auditiva.....</u>	46
Tabela 8	<u>Perda auditiva na orelha direita (presença, tipo e grau de perda).....</u>	46
Tabela 9	<u>Perda auditiva na orelha esquerda (presença, tipo e grau de perda).....</u>	47
Tabela 10	<u>Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis da curvas timpanométricas.....</u>	49
Tabela 11	<u>Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis dos reflexos acústicos-estapedianos.....</u>	49
Tabela 12	Frequências e porcentagens de casos de perda auditiva para diversos fatores de risco envolvendo pacientes com ST testados, risco relativo de ocorrência da perda auditiva e estatística de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH ₂) para teste de igualdade de escores médios dos níveis dos fatores de risco.....	50
Tabela 13	<u>Frequências, porcentagens dos fatores de risco associados à perda auditiva e o uso do estrógeno.....</u>	52
Tabela 14	<u>Frequências, porcentagens e risco relativo de casos de perda auditiva das diversas faixas etárias e testes de qui-quadrado de razão de verossimilhança (G₂) e de Mantel e Haenszel.....</u>	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Amino Transferases
AMN	Ambulatório Magalhães Neto
AST	Alanina-Aspartato
CCE	Células Ciliadas Externas
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
dBNA	Decibel Nível de Audição
DMO	Baixa Densidade Mineral Óssea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FA	Fosfatase Alcalina
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GGT	Gama-Glutamil Transferase
GH	Hormônio do crescimento
IGF-I	Fator de Crescimento Insuliniforme Tipo 1
IRF	Índice de Reconhecimento de Fala
LDV	Limiar de Detecção de Voz
LH	Hormônio Luteinizante
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MAE	Meato Acústico Externo
PAC	Perda Auditiva Condutiva
PAM	Perda Auditiva Mista
PASN	Perda Auditiva Sensorineural
rGH	Reposição do Hormônio do Crescimento
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SHOX	<i>Short Stature Homeobox</i>
ST	Síndrome de Turner
UFBA	Universidade Federal da Bahia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	GENÉTICA.....	17
2.2	EPIDEMIOLOGIA	18
2.3	QUADRO CLÍNICO.....	18
2.3.1	Principais manifestações clínicas da ST	20
2.4	DIAGNÓSTICO	22
3	DEFICIÊNCIA AUDITIVA E A SÍNDROME DE TURNER.....	23
3.1	CAUSAS DA DEFICIÊNCIA AUDITIVA	24
3.2	TIPOS DE PERDA AUDITIVA.....	25
3.2.1	Perda Auditiva Condutiva (PAC).....	25
3.2.2	Perda Auditiva Sensorineural (PASN)	26
3.3	PRINCIPAIS ACHADOS AUDIOLÓGICOS NOS FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE TURNER	27
3.3.1.	Perda Auditiva Condutiva	27
3.3.1.1	Idade	27
3.3.1.2	Colesteatoma.....	28
3.3.1.3	Disfunções imunológicas	28
3.3.1.4	Cariótipo	28
3.3.1.5	Malformações craniofaciais	29
3.3.1.6	Hormônio do crescimento e IFG-1.....	30
3.3.1.7	Densidade mineral óssea	30
3.3.2	Perda auditiva sensorineural	31
3.3.2.1	Idade	32
3.3.2.2	Cariótipo	32
3.3.2.3	Estrógenos.....	33
3.3.2.4	Hormônio do crescimento, IGF-1	34
3.3.2.5	Anormalidades da cóclea.....	34
3.3.3	Perda auditiva mista (PAM)	35

3.4	ACOMPANHAMENTO, EVOLUÇÃO, TRATAMENTO, PROGNÓSTICO	35
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	GERAL	38
4.2	ESPECÍFICOS	38
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
5.1	DESENHO DO ESTUDO	39
5.2	POPULAÇÃO.....	39
5.2.1	População de referência	39
5.2.2	Tamanho da amostra.....	39
5.2.3	Critérios de inclusão.....	39
5.2.4	Critérios de exclusão	39
5.3.1	Questionário	40
5.3.2	Revisão de prontuário	40
5.3.3	Avaliação audiológica.....	40
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5.5	ASPECTOS ÉTICOS	42
5.5.1	Termo de consentimento livre e pré-esclarecido	42
5.5.2	Aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP)	42
5.6	VANTAGENS E LIMITAÇÕES.....	42
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	59
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICES.....	68
	ANEXOS	76

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética causada pela ausência parcial ou completa de um cromossomo sexual, que afeta, aproximadamente, 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas (GRAVHOLT, 2005; MARZELLI *et al.*, 2011), comprometendo 1,5 milhão de mulheres em todo o mundo. As manifestações clássicas, nessas mulheres, incluem disgenesia gonadal bilateral, com ovários atróficos, infantilismo sexual e uma variedade de dismorfias como: *cubitus valgus*, pescoço alado, baixa estatura, micrognatia e problemas auditivos, entre outros (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b; CORDTS *et al.*, 2011).

A perda auditiva é uma importante morbidade da ST, afetando entre 25 e 90% das pacientes com mais de 35 anos de idade, 60% das quais podem ser consideradas como um importante déficit social (OSTBERG *et al.*, 2004). Portanto, a deficiência auditiva ocorre em uma grande proporção das mulheres adultas com ST e tem a sua prevalência aumentada com o avanço da idade. Vale salientar, que essa deficiência pode ser condutiva, sensorineural ou mista (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). No entanto, a perda auditiva em mulheres com ST não é clinicamente evidente na maioria dos casos (GAWRON *et al.*, 2008).

O acompanhamento audiológico dessas pacientes é fundamental, independentemente de uma história de audição normal, visto que o diagnóstico e o tratamento precoce dos problemas otorrinolaringológicos na infância é a única forma de intervenção capaz de reduzir a perda auditiva (OSTBERG *et al.*, 2004). Dessa maneira, é imprescindível que fonoaudiólogos e outros profissionais da área de saúde estejam sempre bem informados a respeito de resultados potenciais de possíveis tratamentos, assim como dos prognósticos relacionados à evolução das sequelas, conseqüentes da ST.

Diante desse contexto, o presente estudo objetivou avaliar a prevalência, o tipo e o grau do déficit auditivo em pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner, acompanhadas nos Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) e nos Ambulatórios do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (SESAB). Adicionalmente, este estudo teve como objetivos: verificar a associação da perda auditiva com a reposição de estrógeno e hormônio do crescimento; estudar a associação da perda auditiva com cariótipo; investigar a associação da perda auditiva com malformações craniofaciais; e verificar a associação da perda auditiva com a idade das pacientes com ST.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética causada pela ausência parcial ou completa de um cromossomo sexual, que afeta, aproximadamente, 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas, comprometendo 1,5 milhão de mulheres em todo o mundo (PARKER *et al.*, 2003; GRAVHOLT, 2005; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b; CORDTS *et al.*, 2011).

Ela foi descrita pela primeira vez por Henry H. Turner em 1938, que relatou uma série de casos de meninas com infantilismo sexual, *cubitus valgus* e pescoço alado (GRAVHOLT, 2004). Posteriormente, várias outras anormalidades e malformações foram diagnosticadas como associadas à ST de modo que, atualmente, o cuidado dessas pacientes requer a participação de uma equipe multidisciplinar que envolve endocrinologistas, geneticistas, cardiologistas, otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos, oftalmologistas, ortopedistas, gastroenterologistas, ortodontistas e psicólogos.

2.1 GENÉTICA

Na ST, o segundo cromossomo sexual pode ser completamente perdido (45,X), sofrer duplicação do braço longo (q), com perda concomitante do braço curto (p), para formar um isocromossomo (iXq), sofrer uma transformação para a forma em anel (rX), ou sofrer deleção do braço curto (Xp-) ou braço longo (Xq-) (DONALDSON *et al.*, 2006; DAVENPORT, 2010a).

O cariótipo 45,X corresponde a 40-60% dos casos. Outros cariótipos associados a ST (mosaicos) são: 45,X/46,XX; 45,X/46,XiXq; 45,X/46,XY; 45,X/46,XrX, entre outros (DONALDSON *et al.*, 2006).

Após a descoberta do cariótipo, a base genética da síndrome de Turner passou a ser mais bem compreendida com a descoberta do gene SHOX (*short stature homeobox*), localizado na região pseudoautossômica do cromossomo X ou cromossomo Y (GRAVHOLT, 2005; DUMANCIC *et al.*, 2010). O SHOX pertence a uma família de genes homeobox, reguladores transcricionais e controladores-chave do processo de desenvolvimento (DAVENPORT, 2010a).

O SHOX está localizado dentro da faringe e no primeiro e segundo arcos do embrião de seis semanas gestacionais em diante. Esses arcos se desenvolvem em maxila, mandíbula e

ossículos da orelha média, na orelha externa, e em músculos envolvidos em abertura da tuba auditiva, amortecimento sonoro, mastigação, língua, modulação da tensão do palato mole e mudança das expressões faciais. Portanto, haploinsuficiência da expressão SHOX em pacientes com ST provavelmente explica características tais como: baixa estatura, déficit auditivo sensorioneural, orelha proeminente, otite média crônica, apneia obstrutiva do sono, aumento da sensibilidade a ruídos, problemas de aprendizagem como sucção, sopro, comer e articular, além das alterações ortopédicas (encurtamento do quarto metacarpo, *cubitus valgus*, deformidade de Madelung, micrognatia, palato ogival) (DUMANCIC *et al.*, 2010; DAVENPORT, 2010a). Outros genes, ainda em investigação, devem contribuir para as demais manifestações dessa síndrome.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da ST pré-natal é muito maior que a pós-natal, indicando uma alta taxa de concepção de fetos com ST. Isso é ilustrado por uma elevada prevalência de cariótipos da síndrome de Turner em amostragem de vilosidades coriônicas (realizadas, em média, na 11ª semana gestacional) de 392 fetos com ST para 100.000 fetos do sexo feminino, quando comparada com uma prevalência após amniocentese (16ª semana gestacional) de 176 fetos com ST para 100.000 fetos do sexo feminino (GRAVHOLT, 2005).

2.3 QUADRO CLÍNICO

As manifestações clássicas da síndrome de Turner são: disgenesia gonadal bilateral com ovários atróficos (em fita), infantilismo sexual e uma variedade de dismorfias, como, por exemplo: unhas displásicas, linfedema (pés, pernas, pescoço), *cubitus valgus*, múltiplos nevos cutâneos, hipertelorismo mamário, tórax “em barril”, pescoço alado e micrognatia (STENBERG *et al.*, 1998; CORDTS *et al.*, 2011).

Apesar da perda completa de um cromossomo sexual, as manifestações clínicas da ST são discretas, talvez como resultado do fenômeno de inativação de um dos cromossomos X, por variabilidade fenotípica ou pela teoria do mosaicismo 46,XX oculto (DONALDSON *et al.*, 2006). A relação entre genótipo e fenótipo ainda não está elucidada.

O Quadro 1 mostra algumas anormalidades associadas à síndrome de Turner.

Quadro 1 - Anormalidades associadas à síndrome de Turner (adaptado de GRAVHOLT, 2005).

Órgão ou sistema	Anormalidades	Frequência (%)
Gonadal	Ausência de desenvolvimento puberal	85
	Infertilidade	98
	Deficiência crônica de estrógeno	95-98
	Insuficiência androgênica	-
Endocrinológico	Baixa estatura	95-100
	Intolerância à glicose	15-50
	Diabetes mellitus tipo 2	10
	Diabetes mellitus tipo 1	-
	Hipotireoidismo	15
Gastrintestinal	Elevação das enzimas hepáticas	50-80
	Doença celíaca	8
	Doença inflamatória intestinal	2-3
Oftalmológico	Epicanto	20
	Miopia	20
	Estrabismo	15
	Ptose palpebral	10
Otorrinolaringológico	Infecção da orelha média	60
	Déficit auditivo	30
	Deformidades da orelha externa	15
Boca	Micrognatia	60
	Palato ogival	35
	Alteração do desenvolvimento dentário	-
Pesçoço	Baixa implantação de cabelos	40
	Pesçoço alado	25
	Excesso de pele na região cervical	25
Tórax	Tórax “em barril”, hipertelorismo mamário	30
	Mamilos invertidos	5
Pele, unhas, cabelo	Linfedema de mãos e pés	25
	Múltiplos nevos cutâneos	25
	Hipoplasia de unhas	10
	Vitiligo	5
	Alopecia	5
Esqueleto	Atraso de idade óssea	85
	Diminuição da densidade mineral óssea	50-80
	Cubitus valgus	50
	Encurtamento do 4º metacarpo	35
	Geno valgo	35
	Luxação congênita do quadril	20
	Escoliose	10
	Deformidade de Madelung	5
Cardíaco	Válvula aórtica bicúspide	14-34
	Coarctação da aorta	7-14
	Dilatação ou aneurisma da aorta	3-42
Renal	Rins “em ferradura”	10
	Duplicação da pelve renal ou ureter	15
	Aplasia renal	3
Psicossocial	Imaturidade emocional	40
	Dificuldades escolares específicas	40

2.3.1 Principais manifestações clínicas da ST

Baixa estatura faz parte das manifestações clínicas da ST. Pacientes não-tratadas atingem uma altura final em torno de 142cm a 148cm (LYON; PREECE; GRANT, 1985). O crescimento já é deficiente na vida intrauterina e tende a desacelerar a partir dos 5 a 7 anos (DAVENPORT, *et al.*, 2002). O estirão puberal é ausente, mesmo naquelas meninas que têm desenvolvimento puberal espontâneo. A secreção do hormônio do crescimento (GH) é relatada como anormal em alguns estudos e normal em outros. No entanto, é consenso que a reposição de hormônio de crescimento (GH) é capaz de, praticamente, normalizar a altura final dessas pacientes. Por essa razão, o GH é um dos medicamentos que têm indicação formal para pacientes com ST, mesmo que tais pacientes não tenham deficiência comprovada desse hormônio (CAREL *et al.*, 1998). Por outro lado, o uso de GH em pacientes com ST pode, em tese, aumentar o risco de diabetes mellitus tipo 2, otite média e distúrbios articulares (STEPHURE *et al.*, 2005).

Insuficiência ovariana e deficiente produção de estrógenos estão presentes na maioria das pacientes com ST devido à apoptose (morte celular programada) folicular precoce. As células germinativas são normais até a 18ª semana de gestação, quando, então, começam a degenerar. Isso se reflete nos níveis elevados do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) a partir dos 2 a 5 anos, os quais chegam a valores pós-menopausais na vida adulta. Menos frequentemente, algumas pacientes, até mesmo com cariótipo 45,X, podem apresentar desenvolvimento puberal espontâneo (30%) e ciclos menstruais normais (2-5%) (PASQUINO *et al.*, 1997; HAGEN *et al.*, 2010).

Se o desenvolvimento puberal não ocorrer até a idade de 13 anos e se a avaliação hormonal confirmar a suspeita de insuficiência ovariana (hipogonadismo hipergonadotrófico), a reposição hormonal está indicada. O tratamento deve mimetizar uma puberdade normal. No Serviço de Endocrinologia Pediátrica do C-HUPES/FMB/UFBA, a reposição estrogênica é realizada com estrógenos conjugados, em doses progressivamente crescentes, até que, após 18-24 meses, ela seja substituída pelo uso de contraceptivos hormonais.

Infertilidade em pacientes 45,X é causado pela perda de oócitos nos estágios iniciais da prófase meiótica, antes da fase de paquíteno da meiose, resultando em disgenesia ovariana (CORDTS *et al.*, 2011). A infertilidade pode ser tratada mediante a doação de óvulos, após preparo do útero da paciente para a implantação e desenvolvimento do ovo (FOUDILA; SÖDERSTRÖM-ANTTILA; HOVATTA, 1999).

Até 50% das mulheres adultas com ST podem vir a desenvolver intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2. Falência da célula beta, e a não-resistência insulínica parecem constituir o mecanismo causal do diabetes tipo 2 (BAKALOV *et al.*, 2004). Mais raramente, elas podem desenvolver diabetes mellitus tipo 1.

As pacientes com ST têm diminuição da densidade mineral óssea, devido à deficiente secreção estrogênica, o que as leva a apresentar um risco aumentado de fraturas. Por isso, a reposição estrogênica a partir dos 13 anos é fundamental para a aquisição de uma massa óssea adequada (BERTELLONI *et al.*, 2000).

Hipotireoidismo primário adquirido, causado pela Doença de Hashimoto, ocorre em aproximadamente 30% das portadoras da ST (EL-MANSOURY *et al.*, 2005). Ainda não está claro o motivo por que doenças autoimunes como essa e a doença celíaca apresentam elevada prevalência na ST.

As cardiopatias, tanto congênitas como adquiridas, são as principais responsáveis pela mortalidade em pacientes com ST. De um modo geral, 25 a 50% das pacientes têm alguma forma de cardiopatia, que acomete predominantemente o coração esquerdo (DONALDSON *et al.*, 2006). As principais cardiopatias congênitas da ST são: válvula aórtica bicúspide (anomalia cardíaca mais comum), coarctação da aorta, dilatação da aorta ascendente, prolapso de válvula mitral e arco aórtico hipoplásico (GRAVHOLT, 2005).

Em relação a cardiopatias adquiridas, a hipertensão arterial afeta 30% das meninas e até 50% das mulheres com ST (NATHWANI *et al.*, 2000). Dados epidemiológicos apontam uma maior frequência de doença cardíaca isquêmica (infarto miocárdico e arteriosclerose) nessas pacientes.

Elevações das enzimas hepáticas (alanina-aspartato amino transferases [AST, ALT], fosfatase alcalina [FA], e gama-glutamil transferase [GGT]) constituem um achado frequente na ST, enquanto as bilirrubinas e o tempo de protrombina são normais. Essas alterações parecem ser causadas por distúrbios vasculares congênitos e, em alguns casos, por doença hepática gordurosa do fígado (ROULOT *et al.*, 2004).

Doença inflamatória intestinal ocorre em 2 a 3%, e doença celíaca em até 8% das pacientes com ST (GRAVHOLT, 2005).

Doenças da orelha média têm início na infância, sendo responsáveis por parcela da morbidade dessas pacientes (DONALDSON *et al.*, 2006). Otite média supurativa recorrente, otite e colesteatoma são os distúrbios mais comuns. Deficiência auditiva condutiva e sensorineural têm sido relatadas em crianças com ST a partir dos seis anos (BATCH, 2002).

O diagnóstico e o tratamento precoce (ex: miringotomia, inserção de tubos de ventilação, adenoamigdalectomia e uso de aparelhos auditivos) (STENBERG *et al.*, 2004) ajudam a minimizar as consequências dessa complicação.

2.4 DIAGNÓSTICO

Lamentavelmente, a síndrome de Turner ainda é diagnosticada tardiamente. Alguns estudos mostram as seguintes frequências de acordo com a idade ao diagnóstico: ao nascimento (15%), em crianças (21%), na adolescência (26%) e na vida adulta (38%) (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000).

O diagnóstico é confirmado pela realização do cariótipo em linfócitos de sangue periférico, que, na forma clássica, mostra ausência completa de um cromossomo sexual (45,X) com ou sem mosaicismo. Entretanto, o cariótipo pode mostrar uma frequência variável de linhagens celulares, inclusive com dois cromossomos sexuais, um dos quais (X ou Y) é estruturalmente defeituoso, produzindo uma verdadeira monossomia (GRAVHOLT, 2005). Pacientes com cariótipo 45,X/46,XY têm um risco aumentado de desenvolver gonadoblastoma ou germinoma gonadal e, por isso, os ovários devem ser removidos.

2.5 TRATAMENTO

Devido à complexidade e ao envolvimento generalizado da síndrome de Turner, o tratamento deve envolver uma equipe multidisciplinar para que sejam abordadas as variadas manifestações dessa síndrome (MORGAN, 2007).

2.6 ACOMPANHAMENTO

Um roteiro para o acompanhamento ambulatorial de pacientes com síndrome de Turner é mostrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Roteiro para o acompanhamento ambulatorial da Síndrome de Turner (Protocolo do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia).

Ao diagnóstico	Anualmente	A cada 3 a 5 anos
Cariótipo	Função tireoidiana	Ecocardiograma
Ultrassonografia pélvica	Lípides	Densitometria óssea
Ultrassonografia renal	Glicemia	Audiometria
Ecocardiograma	Ureia, creatinina	
Função tireoidiana	ALT, AST	
LH, FSH, estradiol	Perfil lipídico	
Ureia, creatinina, sumário de urina	Idade óssea	
Glicemia		
ALT, AST		
Perfil lipídico		
Anticorpos para doença celíaca		
Idade óssea		
Audiometria		
Densitometria óssea		

O conhecimento sobre a ST tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, o que tem possibilitado o diagnóstico mais precoce da doença e a identificação de suas complicações e dos consequentes tratamentos mais eficazes. No momento, a correção dos problemas cardíacos, a reposição de GH com praticamente normalização da altura final e a indução medicamentosa da puberdade e da fertilidade pela doação de oócitos já são realidade.

Menos clara, entretanto, são as causas, os fatores de risco, as apresentações clínicas, o tipo e a gravidade das manifestações otológicas e auditivas, algumas das quais constituem objeto de estudo desta dissertação de mestrado.

3 DEFICIÊNCIA AUDITIVA E A SÍNDROME DE TURNER

Anderson e colaboradores (1969) foram os primeiros a investigar a associação de problemas da audição com a síndrome de Turner (ST), mas apenas recentemente essa associação tornou-se foco de interesse crescente tanto na literatura audiológica como endocrinológica (GUNGOR *et al.*, 2000; BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004).

A perda auditiva é uma importante morbidade da ST que afeta entre 25 e 90% das pacientes com mais de 35 anos de idade, 60% das quais podem ser consideradas como um importante déficit social (OSTBERG *et al.*, 2004).

Considerando a classificação das perdas auditivas de acordo com o local de acometimento temos a perda auditiva condutiva, a sensorineural ou a mista. A perda auditiva condutiva pode ter início aos seis anos de idade, e a perda sensorineural comumente se

desenvolve a partir dos 20 anos de idade (BATCH, 2002; STENBERG *et al.*, 2004). A orelha externa, média e a interna são afetadas, e problemas auditivos e malformação de orelha se correlacionam com o cariótipo (BATCH, 2002).

3.1 CAUSAS DA DEFICIÊNCIA AUDITIVA

A deficiência auditiva pode ser congênita ou adquirida. São de origem congênita as alterações auditivas que ocorrem durante o período pré-natal, ou seja, gestacional. Entre os principais agentes patológicos associados à ocorrência da perda auditiva congênita podem ser citadas a hereditariedade e a incompatibilidade de sangue entre mãe e bebê (fator Rh), além de diversos agentes associados à saúde e ao comportamento da mãe ao longo da gravidez, como doenças infectocontagiosas como a rubéola, sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose, parotidite e herpes; hipertensão; diabetes; carências alimentares; exposição à radiação; alcoolismo; uso de drogas; e uso de abortivos (SIMÕES; GUERRA; TREVAS, 1992).

São denominadas de origem adquirida as alterações do sistema auditivo que ocorrem nos períodos perinatal e pós-natal. Mais especificamente, o perinatal se estende do nascimento ao oitavo dia após o parto, e o pós-natal estende-se ao longo do desenvolvimento infantil e na fase adulta. As etiologias associadas a perdas auditivas perinatais incluem: pré e pós-maturidade; anóxia ou hipóxia; hiperbilirrubinemia; traumas de parto (fórceps); infecções hospitalares; uso de medicamentos ototóxicos; e exposição ao ruído em incubadoras nas unidades de tratamento intensivo. As pós-natais incluem: infecções como meningite bacteriana, sarampo, caxumba; diabetes mellitus; sífilis; doenças autoimunes; otites médias e suas complicações; medicamentos ototóxicos, traumatismos crânio-encefálicos; e exposição contínua ao ruído ou traumas acústicos (SIMÕES; GUERRA; TREVAS, 1992; JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Algumas condições têm-se destacado, no âmbito biomédico, como causas potenciais da deficiência auditiva ou a ela associadas como se apresenta no quadro 3.

Quadro 3 – Causas da deficiência auditiva (SIMÕES; GUERRA; TREVAS, 1992; CARVALHO e RIBEIRO, 2002; JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Período	Causas
<p>Pré-natais - a criança adquire a surdez da mãe, no período de gestação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desordens genéticas ou hereditárias. • Relativas à consanguinidade. • Relativas ao fator Rh. • Relativas a doenças infecto-contagiosas, como a rubéola, sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose, parotidite e herpes. • Remédios ototóxicos, drogas, alcoolismo materno. • Desnutrição, subnutrição, carências alimentares. • Hipertensão, diabetes. • Exposição à radiação. • Outras.
<p>Perinatais - a criança fica surda, porque surgem problemas no parto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pré-maturidade, pós-maturidade, anóxia ou hipóxia, traumas de parto (fórceps), hiperbilirrubinemia. • Infecção hospitalar. • Uso de medicamentos ototóxicos. • Exposição ao ruído em incubadoras. • Outras.
<p>Pós-natais - a criança fica surda, porque surgem problemas após seu nascimento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meningite bacteriana. • Sarampo. • Caxumba. • Diabetes mellitus. • Doenças autoimunes. • Sífilis adquirida. • Otites médias e suas complicações. • Medicamentos ototóxicos. • Exposição contínua ao ruído ou traumas acústicos. • Traumatismos cranianos. • Outros.

Embora a deficiência auditiva de origem genética seja comumente citada junto às perdas auditivas pré-natais, Carvalho e Ribeiro (2002) apontam para o fato de que as alterações do DNA podem ser responsáveis tanto por deficiências auditivas congênitas, como, nos casos de hereditariedade ou consanguinidade, pelas adquiridas nos casos de hipersensibilidade aos antibióticos aminoglicosídeos e presbiacusia. A deficiência auditiva pode se apresentar como um sintoma único, isolado, ou associada a outras doenças como, por exemplo, diabetes e síndrome. Especificamente com relação às síndromes, a surdez já foi descrita em mais de 400 delas (BARROS, 2009).

3.2 TIPOS DE PERDA AUDITIVA

3.2.1 Perda Auditiva Condutiva (PAC)

A perda auditiva condutiva ocorre quando o som não é conduzido de forma eficiente do canal auditivo externo para o tímpano e os pequenos ossos, ou ossículos da orelha média.

A perda auditiva condutiva geralmente envolve uma redução no nível de som, ou a capacidade de ouvir sons fracos. Esse tipo de perda pode ser frequentemente corrigida cirurgicamente ou com medicamentos. Algumas condições que podem causar uma perda auditiva condutiva incluem: condições associadas com a patologia da orelha média, como fluido na orelha média de resfriados, alergias (otite média serosa), disfunção da tuba auditiva, infecção na orelha (otite média), tímpano perfurado ou tumores benignos (AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 2005).

Na perda auditiva condutiva, a via aérea encontra-se com os limiares auditivos diminuídos, e a via óssea com limiares preservados. A diferença entre os limiares de via aérea e da via óssea (*gap*) deve ser maior ou igual a 15dB, e o diagnóstico é dado quando a audiometria mostra uma diferença de condução entre a via aérea e a via óssea (VENTURA E GUEDES, 2003; DHOOGHE *et al.*, 2005).

3.2.2 Perda Auditiva Sensorineural (PASN)

A perda auditiva sensorineural ocorre quando há um dano na orelha interna (cóclea) ou nas vias nervosas da orelha interna (retrococlear) para o cérebro. A perda auditiva sensorineural não pode ser medicada ou corrigida cirurgicamente. É uma perda permanente. Essa perda não só implica uma redução do nível sonoro, ou da habilidade de ouvir sons fracos, mas também afeta a compreensão da fala, ou a habilidade de ouvir claramente. A PASN pode ser causada por doenças, danos ao nascimento, drogas que são tóxicas para o sistema auditivo e síndromes genéticas. A PASN pode ocorrer também como resultado da exposição ao ruído, vírus, trauma craniano, envelhecimento auditivo e tumores (AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 2005).

O diagnóstico da PASN é dado quando os limiares auditivos de via aérea e via óssea estão diminuídos, sem presença do diferencial aéreo e ósseo (*gap*) (VENTURA E GUEDES, 2003).

3.2.3 Perda Auditiva Mista (PAM)

Às vezes, uma perda auditiva condutiva ocorre em combinação com uma perda auditiva sensorineural. Em outras palavras, pode haver danos na orelha externa ou média e na orelha interna (cóclea) ou no nervo auditivo. Quando isso ocorre, a perda auditiva é

referida como uma perda auditiva mista (AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 2005).

O diagnóstico é dado quando há uma diminuição dos limiares auditivos de via aérea e via óssea, porém com um *gap* entre eles maior ou igual a 15dB, em pelo menos uma das frequências pesquisadas (VENTURA E GUEDES, 2003).

3.3 PRINCIPAIS ACHADOS AUDIOLÓGICOS NOS FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE TURNER

3.3.1. Perda Auditiva Condutiva

A prevalência da PAC na ST varia de 10 a 47% (DHOOGHE *et al.*, 2005). A etiologia da PAC na ST é multifatorial, sendo causada principalmente por otite média crônica ou de repetição, como resultado de malformações do sistema auricular, o que leva à disfunção da tuba auditiva e pneumatização pobre das mastoides, ou por alterações relacionadas à perda parcial ou completa de um cromossomo X (GUNGOR *et al.*, 2000; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000; BERGAMASCHI *et al.*, 2008; HSIEH *et al.*, 2009).

As malformações mais frequentes são a orientação horizontal anormal e o menor comprimento da tuba auditiva, facilitando que microorganismos da nasofaringe alcancem a orelha média (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000, MORIMOTO *et al.*, 2006). Isso faz com que as otites médias infecciosas ou não-infecciosas sejam mais comuns nas pacientes com ST do que na população em geral (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004). Disfunções da tuba auditiva e otite média afetam até 88% dos pacientes com ST. Perdas auditivas condutivas são relatadas em até 70% dos casos (PARKIN e WALKER, 2009).

3.3.1.1 Idade

A perda auditiva condutiva é mais prevalente em crianças e adolescentes do que em adultos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003). Na infância, as meninas com ST costumam ter limiares auditivos normais, os quais podem evoluir para PAC devido à otite média recorrente e (ou) otite média crônica (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000; FISH *et al.*, 2009). A frequência de infecções auditivas diminui com a idade e o

crescimento das estruturas faciais, enquanto os distúrbios de orelha média continuam ao longo da adolescência ou até mesmo na fase adulta (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004).

3.3.1.2 Colesteatoma

A incidência de colesteatoma é mais alta nas crianças com ST do que na população geral, sendo bilaterais em 90% dos casos (BERGAMASCHI *et al.*, 2008). O crescimento contínuo da massa tumoral pode levar à corrosão de partes da orelha média e de seus ossículos (martelo, bigorna e estribo), invadindo a mastoide, que é a porção pneumatizada do osso temporal do crânio, no qual a orelha está inserida. Se esse crescimento não for detido, complicações podem ocorrer, tais como: perda auditiva, labirintite, paralisia facial e, a mais séria de todas e rara, que é a invasão cerebral pelo tumor, favorecendo o aparecimento de meningites e abscessos cerebrais, uma vez que normalmente há infecção junto com o colesteatoma. Na criança, o colesteatoma é mais agressivo que no adulto devido ao seu crescimento frequentemente agravado por uma infecção sobreposta (AQUINO, Jose; CRUZ; AQUINO, Julia, 2006).

3.3.1.3 Disfunções imunológicas

Disfunções imunológicas que predisõem a infecções recorrentes na orelha não foram documentadas em pacientes com ST (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

3.3.1.4 Cariótipo

Pacientes com monossomia 45,X apresentam perda auditiva mais severa e maior ocorrência de anomalias auriculares e otite média recorrente, quando comparados a pacientes com mosaicismos e deleções estruturais (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; KING *et al.*, 2007). De fato, pacientes com ST têm três vezes mais probabilidade de ter PAC se tiverem cariótipo 45,X ou isocromossomo, do que se tiverem mosaicismos ou uma anormalidade estrutural. Isso indica que o cariótipo pode ser utilizado como um prognóstico para futuros problemas de otite média (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

Infecções da orelha média, malformações da orelha externa e PAC também estão relacionadas com o grau de supressão do braço curto (p) do cromossomo X (MORIMOTO *et al.*, 2006; KING *et al.*, 2007). A audição deteriora-se mais rapidamente com o aumento da idade em mulheres com supressão total do braço curto (p), em comparação com mulheres com supressão parcial do braço curto (p) ou mosaicismos, que, por sua vez, apresentam uma audição mais pobre do que uma amostra aleatória da população feminina. Assim, quanto menor o número de cópias do braço curto (p) dos genes tais como SHOX, maior a prevalência de problemas de otite média e malformação auricular (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

3.3.1.5 Malformações craniofaciais

Pacientes com ST têm uma maior incidência de fenda palatina. Outras dismorfias palatais incluem: um palato estreito, altamente arqueado ou ogival, ou uma combinação dessas morfologias (MAKISHIMA *et al.*, 2009). Pacientes síndrômicos, com e sem fenda palatina, frequentemente desenvolvem disfunção da tuba auditiva e doença da orelha (O'MALLEY *et al.*, 2007). Anormalidades da orelha média e do osso temporal facilitam o desenvolvimento de problemas auditivos. Especificamente, Windle-Taylor e colaboradores (1982 *apud* HALL; RICHTER; CHOO, 2009) descreveram a malformação de Mondini como uma dilatação apical no giro basal da cóclea, levando à obstrução da orelha média. Outros autores observaram anormalidades na orientação do meato acústico externo e no desenvolvimento do primeiro arco branquial. A variação fenotípica das anormalidades faciais como fissura ou palato ogival podem contribuir para a anatomia anormal da tuba auditiva e levar a maior incidência de doenças da orelha média nesses pacientes (HALL; RICHTER; CHOO, 2009).

A sintomatologia otorrinolaringológica é evidente em momentos distintos. Primeiramente, a orelha externa da paciente com ST pode apresentar diferentes anormalidades morfológicas para a fusão anômala da cruz superior e inferior da anti-hélix, perda da fossa triangular e hipertrofia da concha. Além disso, pode apresentar anomalias de posição, rotação e inclinação; em geral, é possível ver uma posição baixa, com um tamanho maior, com lóbulo da orelha pequeno, e um eixo longitudinal é orientado mais obliquamente para baixo e para frente, se comparado com o normal; o ângulo vertical é, portanto, de mais de 10°. Essas características podem estar associadas com a presença de um canal auditivo tortuoso e

restrito, que produz uma acumulação de cerume difícil de extrair. A alta prevalência de fenômenos inflamatórios da orelha média tende a evoluir para doença crônica supurativa e (ou) colesteatomatosa (SERRA *et al.*, 2003).

Pacientes com fenótipos da ST leve ou incompletamente penetrante geralmente apresentam otite média, perda auditiva, ou ambos, antes que o diagnóstico da ST seja estabelecido. Dismorfismo palatal, especialmente morfologia ogival, é um indicador de avaliação otorrinolaringológica para ST. Portanto, o pronto reconhecimento dessas manifestações da ST pode acelerar o seu diagnóstico e os cuidados médicos apropriados (MAKISHIMA *et al.*, 2009).

3.3.1.6 Hormônio do crescimento e IFG-1

A diminuição da concentração sérica do IFG-1 (fator de crescimento insulínico tipo 1) tem sido associada a uma maior ocorrência de otite média nas pacientes com ST (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

Sabe-se que pacientes com ST podem apresentar alterações do eixo GH. Concentrações de IGF-1 podem ser menores do que o normal desde a infância até a idade adulta. A ausência de qualquer efeito benéfico da administração de doses de GH, quando aplicadas em uma idade mediana (intervalo) de 11 (4-15) anos para uma duração de 5 (1-12) anos, não exclui o eixo GH como um possível contribuinte para os problemas de audição na ST (OSTBERG *et al.*, 2004). No entanto, o tratamento com GH não aumenta a ocorrência de problemas de orelha em meninas com ST (DAVENPORT *et al.* 2010b).

3.3.1.7 Densidade mineral óssea

Sabe-se que as mulheres com ST têm uma alta incidência de deficiência auditiva, o que, por sua vez, pode contribuir para um aumento do risco de fratura óssea, devido ao desequilíbrio postural associado à redução da consciência auditiva. Além da deficiência auditiva, particularmente do tipo condutiva, mulheres com ST também apresentam baixa densidade mineral óssea (DMO), o que aumenta ainda mais o risco de fraturas ósseas nessas pacientes (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

Outras explicações alternativas para um maior risco de fratura podem incluir aumento da displasia óssea da ST, afetada pelo uso de estrógeno ou hormônio de crescimento (GH) na

infância. Portanto, o aumento da densidade mineral óssea e a melhora da capacidade auditiva são fatores importantes para reduzir o risco de fraturas nessas pacientes (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

3.3.2 Perda auditiva sensorioneural

Na ST, o desenvolvimento da PASN deve-se não apenas às anomalias estruturais da cóclea, mas também a uma degeneração lenta em área específica da cóclea, que começa na infância, o que afeta, sobretudo, a sua parte basal, responsável pelas perdas auditivas sensorioneurais de médias e altas frequências (SERRA *et al.*, 2003).

A prevalência desse tipo de perda auditiva é de difícil determinação devido às diferentes formas de categorização e análise de dados do audiograma (BERGAMASCHI *et al.*, 2008; PARKIN e WALKER, 2009). Porém estudos relatam uma predisposição para PASN em 50 a 90% das mulheres com ST. Por outro lado, sabe-se que a prevalência de PASN tende a aumentar com a idade – presbiacusia (envelhecimento da audição) – um achado comum em adultos, causado pelo envelhecimento prematuro da cóclea ou sequela de otite média recorrente. A literatura indica que um declínio para as médias frequências surge entre as idades de cinco a nove anos (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

Mulheres com ST comumente desenvolvem um declínio sensorioneural para médias frequências na adolescência ou no início da idade adulta. Esse declínio é mais prevalente em mulheres com cariótipos 45,X ou 46,XiXq. Nesses cariótipos, o braço curto (p) do cromossomo X é único, ou ausente. Isso sugere que o *locus* de deficiência auditiva está situado no braço curto (p) do cromossomo X, o que é confirmado por Barrenäs; Nylén; Hanson (1999), que têm mostrado uma relação dose-resposta entre o grau de perda do braço curto (p) e o grau da perda auditiva em ST. Com o aumento da idade, desenvolve-se deficiência nas altas frequências, com apenas as frequências baixas preservadas. Nesse ponto, as medidas de reabilitação são normalmente necessárias. Não tem sido demonstrado se o declínio de alta frequência também tem uma correlação com cariótipo (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Por outro lado, Hederstierna; Hultcrantz; Rosenhall (2009b) mostraram que mulheres com ST têm um tipo de deficiência auditiva progressiva, piorando muito rápido na idade adulta, independentemente da idade inicial ou do nível de audição, do cariótipo, ou da presença ou ausência de perda auditiva de média frequência.

Em resumo, a taxa de progressão da perda auditiva em jovens e mulheres de meia idade com ST está em um nível comparável à observada em mulheres com 70 a 89 anos de idade. O declínio de alta frequência assemelha-se fortemente ao tipo mais comum de deficiência auditiva relacionada com a idade, com início nas altas frequências e, gradualmente, envolvendo regiões de média e de baixa frequência. Os baixos níveis de estrógeno em mulheres com ST podem ser uma das causas que contribuem para o declínio rapidamente progressivo da audição (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b).

3.3.2.1 Idade

Uma parcela significativa das mulheres adultas com ST desenvolve PASN de média frequência, algumas vezes mesmo antes da puberdade (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a). Segundo Hulcrantz e Sylvén (1997), as pacientes com ST têm um envelhecimento precoce da audição (presbiacusia), que se deteriora rapidamente (ANDERSON *et al.*, 1969; HULTCRANTZ; SYLVÉN; BORG, 1994; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000). Pacientes de 40 anos de idade com ST têm a mesma audição de uma mulher de 60 anos de idade sem ST, motivo pelo qual aproximadamente 27% das mulheres com ST, acima de 40 anos, usam aparelho auditivo. Já a prevalência do uso de aparelho auditivo nas pacientes com ST, com idade inferior a 35 anos, é de 5% se comparada à prevalência de 3% entre mulheres suecas sem ST, com idade acima de 60 anos (HULCRANTZ e SYLVÉN, 1997).

3.3.2.2 Cariótipo

- Monossomia e isocromossomo

Embora a PASN da ST possa ser tanto para médias quanto para altas frequências (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004), nas pacientes com monossomia 45,X ou isocromossomo 46,X,i (Xq), observa-se uma maior prevalência de PASN para altas frequências, quando comparadas a outros cariótipos (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; DHOOGHE *et al.*, 2005; FISH *et al.*, 2009). Isso sugere que a perda auditiva parece ser causada por um efeito dose

ligado ao X, porque a audição se deteriora mais rapidamente nas pacientes com monossomia completa para o braço Xp. Dessa forma, as pacientes com ST com cariótipo 45,X e 46,X,i (Xq) podem ser comparadas com aquelas com mosaïcismo, incluindo uma linhagem celular normal 46,XX (HAMELIN *et al.*, 2006).

- Supressão do Xp

Embora estudo demonstre haver uma relação entre a supressão Xp (braço curto do cromossomo X) e perda de audição, a maioria das pacientes de tais estudos apresentava monossomia 45,X, em que ambos os braços: “p” (curto) e “q” (longo) estavam faltando. Isso torna difícil a interpretação do mapa da perda auditiva para um ou ambos os braços dos cromossomos, e exige descrições mais precisas do cariótipo para apoiar essa conclusão (KING *et al.*, 2007).

- Herança do X paterno

Pacientes com ST contêm apenas um cromossomo X normal de origem paterna ou materna. Em 60-80% dos pacientes com ST, o cromossomo X paterno (X^p) é perdido e o cromossomo X materno (X^m) é mantido, sugerindo que a impressão genômica desempenha um papel importante na sobrevivência dos fetos com ST (KO *et al.*, 2010).

Pacientes que herdaram o X intacto de sua mãe apresentaram maior média de altura em resposta à reposição do hormônio do crescimento (rGH) e foram menos propensas a ter PASN do que aquelas com X paterno (HAMELIN *et al.*, 2006; KO *et al.*, 2010). Esses achados sugerem que um gene (ou genes) expresso a partir do X^m (cromossomo X materno) pode prevenir o declínio gradual da audição. Curiosamente, as pacientes com cariótipo um 46,X,i (Xq) têm a maior incidência de perda auditiva sensorioneural, talvez devido à preponderância de X^p (cromossomo X paterno) nesses indivíduos (HAMELIN *et al.*, 2006).

3.3.2.3 Estrógenos

Bergamaschi e colaboradores (2008) têm sugerido que o estrógeno influencia na função auditiva, desempenhando um efeito protetor sobre a audição. Não se sabe, no entanto, se a perda auditiva associada à deficiência de estrógeno é devida à deficiente mineralização da

cápsula coclear ou devida à falta de estimulação de receptores de estrógeno, resultando em um desenvolvimento anormal da orelha interna (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

O estudo de Ostberg e colaboradores (2004) mostrou flutuações na audição durante o ciclo menstrual, e tem sido relatada uma associação entre a perda auditiva e baixos níveis séricos de estradiol em mulheres pós-menopausa. Entretanto, o desenvolvimento da presbiacusia por causa da deficiência do estrógeno não foi adequadamente estudado. Meninas com ST, nas quais a falta de estrógeno é uma das principais características, comumente desenvolvem presbiacusia precoce (FISH *et al.*, 2009).

3.3.2.4 Hormônio do crescimento, IGF-1

O hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insuliniforme tipo 1 (IGF-I) podem regular o crescimento proliferativo do primórdio ótico durante o desenvolvimento normal, exercendo um papel importante no aprimoramento das conexões sinápticas ou da mielinização. Tal observação levou à hipótese de que a redução dos níveis séricos do IGF-I, ou a dessensibilização das suas vias de sinalização, poderia afetar o crescimento e desenvolvimento do sistema auditivo, conduzindo a uma perda auditiva sensorineural (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000).

Barrenäs; Landin-Wilhelmsen; Hanson (2000) mostraram que as alterações auditivas na ST foram relacionadas não só com genótipo, mas com concentrações séricas de IGF-1 e altura. Ademais, tanto as infecções de orelha média como a PASN foram relacionadas a níveis baixos de IGF-1. A estatura e concentrações séricas de IGF-1 mostraram correlação positiva com a função auditiva (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

3.3.2.5 Anormalidades da cóclea

A PASN resulta da perda de células ciliadas da cóclea ou de lesão neurológica. Fish e colaboradores (2009) não encontraram um padrão consistente de malformações cocleares para explicar a ocorrência precoce de perda auditiva sensorineural nas pacientes com ST.

Acredita-se que o envelhecimento prematuro da orelha interna pode ser o resultado de um defeito genético desconhecido. Investigação de possíveis anormalidades morfológicas da cóclea em pacientes com ST pode ajudar a esclarecer a patogênese da perda auditiva sensorineural nesses pacientes. Com base em evidências morfológicas até agora descritas na

literatura, acredita-se que a perda auditiva sensorineural esteja relacionada com um defeito nas células ciliadas externas (CCE) da parte inferior do meio da espiral da cóclea (FISH *et al.*, 2009).

Hultcrantz; Sylvén; Borg (1994) sugeriram que um defeito genético acarreta envelhecimento precoce da cóclea e pode explicar por que a PASN tem sido encontrada em crianças ou mulheres com ST, particularmente aquelas com cariótipos 45,X e 45,X/46,X,i(Xq), se comparadas com controles de idade semelhantes.

A ressonância magnética mostrou alterações morfológicas nos ossos parietal e occipital e em regiões do cerebelo, especialmente em indivíduos com cariótipo 45,X. A deficiência auditiva em ST provavelmente constitui um sinal indireto de danos da orelha interna e, assim, insuficiente coordenação da entrada do sistema vestibular para o sistema nervoso central, o que, por sua vez, afeta juntas e músculos reflexos, tônus muscular, propriocepção e equilíbrio corporal (EL-MANSOURY *et al.*, 2009).

3.3.3 Perda auditiva mista (PAM)

Os dados sobre a associação de ST e perda auditiva do tipo misto não é clara. Os estudos incluem uma mistura de perdas auditivas, não separando os componentes condutivos e sensorineurais, e, muitas vezes, sem qualquer outra identificação da contribuição da otite média crônica com níveis de condução óssea (PARKIN e WALKER, 2009). Hultcrantz; Sylvén; Borg (1994) relatam perda auditiva mista permanente como resultado de otite média recorrente em 12% nas mulheres adultas com ST, enquanto Hultcrantz e Sylvén (1997) relatam taxas de 7,5%.

3.4 ACOMPANHAMENTO, EVOLUÇÃO, TRATAMENTO, PROGNÓSTICO

A perda auditiva em mulheres com ST não é clinicamente evidente na maioria dos casos (GAWRON *et al.*, 2008). No estudo de King e colaboradores (2007), a perda auditiva foi detectada em cerca da metade das participantes, com os resultados que sugerem perda progressiva da audição em ritmo acelerado. A perda auditiva sensorineural prevalece nas pacientes com genótipo 45,X, indicando a necessidade de uma atenção especial a esse subgrupo de pacientes (GAWRON *et al.*, 2008).

É fundamental o acompanhamento audiológico de todas as pacientes com ST independentemente de apresentarem ou não uma história de audição normal. A única intervenção para reduzir a perda auditiva em mulheres com ST é o diagnóstico e tratamento precoce dos problemas otorrinolaringológicos, principalmente na infância (OSTBERG *et al.*, 2004). Dada a alta prevalência da ST, fonoaudiólogos e outros profissionais de saúde deveriam estar bem informados do prognóstico e dos resultados potenciais que envolvem suas pacientes, pois estar bem informado é de fundamental importância para a identificação precoce dos problemas otorrinolaringológicos e para uma consequente intervenção adequada (DHOOGHE *et al.*, 2005).

Dessa maneira, os profissionais da área de saúde devem saber diferenciar as características das PAC e das PASN na síndrome de Turner. A seguir, é apresentado um resumo das principais características das PAC e das PASN na síndrome de Turner a partir de uma compilação de vários estudos (HULTCRANTZ e SYLVÉN, 1997; BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSÉN; HANSON, 2000; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003; SERRA *et al.*, 2003; BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004; AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 2005; DHOOGHE *et al.*, 2005; HAN; CADGE; CONWAY, 2006; HAMELIN *et al.*, 2006; KING *et al.*, 2007; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a, 2009b; HSIEH *et al.*, 2009; HALL; RICHTER; CHOO, 2009; FISH *et al.*, 2009) (Quadro 4).

Quadro 4 - Características das perdas auditivas condutiva e sensorineural na ST

Características	PAC	PASN
Idade	Pacientes mais jovens	Pacientes mais velhas
Alterações da orelha média	Sim	Não
Alterações da orelha interna	Não	Sim
Malformações craniofaciais	Sim	Não
(Genótipo) Monossomia 45,X	Sim	Sim
Otites médias	Sim	Não
Diminuição do nível sérico do IGF-1	Sim	Sim
Caráter progressivo	Não	Sim
Diminuição do nível sérico de estrógenos	Não	Sim
Diminuição da densidade mineral óssea	Sim	Não
Herança do X paterno	Não	Sim
Deleção do braço curto “p” do cromossomo X	Sim	Sim
Deleção do braço longo “q” do cromossomo X	Não	Sim
Alterações do nervo vestibulococlear (nervo auditivo)	Não	Sim
Prevalência	10 a 47%	50-90%
Diagnóstico	Avaliação audiológica	Avaliação audiológica
Tratamento	Aparelho auditivo	Aparelho auditivo ou implante coclear

As pacientes devem ser informadas sobre possíveis problemas com audição e com infecções. As crianças com problemas de orelha média recorrentes devem ser tratadas e acompanhadas em intervalos regulares, para minimizar as sequelas. Pacientes com distúrbios auditivos devem ser encaminhados para o uso de aparelho auditivo, de modo a serem minimizados os efeitos da perda auditiva na vida social do indivíduo (HULTCRANTZ e SYLVÉN, 1997). Pacientes mais velhas devem ser orientadas quanto à PASN, realizando audiometria a cada cinco anos (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

Futuras investigações deverão centrar-se na identificação das variáveis audiológicas ou otológicas envolvidas na manifestação da perda auditiva e sua relação com o cariótipo subjacente (KING *et al.*, 2007).

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

- Avaliar a prevalência, o tipo e o grau do déficit auditivo em pacientes com Síndrome de Turner.

4.2 ESPECÍFICOS

- Verificar a associação da perda auditiva com a reposição de estrógeno e (ou) hormônio do crescimento.
- Estudar a associação da perda auditiva com cariótipo.
- Investigar a associação da perda auditiva com anomalias craniofaciais.
- Verificar a associação da perda auditiva com a idade.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

O desenho do estudo foi de corte transversal, de natureza quantitativa.

5.2 POPULAÇÃO

5.2.1 População de referência

Pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner acompanhadas nos Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) e nos Ambulatórios do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (SESAB).

5.2.2 Tamanho da amostra

A amostra de conveniência foi constituída por 52 pacientes atualmente atendidas nos ambulatórios supracitados.

5.2.3 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de síndrome de Turner confirmado por cariótipo com bandeamento G.
- Idade superior a sete anos. Consentimento voluntário de pais ou responsáveis legais em assinar o termo de consentimento livre e pré-esclarecido, autorizando a participação da paciente, ou firmado pela própria paciente, quando maior de idade.

5.2.4 Critérios de exclusão

- Pacientes cujos pais ou elas próprias (se adolescentes ou maiores de idade) se recusaram em participar do estudo.
- Idade inferior a sete anos.

- Obstrução do meato acústico externo (MAE).

5.3 COLETA DE DADOS

5.3.1 Questionário

Todos os indivíduos selecionados responderam a um questionário para investigar dados demográficos, clínicos e epidemiológicos (Apêndice A). O questionário foi aplicado pela principal investigadora.

5.3.2 Revisão de prontuário

As informações relativas à síndrome de Turner (data do diagnóstico, idade ao diagnóstico, cariótipo, uso de estrógeno e hormônio de crescimento, outras doenças – diabetes, hipertensão –, antropometria) foram obtidas a partir dos prontuários.

5.3.3 Avaliação audiológica

A avaliação audiológica foi constituída de audiometria tonal liminar, audiometria vocal e medidas de imitância acústica, precedida da inspeção do meato acústico externo, para a investigação de anormalidades que pudessem alterar o resultado da avaliação.

Audiometria tonal liminar: limites de audição de tom puro em decibel nível de audição (dBNA) foram determinados por meio de condução aérea e óssea. A audiometria tonal por via aérea foi realizada por meio de fones de ouvido, em cabina acústica (cabina à prova de som). A audiometria tonal por via óssea foi realizada por meio de vibrador ósseo, em cabina acústica (cabina à prova de som), quando os limiares por via aérea foram maiores que 25dBNA (adultos) ou 15dBNA (crianças). Na audiometria por via aérea, foram testadas as frequências de 250Hz a 8.000Hz. Os tipos de perda auditiva foram classificados de acordo com os critérios propostos por Munhoz e colaboradores (2000) em: perda auditiva condutiva, perda auditiva sensorineural e perda auditiva mista. Nas pacientes adultas, o grau da perda auditiva foi classificado de acordo com os critérios propostos por Lloyd e Kaplan (1978) em: leve (26-40dBNA), moderada (41-55dBNA), moderadamente severa (56-70), severa (71-90dBNA) e profunda (>90dBNA). Nas crianças, a perda auditiva foi classificada de acordo

com os critérios de Northern e Downs (1991) em: discreta (16-25dBNA), leve (26-40dBNA), moderada (41-70dBNA), severa (71-90dBNA) e profunda (>90dBNA). A perda auditiva, por esse método tem por base a média das frequências de 500, 1.000 e 2.000Hz. Esse exame foi de caráter subjetivo, isto é, a paciente informava se estava ouvindo ou não os estímulos acústicos em diversas intensidades, nas frequências de 250 a 8.000Hz (por via aérea) e de 500 a 4.000Hz (por via óssea). A via óssea só foi pesquisada em pacientes que não apresentaram audição normal. Esses exames permitiram detectar alterações auditivas correspondentes a problemas da orelha externa e (ou) média (perdas auditivas condutivas), da orelha interna, do VIII nervo e das vias auditivas (perdas sensorineurais) e quando problemas da orelha externa e (ou) média estiveram presentes simultaneamente com disfunções da orelha interna (perda mista). A intensidade leve, moderada, moderadamente severa, severa ou profunda foi caracterizada em cada orelha isoladamente.

Audiometria vocal: esse exame incluiu testes de reconhecimento de fala (discriminação vocal), limiar de reconhecimento de fala (LRF), índice de reconhecimento de fala (IRF) e limiar de detecção de voz (LDV).

Imitância acústica: esse teste foi realizado com tom de prova de 226Hz. O timpanograma utilizou a classificação de Jerger (1970) em: tipo **A**-normal (0,28 a 2,5cc), tipo **Ar**-rigidez do sistema tímpano-ossicular (<0,28cc), tipo **Ad**-hipermobilidade do sistema tímpano-ossicular (>2,5cc), tipo **B**-líquido na orelha média e tipo **C**-pressão negativa na orelha média (disfunção tubária). Observou-se a presença ou ausência de reflexos estapedianos, considerando normais os que apareceram 70 – 100 dB acima do limiar auditivo (MUNHOZ, 2000). A imitanciometria, ou impedanciometria, avaliou as condições da orelha média e da tuba auditiva na ausência de perfuração da membrana timpânica, os reflexos acústicos-estapediano ipsi e contralaterais, que, quando precoces, sugerem afecção coclear e a fadiga do reflexo estapédico, o que indica lesão retrococlear.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis, em sua maioria, foram de natureza nominal, havendo alguns casos que envolveram variáveis de natureza ordinal. Sendo assim, foram construídas tabelas de contingência uni e bidimensionais. A análise estatística dos dados dessas tabelas utilizou o teste do qui-quadrado (para avaliar diferenças entre proporções) e os testes de Cochran, Mantel e Haenszel para comparar as médias de escores dos níveis de uma variável (CMH₂).

Os testes G^2 e o qui-quadrado de Mantel e Haenszel foram utilizados quando se quis testar, respectivamente, a existência de associação e de associação linear entre as variáveis que constituem as linhas e colunas da tabela. Para avaliar os fatores de risco associados à perda auditiva, foram calculados os riscos relativos e correspondentes intervalos de confiança. Foi arbitrado o nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos aplicados ($\alpha=0,05$).

O processamento e a análise dos dados foram realizados com o auxílio do programa SAS System (SAS Institute Inc. The SAS System, release 9.2 TS2M0. Cary:NC. 2008).

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

5.5.1 Termo de consentimento livre e pré-esclarecido

As participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre o teor do estudo, inclusive a respeito dos objetivos e eventuais riscos e, apenas após a assinatura voluntária do termo de consentimento livre e pré-esclarecido, foram incluídas na pesquisa (Apêndice B).

5.5.2 Aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP)

As aprovações dos CEP da Maternidade Climério de Oliveira (UFBA) e do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia foram obtidas antes do início da operacionalização deste projeto (Anexo A e B).

5.6 VANTAGENS E LIMITAÇÕES

O desenho de estudo escolhido traz como vantagens baixo custo, rapidez, simplicidade analítica, alto potencial descritivo, além de ser útil no planejamento de saúde e na formulação de hipóteses. Apesar das limitações inerentes ao desenho do estudo, essa pesquisa gerou informações originais sobre a população com ST de nosso Estado e apontou direções para futuras pesquisas.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram entrevistadas 52 pacientes com idade de 19 ± 6 anos (7-37 anos). Desse total, 41 pacientes com idade de 18 ± 6 anos (7-37 anos) foram submetidas à avaliação audiológica. A Tabela 1 sumariza as principais características sociodemográficas das participantes do estudo.

Tabela 1. Características sociodemográficas das participantes do estudo

Características	Frequência	Porcentagem	Teste de qui-quadrado	
			($\alpha=0,05$)	Valor-p
Local de acompanhamento				
AMN	43	82,69	A	<0,0001
CEDEBA	9	17,31	B	
Local de residência				
Interior	20	38,46	A	0,0961
Salvador	32	61,54	A	
Idade				
b. 15 a 22	26	50,00	A	<0,0001
a. 7 a 14	15	28,85	A B	
c. 23 a 30	9	17,31	B	
d. > 30	2	3,85	C	
Escolaridade				
Ensino Médio	25	50,00	A	<0,0001
Ensino Fundamental	17	34,00	A	
Ensino Superior	7	14,00	B	
Escola Especial	1	2,00	C	
Renda (Salário mínimo)				
1-3 SM	45	86,54	A	<0,0001
4-6 SM	3	5,77	B	
7-12 SM	2	3,85	B	
< 1 SM	2	3,85	B	

* Legenda: (AMN): Ambulatório Magalhães Neto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia; (CEDEBA): Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia, Secretaria Estadual de Saúde.

A maioria das participantes (82,6%) era acompanhada no AMN. Em relação à variável local de residência, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas proporções de pacientes domiciliadas na capital (Salvador) ou no interior.

Com relação à idade foram observados diferenças ($p < 0,01$) entre as proporções das diversas faixas etárias, com indivíduos acima de 30 anos correspondendo à minoria da amostra estudada.

Quanto à escolaridade, foram observadas diferenças entre as proporções de pacientes de acordo com o grau de escolaridade ($p < 0,01$). A maior parte das participantes tinha o ensino

médio (50,00%), e essa proporção não diferia significativamente daquelas com o ensino fundamental (34,00%). A classe de participantes com ensino superior representava uma proporção significativamente inferior às que compunham o ensino básico (fundamental mais médio), e essas três classes apresentavam proporções significativamente superiores à dos que frequentavam escola especial

Em relação à renda, foram observadas diferenças entre as proporções das pessoas das diversas classes de renda, sendo significativamente superior a proporção de pessoas com renda entre 1 e 3 salários mínimos, categoria que conta com 45 pessoas (86,54%), ao passo que as demais contam com um número entre duas e três pessoas.

Características associadas a ST são apresentadas na tabela univariada (Tabela 2)

Tabela 2. Frequências, porcentagens e estatística qui-quadrado para teste da igualdade de proporções em grupos formados por variáveis de natureza saúde.

Fatores	Frequência	Porcentagem	Teste de qui-quadrado	
			($\alpha = 0,05$)	Valor-p
Estrógeno				
Sim	25	49,02	A	0,8886
Não	26	50,98	A	
Hormônio de crescimento (GH)				
Sim	36	70,59	A	0,0033
Não	15	29,41	B	
Malformações craniofaciais				
Sim	47	90,38	A	<0,0001
Não	5	9,62	B	
Avaliação audiológica				
Sim	41	78,85	A	<0,0001
Não	11	21,15	B	
Cariótipo				
45,X	23	45,10	A	0,4838
Mosaicismo	28	54,90	A	
Otite				
Sim	16	30,77	B	0,0055
Não	36	69,23	A	
Perda auditiva				
Sim	14	34,15	B	0,0423
Não	27	65,85	A	

Não foram observadas diferenças ($p > 0,05$) entre o número de pacientes que usaram estrógeno. A ausência de diferença fica bem evidente quando se observa que 25 pacientes

(49,02%) foram submetidas à reposição de estrógeno, ao passo que 26 pacientes (50,98%) não receberam reposição de estrógeno, proporções que realmente ficam muito próximas.

Na análise da proporção de pacientes que receberam tratamento com hormônio do crescimento (GH), observa-se que a maioria das participantes fez uso dessa terapia.

A análise das malformações craniofaciais mostra diferenças entre o número (47, 90,38%) de pacientes com malformações craniofaciais e o número dos que não as apresentam, que corresponde a 5, 9,6%. Dessas malformações, palato ogival ocorreu em 100,0%, implantação baixa das orelhas em 14,9% e deformidade da hélice em 10,6% das pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Principais malformações craniofaciais¹ observadas nas pacientes com Síndrome de Turner.

Características	n	%
Proeminência auricular	02	4,3
Deformidade da hélice	05	10,6
Implantação baixa das orelhas	07	14,9
Palato ogival	47	100,0
Micrognatia	04	8,5

Das pacientes entrevistadas, a proporção das que se submeteram à avaliação audiológica foi significativamente maior que as que não a fizeram (Figura 1).

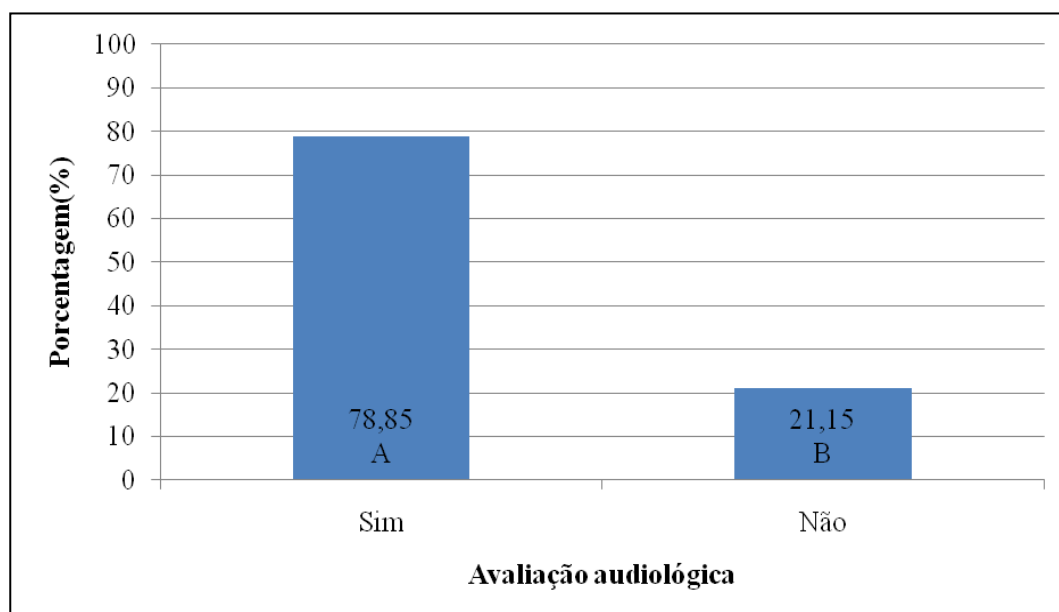


Figura 1. Distribuição das pacientes de acordo com a realização da avaliação audiológica ($p < 0,01$).

¹ Essas malformações craniofaciais foram baseadas na literatura da Síndrome de Turner.

A análise dos cariótipos mostrou diferenças na frequência dos cariótipos 45,X, observado em 23 (45,10%) pacientes, quando comparada à dos demais cariótipos detectados nas outras 28 (54,90%) pacientes. A idade média ao diagnóstico da ST foi de 12±6 anos (0 a 28 anos).

Quanto ao histórico otológico das pacientes, 21 (40,4%) tiveram otalgia na orelha direita e 25 (48,1%) na orelha esquerda; 9 (17,3%) tiveram otorreia na orelha direita e 10 (19,2%) na orelha esquerda. Não houve caso algum de colesteatoma. Quinze (28,8%) pacientes tiveram infecção na orelha direita e 12 (23,1%) na orelha esquerda (Tabela 4).

Tabela 4. Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis otológica.

Características	Sim		Não	
	n	%	n	%
Otalgia				
Orelha direita	21	40,4	31	59,6
Orelha esquerda	25	48,1	27	51,9
Otorreia				
Orelha direita	09	17,3	43	82,7
Orelha esquerda	10	19,2	42	80,8
Colesteatoma				
Orelha direita	0	0,0	52	100,0
Orelha esquerda	0	0,0	52	100,0
Infecção de orelha				
Orelha direita	15	28,8	37	71,2
Orelha esquerda	12	23,1	40	76,9

Em relação à prevalência de otite, foram observadas diferenças entre as proporções de pacientes com e sem otite. Das pacientes com otite, apenas 1 tinha PAC (Figura 2).

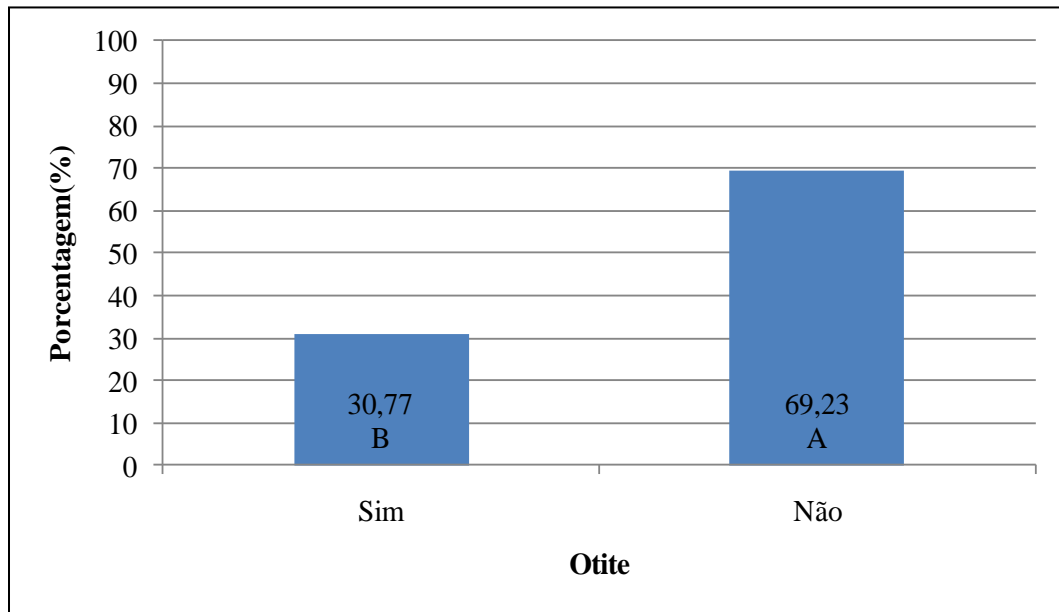


Figura 2. Distribuição dos relatos de otite ($p < 0,01$).

Zumbido foi observado em 29,4% na orelha direita e 31,4% na orelha esquerda das pacientes; o tipo do zumbido foi tonal em 80,0% na orelha direita e 75,0% na orelha esquerda, com *pitch* agudo em 80,0% na orelha direita e 75,0% na orelha esquerda (Tabela 5).

Tabela 5. Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis do zumbido.

Características	Sim		Não	
	n	%	n	%
Zumbido				
Orelha direita	15	29,4	36	70,6
Orelha esquerda	16	31,4	35	68,6
		OD		OE
	n	%	n	%
Tipo de zumbido				
Tonal	12	80,0	12	75,0
Chiado	03	20,0	04	25,0
Pitch do zumbido				
Agudo	12	80,0	12	75,0
Grave	03	20,0	04	25,0

OD = Orelha Direita; OE = Orelha Esquerda

Fatores de risco para perda auditiva foram relatados por 24 (47,06%) pacientes (Tabela 6). Dessas, asfixia, hipóxia ou anóxia perinatal foram relatadas por 11 (45,8%), hiperbilirrubinemia por 9 (37,5%), administração de drogas ototóxicas a gestantes ou no

período neonatal por 7 (29,2%) e peso ao nascimento menor que 1.500Kg por 6 (25,0%) dos casos (Tabela 7).

Tabela 6. Frequências e porcentagens em grupos formados com e sem fatores de risco para perda auditiva (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Característica avaliada	n	%
Fatores de risco para perda auditiva		
Sim	24	47,06
Não	27	52,94

Tabela 7. Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis de fatores de risco para perda auditiva (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Características	n	%
Asfixia ou hipo/anóxia perinatal	11	45,8
Índice de Apgar menor do que 4 aos 10 min	0	0,0
Infecções congênitas pré-natais (TORCHS)*	01	4,2
Hiperbilirrubinemia (exsanguíneo transfusão)	09	37,5
UTI** por mais de 48h	02	8,3
Malformação de cabeça e pescoço	02	8,3
Peso ao nascimento menor que 1.500gramas	06	25,0
Hemorragia intraventricular devido à anóxia	0	0,0
Administração de drogas ototóxicas à gestante ou no período neonatal	07	29,2
Exposição a ruído de incubadoras	04	16,7

* TORCHS: Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis. ** UTI: Unidade de Terapia Intensiva

As tabelas 8 e 9 apresentam os resultados da presença, do tipo e grau de perda auditiva nas orelhas direita e esquerda respectivamente.

Tabela 8. Perda auditiva na orelha direita (presença, tipo e grau de perda).

Características avaliadas	Frequência	Porcentagem	Teste de qui-quadrado	
			($\alpha = 0,05$)	Valor-p
Perda auditiva				0,0010
Sim	10	24,39	B	
Não	31	75,61	A	
Tipo de perda auditiva				0,4060
Isolada em 8 KHz	4	40,00	A	
Restrita entre 3 e 8 KHz	1	10,00	A	
Restrita entre 6 e 8 KHz	1	10,00	A	
Mista	3	30,00	A	
Condutiva	1	10,00	A	
Grau da perda auditiva				0,7788
Leve	1	25,00	A	
Moderado	2	50,00	A	
Moderadamente severo	1	25,00	A	

* kHz = quilo-Hetz

Tabela 9. Perda auditiva na orelha esquerda (presença, tipo e grau de perda).

Características avaliadas			Teste de qui-quadrado	
	Frequência	Porcentagem	($\alpha=0,05$)	Valor-p
Perda auditiva				0,0030
Sim	11	26,83	B	
Não	30	73,17	A	
Tipo de perda auditiva				0,9959
Isolada em 1 KHz	1	9,09	A	
Isolada em 8 KHz	2	18,18	A	
Restrita entre 2 e 6 KHz	1	9,09	A	
Restrita entre 3 e 8 KHz	1	9,09	A	
Restrita entre 6 e 8 KHz	2	18,18	A	
Mista	2	18,18	A	
Condutiva	1	9,09	A	
Sensorineural	1	9,09	A	
Grau da perda auditiva				0,3173
Leve	3	75,00	A	
Moderado	1	25,00	A	

* kHz = quilo-Hetz

A audiometria tonal revelou perda auditiva de grau leve (diminuição de 26 a 40dBNA) em 3 dos 41 casos (4 orelhas), moderada (diminuição de 41 a 55 dBNA) em 2 dos 41 casos (3 orelhas) e moderadamente severa (diminuição de 56 a 70dBNA) em 1 dos 41 casos (1 orelha). Nos 14 casos (21 orelhas) de perda auditiva, 5 casos (6 orelhas) apresentaram declínio na região de frequência alta de 8.000Hz, 3 casos (5 orelhas) foram diagnosticados como PAM, 3 casos (3 orelhas) apresentaram declínio na região de frequências altas de 6.000 a 8.000Hz, 1 caso (2 orelhas) foi diagnosticado como PAC, 1 caso (1 orelha) foi diagnosticado como PASN, 1 caso (1 orelha) apresentou declínio na região de frequência média de 1.000Hz, 1 caso (1 orelha) apresentou declínio na região de frequências média a alta de 2.000 a 6.000Hz e 1 caso (2 orelhas) apresentou declínio na região de frequências média a alta de 3.000 a 8.000Hz (Tabela 8 e 9).

Verificou-se que, em média, 26% das pacientes de 7 a 37 anos (18 ± 6 anos) tinham perda auditiva. Estudo de Morimoto e colaboradores (2006), que envolveu pacientes com ST de faixa etária semelhante, reportou 63% de perda auditiva. Assim, é possível afirmar que esse percentual de perda foi maior do que o encontrado no nosso trabalho. Uma possível explicação para tal divergência pode estar fundamentada nos aspectos étnicos e (ou) socioeconômicos das diferentes amostras estudadas, já que o estudo de Morimoto e colaboradores foi realizado em Saitama, província do Japão.

As prevalências de perda auditiva condutiva (PAC) e perda auditiva sensorineural (PASN) encontradas em nosso estudo foram, respectivamente, 10% e 9,09%. Assim, quando comparadas com as prevalências encontradas na literatura, verificou-se que o percentual de PAC está dentro da faixa de 10 a 47%, estabelecida por Dhooge e colaboradores (2005), em amostra que envolveu 41 pacientes com ST, cuja maioria tinha idade inferior a 35 anos e idade média de 24 anos. No entanto, a PASN encontrada foi diferente da dos achados de Barrenäs; Nylén; Hanson (1999). Esses autores, estudando 115 pacientes com ST com idade mínima de 4 anos e máxima de 60 anos, relataram uma predisposição para perda auditiva sensorineural de 50 a 90% das mulheres com ST. Como a faixa etária da nossa amostra foi de 7 a 37 anos e a de Barrenäs, Nylén; Hanson envolveu pacientes com ST com idades de até 60 anos, o maior percentual de PASN encontrado por eles pode ser explicado pelo fato de os pacientes estudados serem possíveis portadores de presbiacusia consequente do processo de envelhecimento natural do órgão auditivo.

A audiometria tonal das pacientes ST revelou perdas auditivas de grau leve em 3 dos 41 casos (4 orelhas), moderado em 2 dos 41 casos (3 orelhas) e moderadamente severo em 1 dos 41 casos (1 orelha). No estudo de Morimoto e colaboradores (2006), que examinaram pacientes com ST com faixa etária de 8 a 40 anos, a audiometria tonal revelou que as perdas auditivas de grau leve ocorreram em 17 dos 33 casos (29 orelhas), moderado em 3 dos 33 casos (4 orelhas) e severo em 1 dos 33 casos (1 orelha). No entanto, os resultados desse estudo não puderam ser comparados aos nossos, visto que foram utilizados diferentes critérios para a classificação do grau das perdas auditivas.

A timpanometria revelou que 33 dos 41 casos (58 orelhas) foram classificados como tipo A (orelha normal), 2 dos 41 casos (2 orelhas) foram classificados como tipo Ad (hipermobilidade do sistema tímpano-ossicular), 5 dos 41 casos (6 orelhas) foram classificados como tipo Ar (rigidez do sistema tímpano-ossicular), 4 dos 41 casos (6 orelhas) foram classificados como tipo B (líquido na orelha média) e 7 dos 41 casos (8 orelhas) foram classificados como tipo C (disfunção tubária) (Tabela 10).

Tabela 10. Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis das curvas timpanométricas.

Características	n= 40	(%)	n= 40	(%)
Timpanometria			OD	OE
Tipo A	30	75,0	28	70,0
Tipo Ad	01	2,5	01	2,5
Tipo Ar	03	7,5	03	7,5
Tipo B	03	7,5	03	7,5
Tipo C	03	7,5	05	12,5

OD = Orelha Direita; OE = Orelha Esquerda

Foi observado que 80% das pacientes com ST apresentaram reflexos acústico-estapedianos contralaterais na orelha direita, nas frequências de 500Hz e 1.000Hz; 75% apresentaram reflexos contralaterais na orelha direita, na frequência de 2.000Hz; e 45% na frequência de 4.000Hz. Os reflexos contralaterais na orelha esquerda das pacientes com ST estavam presentes em 80%, nas frequências de 500Hz e 2.000Hz, 82,5% na frequência de 1.000Hz e 42,5% na frequência de 4.000Hz (Tabela 11).

Tabela 11. Frequências e porcentagens em grupos formados por variáveis dos reflexos acústico-estapedianos.

Características	n	%	n	%
Contralateral orelha direita			Presentes	Ausentes
500 Hz	32	80,0	08	20,0
1.000 Hz	32	80,0	08	20,0
2.000 Hz	30	75,0	10	25,0
4.000 Hz	18	45,0	22	55,0
Contralateral orelha esquerda				
500 Hz	32	80,0	08	20,0
1.000 Hz	33	82,5	07	17,5
2.000 Hz	32	80,0	08	20,0
4.000 Hz	17	42,5	23	57,5

Os fatores de risco para a síndrome de Turner associados à perda auditiva são apresentados na tabela 12.

Tabela 12. Frequências e porcentagens de casos de perda auditiva para diversos fatores de risco envolvendo pacientes com ST testados, risco relativo de ocorrência da perda auditiva e estatística de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH₂) para teste de igualdade de escores médios dos níveis dos fatores de risco.

Fatores de risco à ST	Perda auditiva				Estatísticas	
	Não		Sim		Risco relativo (IC 95%)	Grupo CMH ₂
	n	%	n	%		
Hormônio de crescimento						
Não	6	54,55	5	45,45	1,65 (0,69 – 3,95)	A
Sim	21	72,41	8	27,59	1,00 (Referência)	A
Estrógeno						
Não	16	76,19	5	23,81	1,00 (Referência)	A
Sim	11	57,89	8	42,11	1,32 (0,84 – 2,07)	A
Cariótipo						
45,X	12	57,14	9	42,86	1,71 (0,49 – 1,19)	A
Mosaicismo	15	75,00	5	25,00	1,00 (Referência)	A
Malformações craniofaciais						
Não	1	20,00	4	80,00	2,88 (1,45 – 5,71)	A
Sim	26	72,22	10	27,78	1,00 (Referência)	B

A avaliação da associação entre o hormônio do crescimento e a perda auditiva, assim como a comparação dos grupos por meio da estatística CMH₂ não mostrou diferenças entre as médias de escores da perda auditiva nos dois grupos, caracterizados pela exposição, ou não, de hormônio do crescimento.

Nos dois grupos, houve uma menor proporção de casos nos quais se verifica a perda auditiva (45,45% das pessoas do grupo que não recebeu GH e 27,59% no grupo de pessoas que recebeu).

Apesar de não-significativa, a diferença entre os grupos aponta para um maior risco de perda auditiva no grupo que não recebeu GH, o que pode ser avaliado mediante o risco relativo. Essa estatística indica que o grupo que não recebeu GH tem 1,65 vezes mais chance de desenvolver perda auditiva que o grupo que recebeu. Além do risco relativo, também é apresentado o seu intervalo de confiança (95%), o qual estabelece limites que seriam obtidos em 95 de 100 possíveis amostras diferentes. Então, é possível admitir que o uso do GH seja um fator de proteção, já que esse hormônio diminui o risco do desenvolvimento da perda auditiva em pacientes com ST. Esses achados complementam os encontrados nos estudos realizados por Ostberg e colaboradores (2004) e Davenport e colaboradores (2010b), os quais afirmam que o tratamento com GH não aumenta a ocorrência de problemas auditivos em pacientes com ST (Figura 3).

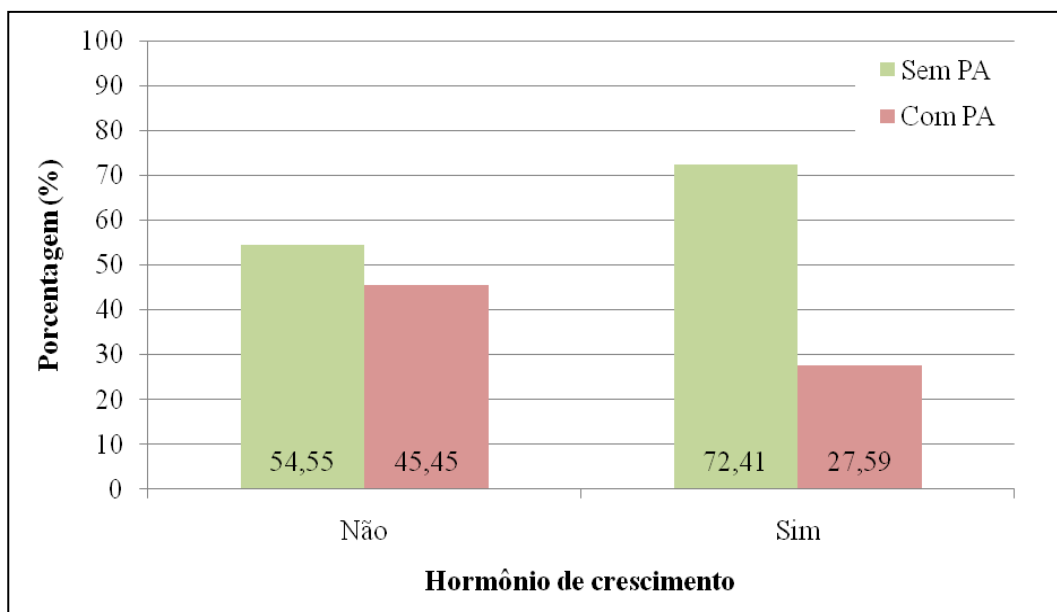


Figura 3. Distribuição da perda auditiva de acordo com a administração de hormônio do crescimento (CMH2).

Quanto ao estrógeno, o teste de CMH₂ também não mostra diferenças entre as proporções de perda auditiva dos grupos. Há um resultado diferente, todavia, em relação ao hormônio do crescimento, já que a proporção de perda auditiva, ainda que não-significativa, foi maior no grupo exposto ao estrógeno.

Em relação ao risco relativo, observa-se que a chance de desenvolvimento de perda auditiva é 1,32 vezes maior no grupo exposto ao estrógeno que no grupo não exposto, o que pode caracterizar esse hormônio como um fator de risco, já que a exposição aumenta a chance de desenvolvimento dessa perda. No entanto, os resultados encontrados por Han; Cadge; Conway (2006) e Hederstierna; Hultcrantz; Rosenhall (2009b) demonstram que os baixos níveis de estrógeno em mulheres com ST podem ser uma das causas que contribuem para o declínio progressivo da audição. Tal demonstração também é consubstanciada por Bergamaschi e colaboradores (2008), que sugerem ter o estrógeno um efeito protetor sobre a audição. O aumento da chance de desenvolver perda auditiva nas pacientes envolvidas no nosso estudo pode estar associado ao fato de que a maioria que utilizou estrógeno também relatou que esteve exposta a algum fator de risco para a perda auditiva. Esses fatores incluem o uso de drogas ototóxicas, hiperbilirrubinemia, peso ao nascer menor que 1,5 Kg, hipóxia e anóxia perinatal entre outros (Figura 4).

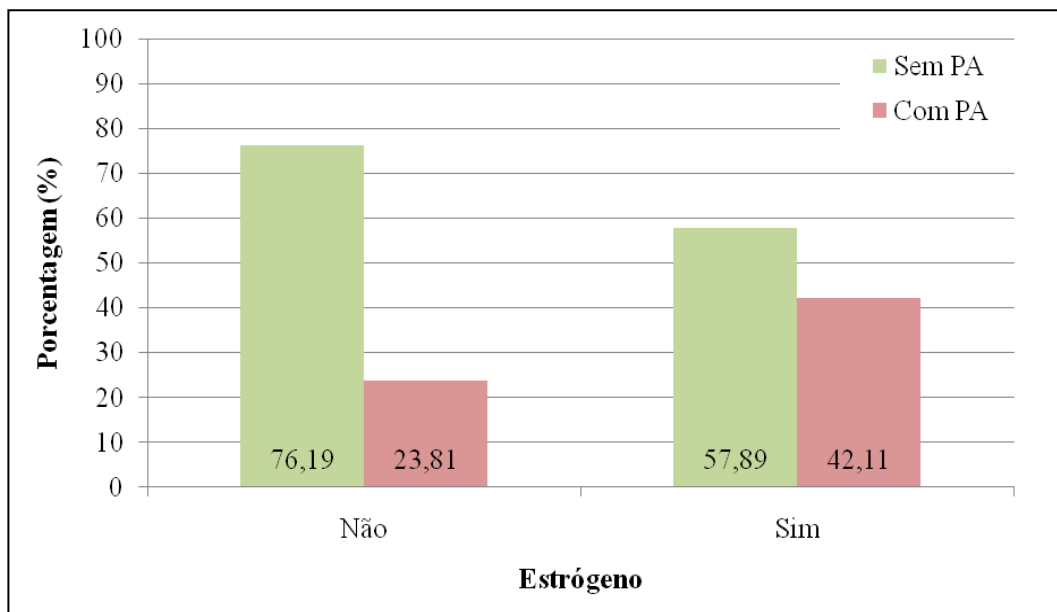


Figura 4. Distribuição da perda auditiva de acordo com a administração e exposição ao estrógeno (CMH2).

Os fatores de risco associados à perda auditiva e ao uso do estrógeno são apresentados na tabela 13.

Tabela 13. Frequências e porcentagens dos fatores de risco associados à perda auditiva e o uso do estrógeno.

Fator de risco para perda auditiva	Estrógeno			
	Não		Sim	
	n	%	n	%
Não	14	56,00	12	48,00
Sim	11	44,00	13	52,00

Em relação ao cariótipo 45,X, o teste de CMH₂ também mostra diferenças entre as proporções verdadeiras de perdas auditivas. Observa-se, todavia, que a proporção de casos nos quais se determinou a existência de perda auditiva é maior no cariótipo 45,X, que conta com 42,86% de pessoas com perda auditiva, enquanto que, no grupo de mosaicismos, houve apenas 25% de pessoas com perda auditiva. Porém não foi possível testar a associação do cariótipo com o grau da perda auditiva, em virtude da amostra reduzida. No entanto, observou-se que, das cinco pacientes em que foi possível classificar o grau da perda, quatro apresentaram cariótipo 45,X e uma, mosaicismos. Das quatro pacientes com cariótipo 45,X, uma apresentou perda auditiva de grau leve, duas de grau moderado e uma de grau moderadamente severo. A paciente com mosaicismos apresentou perda auditiva de grau leve. Esses achados são similares aos encontrados nos estudos realizados por Barrenäs; Landin-

Wilhelmsen; Hanson (2000) e King e colaboradores (2007), nos quais as pacientes com monossomia 45,X apresentam perda auditiva mais severa, quando comparadas com as pacientes com mosaicismos e deleções estruturais. Além disso, o estudo de Hamelin e colaboradores (2006) apontou uma probabilidade três vezes maior de as pacientes com cariótipo 45,X terem perda auditiva, quando comparadas com as pacientes com mosaicismos.

O risco relativo também determina 1,71 vezes mais chance de o grupo com cariótipo 45,X desenvolver perda auditiva que o outro grupo, o que caracteriza o cariótipo 45,X como um fator de risco. A figura 5 ilustra a comparação de proporções de perda auditiva de acordo com o cariótipo.

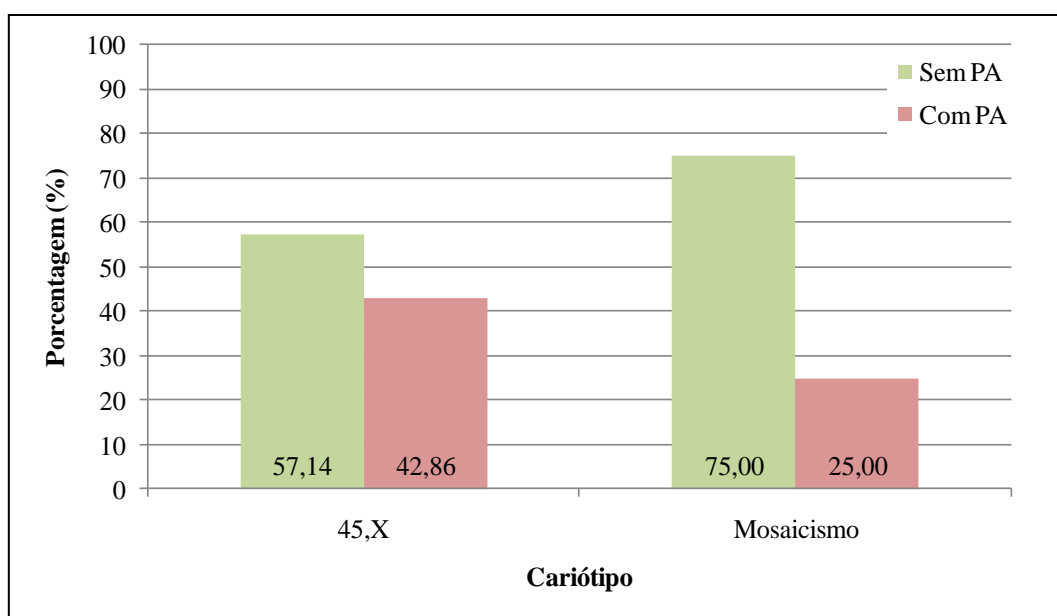


Figura 5. Distribuição da perda auditiva de acordo com o cariótipo (CMH2).

Em virtude do tamanho reduzido da amostra estudada, não foi possível analisar a associação de malformações craniofaciais com perdas auditivas condutivas e mistas. No entanto, foi possível observar que apenas uma paciente tinha perda auditiva condutiva, três tinham perda auditiva mista, e que essas quatro pacientes apresentavam malformações craniofaciais. Verificou-se que a paciente com perda auditiva condutiva também apresentava otite. Assim, apesar de a referida amostra ter envolvido um número pequeno de pacientes com perda auditiva condutiva e mista, esses achados estão de acordo com os estudos realizados por Gungor e colaboradores (2000), Beckman; Conway; Cadge (2004), Bergamaschi e colaboradores (2008), Hsieh e colaboradores (2009) e Parkin e Walker (2009). Esses autores afirmaram que a otite é a principal causa de perda auditiva condutiva nas mulheres com ST e que ela, por sua vez, é causada por malformações craniofaciais.

Contudo observa-se, por meio do teste de CMH₂, que a proporção de pessoas com malformações craniofaciais que desenvolveu a perda auditiva, de todos os tipos encontrados no estudo, foi de 27,78%, enquanto que o número de pessoas que não apresentou malformações craniofaciais e que possuíam perda auditiva foi de 80,00%. Dessa forma, esse estudo revelou que houve associação entre todos os tipos de perdas auditivas encontradas e as malformações craniofaciais.

A associação descrita acima aponta para um risco duas vezes maior de uma pessoa sem malformações craniofaciais desenvolver perda auditiva que uma pessoa com malformações. Esse risco está de acordo com o encontrado nos testes estatísticos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH₂), com intervalo de confiança de 95%, que demonstraram haver um risco duas vezes maior de pacientes sem malformações terem perdas auditivas. Esse achado contrasta com os resultados descritos na literatura, onde a perda auditiva é mais relacionada a malformações craniofaciais (Makishima *et al.*, 2009; Verver *et al.*, 2010). Embora não seja possível explicar esse achado discrepante, é possível que essas pacientes tenham se expostos a fatores de risco, não identificados, que as predisporam para perda auditiva, tais como o uso de drogas ototóxicas, estejam contribuindo para as perdas auditivas das pacientes com ST sem malformações na amostra estudada. Outra possível explicação para o nosso achado pode estar baseada na diferença entre a idade média da população do nosso estudo, que foi de 19 anos, e aquelas encontradas nas pesquisas realizadas por Parkin e Walker (2009) que estudaram pacientes com idade média de 10 anos e Bergamaschi *et al.* (2008) com média de 12 anos. (Figura 6).

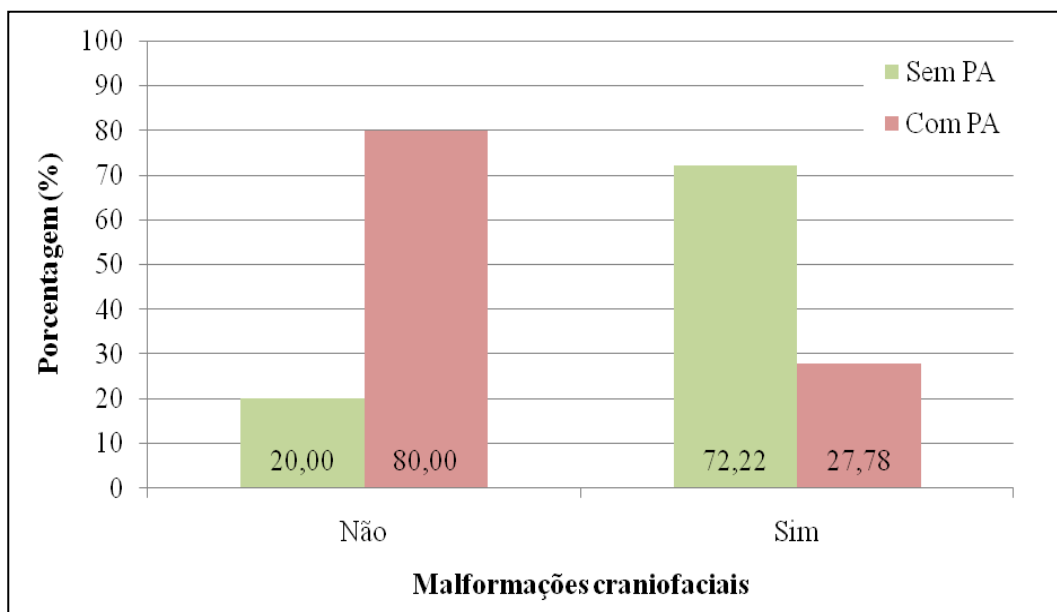


Figura 6. Distribuição da perda auditiva de acordo com a existência de malformações craniofaciais (CMH2).

A verificação de perda auditiva em função da faixa etária é apresentada na Tabela 14.

Tabela 14. Frequências, porcentagens e risco relativo de casos de perda auditiva das diversas faixas etárias e testes de qui-quadrado de razão de verossimilhança (G^2) e de Mantel e Haenszel.

Faixa etária	Perda auditiva				Estatísticas	
	Não		Sim		Teste	Valor-p
	n	%	n	%		
a. 7 a 14	12	92,31	1	7,69	G^2 : χ^2 Mantel-Haenszel :	0,0278 0,0063
b. 15 a 22	12	60,00	8	40,00		
c. 23 a 40	3	42,86	4	57,14		
d. > 30	0	0,00	1	100,0		

Observa-se a associação entre a faixa etária e a porcentagem de perda auditiva pelo teste G^2 (qui-quadrado de razão de verossimilhança). Entretanto, um teste mais específico, o qui-quadrado de Mantel e Haenszel, nos dá fortes indícios ($p < 0,01$) da existência de associação linear entre as faixas etárias e a perda auditiva. Tal evidência demonstra que o aumento da idade cursa com um aumento concomitante na proporção de pacientes com perda auditiva, que aumenta de 7,69% para 40,00% na faixa etária entre 15 e 22 anos, subindo novamente para 57,14% na faixa etária entre 23 e 40 anos e chegando a 100% no caso da faixa etária que envolve as pessoas com mais de 30 anos (Figura 7).

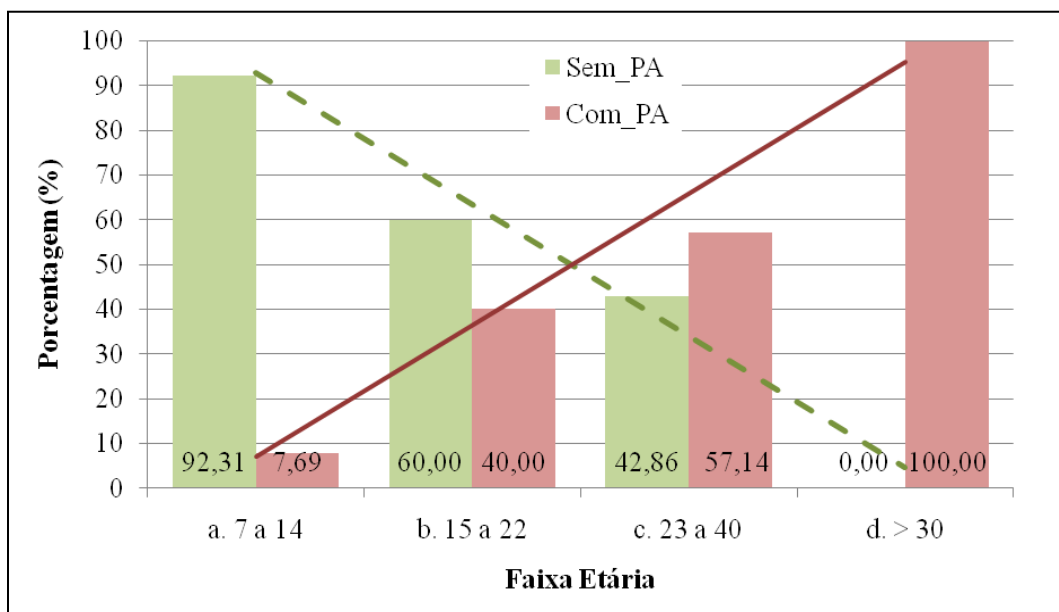


Figura 7. Distribuição da perda auditiva de acordo com a faixa etária (G^2 e $\chi^2_{\text{Mantel-Haenszel}}$).

O presente estudo mostrou que houve associação linear entre perda auditiva e as diversas faixas etárias. Tal evidência era esperada, uma vez que o aumento da idade está diretamente relacionado com o aumento de ocorrência de perda auditiva, tanto na população normal quanto em pacientes com síndrome de Turner. Essa associação também foi descrita por Hederstierna; Hulcrantz; Rosenhall (2009b), mostrando que mulheres com ST apresentam declínio progressivo da audição, a qual piora muito na idade adulta, independentemente da idade inicial, do cariótipo, ou da presença ou ausência de perda auditiva. Anderson e colaboradores (1969), Hulcrantz; Sylvén; Borg (1994), Hulcrantz e Sylvén (1997) e Barrenäs; Landin-Wilhelmsen; Hanson (2000) também apontaram envelhecimento precoce da audição (presbiacusia) e afirmaram que ela se deteriora rapidamente na ST.

7 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A audição é um dos principais meios de comunicação do indivíduo com o mundo e, por esse motivo, a detecção precoce de alterações auditivas é de extrema importância. O déficit auditivo pode ocasionar uma importante limitação social às suas portadoras, podendo levá-las a um grande risco de isolamento e depressão. Portanto, o acompanhamento audiológico de todas as pacientes com síndrome de Turner é fundamental.

Este estudo identificou uma prevalência menor de perda auditiva em pacientes de 7 a 37 anos com ST que a encontrada na literatura.

Os testes realizados indicaram que é possível que a administração do GH seja um fator de proteção, já que esse hormônio diminui o risco de desenvolvimento da perda auditiva em pacientes com ST.

Este estudo indicou que existe a possibilidade de a exposição ao estrógeno ser um fator de risco, embora uma parcela significativa da amostra estudada tenha sido exposta a outros fatores predisponentes à perda auditiva, como uso de drogas ototóxicas, hiperbilirrubinemia, baixo peso ao nascer, hipóxia e anóxia perinatal.

Este estudo demonstrou ainda que o grupo com cariótipo 45,X está submetido a um risco 1,71 vezes maior de desenvolver perda auditiva que o grupo com mosaïcismo.

Foi identificado um risco duas vezes maior de as pacientes sem malformações craniofaciais terem perdas auditivas, quando comparadas com as pacientes com malformações. É razoável admitir que, além das malformações craniofaciais e do cariótipo, existam outros elementos que estejam contribuindo para as perdas auditivas de pacientes com ST.

O presente estudo mostrou que há associação linear entre perda auditiva e as diversas faixas etárias, conforme está descrito na literatura.

Uma vez que não foi possível explicar em profundidade todos os achados encontrados neste trabalho, faz-se necessário aprofundar os estudos de modo a definir melhor a associação existente entre a perda auditiva e a síndrome de Turner. Assim, além da ampliação do leque de pesquisas sobre a perda auditiva e síndrome de Turner no Brasil, recomenda-se que estratégias de acompanhamento para as mulheres com ST incluam realização de audiometria regularmente, independentemente da idade inicial ou do cariótipo.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Health supervision for children with Turner syndrome. **Pediatrics**. Springfield v. 111, n. 3, p. 692-702, 2003.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. Type, degree, and configuration of hearing loss. Rockville, 2005.

ANDERSON, H. et al. Hearing impairment in Turner's Syndrome. **Acta oto-laryngologica. Supplementum**. Lund, v. 247, p.1-26, 1969.

AQUINO, J.E.A.P.; CRUZ FILHO, N.A.; AQUINO, J.N.P. Tratamento cirúrgico do colesteatoma em crianças e adolescentes. Análise de 200 pacientes. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia/International Archives of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 10, n. 1, p. 55-61, 2006.

BARROS, Leny Estévez Meirelles de. **Estudo de prevalência de gênero e causas da surdez nos alunos do instituto nacional de educação de surdos-INES-RJ**. 2009.72 f. **Dissertação** (Mestrado Profissionalizante em Fonoaudiologia) - Fonoaudiologia, Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro, 2009.

BATCH, J. Turner syndrome in childhood and adolescence. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. Amsterdam, v. 16, n. 3, p. 465-482, 2002.

BAKALOV, V.K. et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 89, p. 3516-20, 2004.

BARRENÄS, M.L.; NYLÉN, O.; HANSON, C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 138, n.1-2, p.163-70, 1999.

BARRENÄS, M.L.; LANDIN-WILHELMSSEN, K.; HANSON, C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 144, n. 1-2, p. 21-8, 2000.

BECKMAN, A.; CONWAY, G.S.; CADGE, B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. **International Journal of Audiology**. Hamilton, v. 43, n. 9, p. 533-44, 2004.

BERGAMASCHI, R. et al. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milan, v. 31, n. 9, p. 779-83, 2008.

BERTELLONI, S. et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 53, p. 72-6, 2000.

CAREL, J.C. et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v. 83, n. 5, p. 1462-66, 1998.

CARVALHO, M. F. P.; RIBEIRO, F. A. Q. As deficiências auditivas relacionadas às alterações do DNA mitocondrial. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 2, 2002.

CORDTS, E.B. et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Archives of gynecology and obstetrics*. München, v. 283, p. 635-43, 2011.

DAVENPORT, M.L. et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 57, n. 5-6, p. 157-64, 2002.

DAVENPORT, M.L. Approach to the Patient with Turner Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 95, p. 1487-95, 2010a.

DAVENPORT, M.L. et al. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, Basel, v. 74, n. 1, p. 23-32, 2010b.

DHOOGHE, I.J.M. et al. Otologic disease in turner syndrome. **Otology and Neurotology**. Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 145-50, 2005.

DONALDSON, M.D.C. et al. Optimizing management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. **Archives of Disease in Childhood**. London, v. 96, p. 513-20, 2006.

DUMANCIC, J. et al. Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. **Archives of oral biology**. Oxford, v. 55, p. 81-8, 2010.

EL-MANSOURY, M. et al. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of five-year follow-up. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 90, p. 2131-35, 2005.

EL-MANSOURY, M. et al. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v. 71, p. 273-278, 2009.

FISH, J.H. 3rd et al. Morphology studies of the human fetal cochlea in turner syndrome. **Ear and Hearing**, Baltimore, v. 30, n. 1, p. 143-6, 2009.

FOUDILA, T.; SÖDERSTRÖM-ANTTILA, V.; HOVATTA, O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. **Human Reproduction**. Oxford, v.14, n. 2, p. 532–535, 1999.

GAWRON, W. et al. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 72, n. 5, p. 575-9, 2008.

GRAVHOLT, C.H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. **European Journal of Endocrinology**. Oslo, v. 151, n. 6, p. 57-87, 2004.

GRAVHOLT, C.H. Clinical practice in Turner syndrome. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**. London, v. 1, n. 1, p. 41-52, 2005.

GUNGOR, N. et al. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. **European Journal of Pediatrics**. Berlin, v. 159, n. 10, p. 740-4, 2000.

HAGEN, C.P. et al. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. **Human Reproduction**. Oxford. v. 25, n. 12, p. 3134–41, 2010.

HALL, J.E.; RICHTER, G.T.; CHOO, D.I. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 73, n. 1, p. 57-65, 2009.

HAMELIN, C.E. et al. Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v. 91, n. 8, p. 3002-10, 2006.

HAN, T.S.; CADGE, B.; CONWAY, G.S. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. **Clinical Endocrinology**. London, v. 65, n. 5, p. 643-7, 2006.

HEDERSTIERNA, C.; HULTCRANTZ, M.; ROSENHALL, U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 252, p. 3-8, 2009a.

HEDERSTIERNA, C.; HULTCRANTZ, M.; ROSENHALL, U. A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. **Acta Oto-Laryngologica**. Stockholm, v. 27, p. 1-8, 2009b.

HSIEH, D.L. et al. Hearing in noise test in subjects with conductive hearing loss. **Journal of the Formosan Medical Association**. Taipei, v. 108, n. 12, p. 937-42, 2009.

HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L.; BORG, E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 76, n. 1-2, p. 127-32, 1994.

HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L. Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 103, n. 1-2, p. 69-74, 1997.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Archives of Otolaryngology**, Chicago, v. 92, n. 4, p. 311-324, 1970.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. **Pediatrics**, Springfield, v. 120, n. 4, 2007.

KING, K.A. et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. **Ear and Hearing**, Baltimore, v. 28, n. 6, p. 831-41, 2007.

KO, J.M. et al. Influence of parental origin of the X chromosome on physical phenotypes and GH responsiveness of patients with Turner syndrome. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v. 73, p. 66-71 2010.

LLOYD, L.L.; KAPLAN, H. Audiometric Interpretation: A Manual of Basic Audiometry. Baltimore, University Park Press. p.15-17, 1978.

LYON, A.J.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B. Growth curves for girls with Turner syndrome. **Archives of Disease in Childhood**. London, v. 60, n. 10, p. 932-35, 1985.

MAKISHIMA, T. et al. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 73, n. 11, p. 1564-7, 2009.

MARZELLI, M.J. et al. Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. **Neuroimage**. Orlando, v. 55, p. 439-47, 2011.

MORGAN, T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. **American Family Physician**. Kansas City, v. 76, n. 3, p. 405-10, 2007.

MORIMOTO, N. et al. Hearing loss in Turner syndrome. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 149, n. 5, p. 697-701, 2006.

MUNHOZ, M.S.L. et al. Audiometria tonal e vocal. In:_____. **Audiologia clínica**. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 49-72. (Série Otoneurológica. v. 2).

MUNHOZ, M.S.L. et al. Imitanciometria. In:_____. **Audiologia clínica**. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 85-101. (Série Otoneurológica. v. 2).

NATHWANI, N.C. et al. Blood pressure and Turner syndrome. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v. 52, p. 363-70, 2000.

NORTHERN, J.L.; DOWNS, M.P. Hearing in children. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. p. 145, 1991.

O'MALLEY, M.R. et al. Chronic ear surgery in patients with syndromes and multiple congenital malformations. **The Laryngoscope**. St. Louis, v. 117, n. 11, p. 1993-8, 2007.

OSTBERG, J.E. et al. Oestrogen deficiency and growth hormone treatment in childhood are not associated with hearing in adults with turner syndrome. **Hormone Research**. Basel, v. 62, n. 4, p. 182-6, 2004.

PARKER, K.L. et al. Screening girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 143, n. 1, p. 133-5, 2003.

PARKIN, M.; WALKER, P. Hearing loss in Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 73, n. 2, p. 243-7, 2009.

PASQUINO, A.M. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v. 82, n. 6, p. 1810-13, 1997.

ROULOT, D. et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. **Hepatology**. Bondy, v. 39, n. 1, p. 239-47, 2004.

ROUSH, J.; DAVENPORT, M.L.; CARLSON-SMITH, C. Early-onset sensorineural hearing loss in a child with Turner syndrome. **Journal of the American Academy of Audiology**. Burlington, v. 11, n. 8, p. 446-53, 2000.

SAVENDAHL, L.; DAVENPORT, M.L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 137, n. 4, p. 455-59, 2000.

SERRA, A. et al. Audiological range in Turner's syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 67, n. 8, p. 841-5, 2003.

SIMÕES, A. M.; GUERRA, M.; TREVAS, A. A surdez evitável: predominância de fatores ambientais na etiologia da surdez neurossensorial profunda. **Jornal de Pediatria**, v. 68, p. 254-257, 1992.

STENBERG, A.E. et al. Otological problems in children with Turner's syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 124, p. 85-90, 1998.

STENBERG, A.E. et al. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. **Journal of Negative Results in BioMedicine**. London, v. 3, n. 6, p. 1-5, 2004.

STEPHURE, D.K.; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v. 90, n. 6, p. 3360-66, 2005.

VENTURA, D.P.; GUEDES, A.P. de S. Avaliação auditiva – testes básicos. In:_____. Conhecimentos essenciais para entender uma avaliação auditiva básica. São José dos Campos: Pulso; 2003, p. 15-24.

VERVER, E.J.J. et al. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, p.1-8, 2010.

APÊNDICE A - Formulário para entrevista com as pacientes com síndrome de Turner

Título da Pesquisa: Avaliação auditiva em pacientes com síndrome de Turner.

IDENTIFICAÇÃO

1. Data do atendimento:...../...../.....	2. Número do Questionário:.....
3. Local do acompanhamento: 1. AMN () 2. CEDEBA () 3. Outro Local ()	
4. No. do Prontuário:.....	
5. Nome completo da participante:..... Nome do(a) responsável e grau de parentesco:.....	
6. Data de Nascimento:...../...../.....	7. Idade:.....
8. Endereço (Rua/Avenida/Praça):.....	
9. Número:..... 10. Bairro:..... 11. Cidade:.....	
12. Estado:..... 13. CEP:..... 14. Telefone: (.....).....	

ESCOLARIDADE

15. Frequenta escola: 1. Sim () 2. Se SIM, que série?	3. Não ()
16. Na escola sabem que tem Síndrome de Turner: 1.Sim () 2. Não ()	
17. Já repetiu o ano: 1. Sim () Quantas vezes:..... 2. Não ()	
18. O atraso escolar teve relação com a síndrome de Turner: 1. Sim () 2. Não ()	

SITUAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

19. Renda Familiar: 1. < 1 SM () 2. 1-3 SM () 3. 4-6 SM () 4. 7-12 SM () 5. > 12 SM ()
20. Seguro de saúde ou Convênio Médico: 1. Sim () 2. Não ()

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE TURNER

21. Data do diagnóstico:...../...../.....	22. Idade ao diagnóstico:.....
23. Cariótipo:..... (Local:.....Data:.....)	
24. Ecocardiograma: 1. Sim:.....2. Não ()	
25. USG pélvica: 1. Sim:.....2. Não ()	
26. USG abdome/AP. urinário 1. Sim:.....2. Não ()	

REPOSIÇÃO HORMONAL

27. Estrógeno (Premarim®)

1. Data do início:..... 2. Idade do início:..... 3. Idade do término:..... 4. Não usa ()

28. Hormônio do crescimento

1. Data do início:.....2. Idade do início:.....3. Idade do término:.....4. Não usa ()

29. Contraceptivo hormonal

1. Data do início:.....2. Idade do início:.....3. Idade do término:.....4. Não usa ()

30. Hormônio tireoidiano

1. Data do início:.....2. Idade do início:.....3. Idade do término:.....4. Não usa ()

ANTROPOMETRIA

31. Altura atual:.....

32. Peso atual:.....

HISTÓRIA FAMILIAR DE ALTERAÇÃO AUDITIVA

33. 1. Sim () 2. Não ()

34. Se SIM:

1. Pai () 2. Mãe () 3. Irmãos () 4. Avós () 5. Primos () 6. Tios () 7. Sobrinhos ()

35. Se SIM:

1. Congênita () 2. Adquirida () 3. Adquirida quando idosos ()

HISTÓRIA OTOLÓGICA DA PACIENTE

36. Dificuldade de conversação? 1. Sim () 2. Não ()

37. Se tiver dificuldade de conversação: 1.Sempre () 2. Em algumas situações ()

38. Em que situações têm dificuldade de conversação?

39. Perda auditiva à direita: 1.Sim (). Idade de percepção:..... 2. Não ()

40. Se sim: 1.Progressiva () 2. Flutuante () 3. Súbita () 4. Outro tipo:

41. Perda auditiva à esquerda: 1. Sim ().Idade de percepção:..... 2. Não ()

42. Se sim: 1.Progressiva () 2. Flutuante () 3. Súbita () 4. Outro tipo:

***Se sim: (História/Causa/Outros detalhes):.....**

43. Usa prótese auditiva na orelha direita? 1. Sim () 2. Não ()

44. Quanto tempo usa o aparelho auditivo?

45. Usa o aparelho auditivo com regularidade? 1. Sim () 2. Não ()

46. Qual o tipo de aparelho auditivo?

1. Retro-canal () 2. Intra-auricular () 3. Intra-canal () 4. Micro-canal () 5. Outro.....

47. Qual a tecnologia do aparelho auditivo? 1. Digital () 2. Analógico ()

48. Usa prótese auditiva na orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()

49. Quanto tempo usa o aparelho auditivo?

50. Usa o aparelho auditivo com regularidade? 1. Sim () 2. Não ()

51. Qual o tipo de aparelho auditivo?

1. Retro-canal () 2. Intra-auricular () 3. Intra-canal () 4. Micro-canal () 5. Outro.....
52. Qual a tecnologia do aparelho auditivo? 1. Digital () 2. Analógico ()
53. Otalgia à direita? 1. Sim () 2. Não ()
54. Tempo de otalgia na orelha direita? 1. Pgressa () 2. Atual ()
55. Otalgia à esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
56. Tempo de otalgia na orelha esquerda? 1. Pgressa () 2. Atual ()
57. Otorreia à direita? 1. Sim () 2. Não ()
58. Tempo de otorreia na orelha direita? 1. Pgressa () 2. Atual ()
59. Otorreia à esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
60. Tempo de otorreia na orelha esquerda? 1. Pgressa () 2. Atual ()
61. Trauma acústico de orelha direita? 1. Sim (). Qual:..... 2. Não ()
62. Trauma acústico de orelha esquerda? 1. Sim (). Qual:..... 2. Não ()
63. Cirurgia otológica à direita? 1.Sim () 2.Não ()
64. Se SIM: 1. Que cirurgia?..... 2. Quando:.....
65. Cirurgia otológica à esquerda? 1.Sim () 2.Não ()
66. Se SIM: 1. Que cirurgia?..... 2. Quando:.....
67. Tubo de ventilação em orelha direita? 1. Sim () 2. Não ()
68. Se SIM : Por que?..... Idade que colocou?.....
69. Tubo de ventilação em orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
70. Se SIM : Por que?..... Idade que colocou:.....
71. Colesteatoma em orelha direita? 1. Sim () 2. Não ().
72. Se SIM: 1. Idade do diagnóstico.....
73. Colesteatoma em orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
74. Se SIM: 1. Idade do diagnóstico:.....
75. Infecção de orelha direita? 1. Sim () 2. Não ()
76. Tempo de Infecção na orelha direita? 1. Pgressa () 2. Atual ()
77. Infecção de orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
78. Tempo de Infecção na orelha esquerda? 1. Pgressa () 2. Atual ()
79. Autofonia na orelha direita? 1. Sim () 2. Não ()
80. Autofonia na orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
81. Zumbido em orelha direita? 1. Sim () 2. Não ()
82. Se SIM: qual tipo? 1.Tonal () 2. Chiado () 3. Estalos () 4. Agudo () 5. Grave ()
6. Freqüente () 7. Esporádico () 8. Parecido com:
83. Tempo de zumbido na orelha direita? 1. Pgressa () 2. Atual ()
84. Zumbido em orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
85. Se SIM: qual tipo? 1.Tonal () 2. Chiado () 3. Estalos () 4. Agudo () 5. Grave ()
6. Freqüente () 7. Esporádico () 8. Parecido com:
86. Tempo de zumbido na orelha esquerda: 1. Pgressa () 2. Atual ()
87. Tontura? 1. Sim () 2.Não ()

- 88.** Tipo de tontura? 1. Vertigem () 2. Desequilíbrio ()
- 89.** Desconfortos a sons intensos em orelha direita? 1. Sim () 2. Não ()
- 90.** Se SIM, qual intensidade? 1. Discreta () 2. Média () 3. Intensa ()
- 91.** Desconfortos a sons intensos em orelha esquerda? 1. Sim () 2. Não ()
- 92.** Se SIM, qual intensidade? 1. Discreta () 2. Média () 3. Intensa ()
- 93.** Traumatismo craniano? 1. Sim () 2. Não ()
- 94.** Traumatismo craniano em qual região (lado)? 1. Orelha direita () 2. Orelha esquerda () 3. Cabeça ()
- 95.** Adenoidectomia? 1. Sim (). Quando:..... 2. Não ()
- 96.** Amigdalectomia? 1. Sim (). Quando:..... 2. Não ()
- 97.** Fatores de risco para perda auditiva (JCIH, 2007):
1. Asfixia ou anóxia perinatal () 2. Índice de Apgar menor que 4 aos 10 minutos ()
 3. Infecções congênicas pré-natais (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalia, herpes) ()
 4. Bilirrubina elevada ao nascimento (níveis que necessitem exsanguíneo-transfusão) ()
 5. Permanência em UTI neonatal por período maior que 48 horas ()
 6. Malformações de cabeça e pescoço () 7. Peso de nascimento menor que 1.500 gramas ()
 8. Hemorragia intraventricular em consequência de anóxia ()
 9. Administração de drogas ototóxicas à gestante ou no período neonatal ()
 10. Exposta a ruído de incubadoras ()
- 98.** História de exposição a ruídos: 1. Sim () 2. Não ()
- 99.** Se SIM:
1. Ocupação: 2. Duração:..... 3. Fonte de ruído.....4. Uso de protetor:.....
- 100.** História de exposição a produtos químicos: 1. Sim () 2. Não ()
- 101.** Meningite bacteriana () Qual etiologia:.....Qual idade:.....

DOENÇAS – SAÚDE GERAL (ATUAL E PREGRESSA)

- 102.** Hipertensão? 1. Sim () 2. Não ()
- 103.** Diabetes? 1. Sim () 2. Não ()
- 104.** Outras.....

EXAME OTOLÓGICO (INCLUINDO: OTOSCOPIA)

- 105.** Malformações craniofaciais:
1. Proeminência auricular () 2. Deformidade da hélice () 3. Implantação baixa de orelhas ()
 4. Palato ogival () 5. Micrognatia () 6. Outros (). Quais:..... 7. Não tem/não sabe ()
- 106.** Exame da orelha direita:
1. Otite média () 2. Otite externa () 3. Otite serosa () 4. Excesso de cerume ()
 5. Esclerose timpânica () 6. Perfuração timpânica () 7. ↑ Vascularização timpânica ()
 8. Enxerto timpânico () 9. Retração timpânica () 10. Calcificação timpânica ()
 11. Abaulamento timpânico () 12. Exame normal ()

107. Exame da orelha esquerda

1. Otite média () 2. Otite externa () 3. Otite serosa () 4. Excesso de cerume ()
5. Esclerose timpânica () 6. Perfuração timpânica () 7. ↑ Vascularização timpânica ()
8. Enxerto timpânico () 9. Retração timpânica () 10. Calcificação timpânica ()
11. Abaulamento timpânico () 12. Exame normal ()

AUDIOMETRIA

108. Já fez audiometria? 1. Sim () 2. Não ()

109. Se SIM: 1. AMN () 2. CEDAF () 3. Outro local:..... Data:.....

110. Resultado: 1. Tipo..... 2. Grau.....

IMITANCIOMETRIA

111. 1. Sim () 2. Não ()

112. Se SIM: 1. AMN () 2. CEDAF () 3. Outro local: Data:

113. Resultado: Timpanometria..... Reflexos.....

PEATE (POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DO TRONCO ENCEFÁLICO)

114. 1. Sim () 2. Não ()

115. Se SIM: 1. AMN () 2. Outro local:..... Data.....

116. Resultado:

EOA (EMISSIONES OTOACÚSTICAS)

117. 1. Sim () 2. Não ()

118. Se SIM: 1. AMN () 2. Outro local:..... Data.....

119. Resultado:

OUTROS EXAMES AUDIOLÓGICOS

120. 1. Sim () 2. Não ()

121. Se SIM: 1. AMN () 2. Outro local:..... Data:

122. Resultado:

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido

Pesquisa: “Avaliação auditiva em pacientes com Síndrome de Turner”.

Durante a leitura do documento abaixo fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta com o objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

Eu,....., fui procurado(a) pela Dra. Conceição Silva Oliveira, Fonoaudióloga, registrada com o número CRF^a-10327 do Conselho Regional de Fonoaudiologia da 4^a Região, sobre o projeto de pesquisa com o título acima citado. Nesse estudo, eu ou o(a) MENOR de anos, sob a minha inteira responsabilidade foi selecionado(a) como participante. Fui informado(a) que esta pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas: Hospital Universitário Professor Edgard Santos e Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia.

Este trabalho está sendo realizado porque portadoras da Síndrome de Turner podem desenvolver perda auditiva, que se não diagnosticada e tratada adequadamente pode vir a restringir ainda mais a saúde e qualidade de vida da paciente. Na Bahia, não existe nenhum estudo que tenha investigado essa complicação. Este é, portanto o objetivo da pesquisa: avaliar a prevalência, o tipo e o grau de déficit auditivo em portadoras de síndrome de Turner, pesquisar os fatores de risco a ela associados e contribuir para avançar o conhecimento e melhorar o tratamento dessas pessoas. Adicionalmente, outro benefício seria a identificação precoce da presença de possível déficit auditivo.

O projeto de pesquisa consta de três partes: revisão do prontuário da participante, preenchimento de um questionário e testes para avaliar a audição.

A revisão do prontuário será realizada pela Dra. Conceição Silva Oliveira, respeitando a confidencialidade dos dados. A entrevista, o exame audiométrico será realizado pela Dra. Conceição Silva Oliveira, no Serviço de Fonoaudiologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, em data conveniente e pré-agendada.

O questionário será aplicado por Dra. Conceição Silva Oliveira que fará perguntas sobre a minha pessoa e minha família. Essas perguntas serão: data do diagnóstico, sintomas ao diagnóstico, doenças associadas (exemplo: doenças da tireóide, diabetes e hipertensão), uso de hormônio do crescimento, uso de hormônios femininos, escolaridade, desenvolvimento

puberal, problemas associados à diminuição da audição (ex: infecções de orelha, cerume, trauma) e perguntas sobre endereço, telefone e doenças na minha família.

Os testes de audição serão de dois tipos: (1) Audiometria: a participante deverá identificar a presença de diferentes sons e também repetir algumas palavras e (2) Imitanciometria: a participante permanecerá em silêncio enquanto alguns sons são apresentados através de uma sonda (borracha macia) encostada na orelha. Esses exames serão realizados pela Dra. Conceição Silva Oliveira e não causam nenhum efeito adverso.

Os resultados da pesquisa serão publicados em revista médica, mas me foi garantida a privacidade das informações, e que em nenhum momento eu e/ou o (a) menor sob minha responsabilidade seremos identificados como participantes do estudo. Ou seja, os dados serão publicados em revista médica SEM constar meu nome, endereço, ou qualquer outra informação que possa vir a me identificar.

Fui plenamente informado (a) sobre a total liberdade que tenho para recusar a participação do (a) menor sob minha responsabilidade em qualquer etapa desse estudo sem que isso implique em hipótese alguma prejuízo ou penalidade à continuidade do seu atendimento.

Caso tenha algum questionamento sobre a pesquisa poderei procurar a Dra. Conceição Silva Oliveira, no Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, localizado no Vale do Canela, ao lado da Faculdade de Medicina, Salvador-Ba, no 4º andar, na Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, entre 8 e 12 horas da manhã, ou contatá-la através do telefone (71) 9115-2286.

Também estou ciente que caso tenha alguma dúvida ou reclamação sobre os aspectos éticos dessa pesquisa poderei procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira, localizado no Centro Pediátrico Professora Hosanah Oliveira (CPPHO), localizado na Rua Padre Feijó, Canela, Salvador-Ba, no 4º andar, telefone (71) 3203-2740.

Considero-me satisfeito (a) com as informações contidas nesse documento e com as explicações fornecidas durante a leitura de forma pausada e clara do mesmo, durante a qual tive oportunidades de fazer perguntas. Portanto, no momento, concordo que eu e o(a) menor sob minha responsabilidade participe dessa pesquisa. Irei autorizar esse documento por escrito em duas vias, uma que ficará em poder dos pesquisadores e outra comigo.

Nome do participante e/ou responsável:.....

Assinatura do participante e/ou responsável:.....

Nome e assinatura da testemunha:.....
Salvador,...../...../.....

“Como tenho dificuldade para ler o escrito acima, atesto, que o pesquisador durante a leitura pausada e clara desse documento, esclareceu todas as minhas dúvidas, e como prova da minha concordância em participar do estudo, concordei em colocar abaixo a impressão do meu dedo polegar”.

Nome do participante e/ou responsável:.....
Impressão digital do participante e/ou responsável:
Nome e assinatura da testemunha:.....
Salvador,...../...../.....

**ANEXO A – Formulário de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa –
CEP/MCO/UFBA**



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010**

Rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar.
Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax.: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepmco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 071/2009

Registro CEP. 073/09 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Título do Projeto. “Avaliação auditiva em pacientes com síndrome de turner”.

Patrocínio/Financiamento. Recursos próprios.

Pesquisadora Responsável. **Conceição Silva Oliveira**, Fonoaudióloga, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. **Pesquisadores associados:** Professor, Doutor **Crésio de Aragão Dantas Alves**, Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Doutora **Renata Lago**, Médica Assistente do Serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. **Francine Mendonça**, Endocrinologista Pediátrica do CEDEBA/SESAB/SUS. Ana Paula Corona, Fonoaudióloga, Professora Assistente da Universidade Federal da Bahia, Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. “*Curricula Vitae*” anexos.

Instituição. Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (APFMN/ C-HUPES/UFBA) e Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia/SESAB.

Área do Conhecimento. 4.00, Ciências da Saúde; 4.07, Fonoaudiologia; Nível Diagnóstico, D; Grupo III.

Objetivo Geral — Avaliar a prevalência, o tipo e o grau do déficit auditivo em pacientes com Síndrome de Turner. **Específicos** — 1) verificar a associação da perda auditiva com a reposição de estrógeno e/ou hormônio do crescimento. 2) estudar a associação da perda auditiva com cariótipo; 3) investigar a associação da perda auditiva com anomalias crânio-faciais.

Resumo. Estudo qualitativo corte transversal para avaliar uma amostra de 80 (oitenta) pacientes segundo **critérios de inclusão:** 1) ter diagnóstico de síndrome de Turner confirmado por cariótipo e 2) idade superior a sete anos, cujos pais ou responsáveis legais consentam voluntariamente em assinar o “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” (TCLPE) autorizando a sua participação, além das próprias, também, quando capazes de fazê-lo, ou que elas assinem sozinhas se maiores de idade, e **critérios de Exclusão:**

**ANEXO A – Formulário de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa –
CEP/MCO/UFBA**



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar.
Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax.: (71) 3283-8043 e-mail: cepcco@ufba.br homepage: www.cepcco.ufba.br

1) pacientes cujos pais ou ela própria (se adolescente ou maior idade) se recusem em participar do estudo; 2) idade inferior a sete anos e 3) Obstrução do meato acústico externo (MAE).

As etapas da pesquisa constituem levantamento de dados demográficos, clínicos e epidemiológicos, bem como **avaliação otológica, audiológica, audiometria tonal liminar, vocal e imitação acústica**, estas a serem realizadas por equipe multidisciplinar qualificada. Revisão em prontuários pelos médicos autorizados para obtenção de dados referentes à ST.

O Programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc, Chicago, IL), versão 17.0 será utilizado para processar os dados, e se viável a análise de regressão logística será aplicada para avaliar associação conjunta entre Perda Auditiva e análise multivariada.

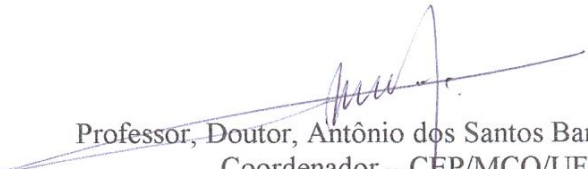
Comentários. Projeto com embasamento científico e potencial benefício à população a ser estudada, principalmente, no que se refere à qualidade de vida, pois possibilitará a obtenção de informações originais sobre a população com ST no Estado além de apontar direções para novas pesquisas.

Faz-se notado a importância para retificação do telefone e atualização do endereço deste Institucional no **TCLPE**. Fica vaga a informação referente aos pacientes do Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia (**CEDEBA**), se a pesquisa será realizada simultaneamente naquele Estabelecimento ou se haverá, apenas, encaminhamento e posterior execução no AMN/C-HUPES? Caso a resposta seja a primeira hipótese, informamos que a Pesquisadora deve se dirigir ao CEDEBA para obter anuência favorável ou não.

Protocolo aprovável. *n*

APROVADO

Salvador, 22 de Julho de 2009


Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barata
Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução, bem como as “Recomendações Adicionais” apensas, além da **impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

**ANEXO B – Formulário de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa –
CEP/CEDEBA/SESAB**



GOVERNO ESTADO DA BAHIA
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA
CENTRO DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA DA BAHIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Formulário de Aprovação do CEP

Data de aprovação: 11 de dezembro de 2009

Título: “Avaliação Auditiva em Pacientes com Síndrome de Turner”

Aprovação do CEP

O CEP avaliou e aprovou

(X) Protocolo
(X) TCLE

Membros do Comitê:

ALEXIS GUEDES
ANDERSON LIMA ROLA
CÉLIA LYRIOS
EDNA REZENDE
IRACI LÚCIA COSTA OLIVEIRA
JEANE MEIRE SALES DE MACEDO
JUDITH POUSADA
KÁTIA KRUSCHEWSKY ABRAHÃO
RAUL CHAVES
ZOLÂNDIA CONCEIÇÃO

JEANE MEIRE SALES DE MACEDO
Coordenadora do CEP

ANEXO C – Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 276214
Projeto de Pesquisa Avaliação Auditiva em Pacientes com Síndrome de Turner				
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.07 - Fonoaudiologia - Diag.			Grupo Grupo III	Nível Diagnóstico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica
Unitermos perda auditiva, síndrome de Turner, perda auditiva sensorineural, perda auditiva condutiva				
Sujeitos na Pesquisa				
Nº de Sujeitos no Centro 80	Total Brasil 80	Nº de Sujeitos Total 80	Grupos Especiais	
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO
Pesquisador Responsável				
Pesquisador Responsável CONCEIÇÃO SILVA OLIVEIRA		CPF 013.128.305-73	Identidade 0993254381	
Área de Especialização FONOAUDIOLOGIA		Maior Titulação GRADUACAO	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço RUA CATHARINA PARAGUASSU, 86, APTº 501		Bairro GRAÇA	Cidade SALVADOR - BA	
Código Postal	Telefone / 7191152286	Fax	Email conce_oliveira@yahoo.com.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.				
Data: <u>08 / 07 / 2009</u>		 Assinatura Conceição Oliveira Fonoaudióloga CRFª 19327-BA		
Instituição Onde Será Realizado				
Nome Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos		CNPJ .-/-	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Ambulatório Magalhães Neto		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Augusto Viana, s/n		Bairro Canela	Cidade Salvador - BA	
Código Postal 40110-910	Telefone 3245-9092	Fax	Email hupes@ufba.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.				
Nome: <u>Almerinda Luedy Reis</u>		 Assinatura profa. Almerinda Luedy Reis Vice-Diretora Com-HUPES-UFBA		

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 05/07/2009. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.