



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**



**MARCIA DA SILVA LOPES**

**DOENÇA DE PARKINSON E ALTERAÇÕES AUDITIVAS**

Salvador  
2016

**MARCIA DA SILVA LOPES**

**DOENÇA DE PARKINSON E ALTERAÇÕES AUDITIVAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Caline Nóbrega da Costa

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Corona

Salvador  
2016

SIBI/UFBA/Faculdade de Educação – Biblioteca Anísio Teixeira

Lopes, Marcia da Silva.

Doença de Parkinson e alterações auditivas / Marcia da Silva Lopes.  
- 2016.

149 f. : il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Caline Nóbrega da Costa.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Corona.

Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de  
Ciências da Saúde, Salvador, 2016.

1. Doença de Parkinson. 2. Presbiacusia. 3. Envelhecimento. 4.  
Perda auditiva. 5. Percepção auditiva. I. Costa, Ana Caline Nóbrega da.  
II. Corona, Ana Paula. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de  
Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD 616.833 - 23. ed.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO  
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos sete dias do mês de dezembro de dois mil e dezesseis, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública de Tese** da Doutoranda **Márcia da Silva Lopes** através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Ana Caline Nóbrega da Costa, Luciene da Cruz Fernandes, Silvia Ferrite Guimarães, Roberto Cesar Pereira do Prado e Renata Mota Mamede Carvalho**. O título da Tese apresentada foi **Doença de Parkinson e alterações auditivas**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Profa. Dra. Ana Caline Nóbrega da Costa aprovado  
Profa. Dra. Luciene da Cruz Fernandes aprovado  
Profa. Dra. Silvia Ferrite Guimarães aprovado  
Prof. Dr. Roberto César Pereira do Prado aprovado  
Profa. Dra. Renata Mota Mamede Carvalho aprovado

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, Bahia, 07 de dezembro de 2016

Profa. Dra. Ana Caline Nóbrega da Costa Ana Caline Nóbrega da Costa  
Profa. Dra. Luciene da Cruz Fernandes Luciene da Cruz Fernandes  
Profa. Dra. Silvia Ferrite Guimarães Silvia Ferrite Guimarães  
Prof. Dr. Roberto César Pereira do Prado Roberto Cesar Pereira do Prado  
Profa. Dra. Renata Mota Mamede Carvalho Renata Mota Mamede Carvalho

Aos meus pais Anna Rita e Renato Lopes e à Vó Chica e todos a quem ela representa, pois “o saber a gente aprende com os mestres e com os livros. A sabedoria, se aprende é com a vida e com os humildes” (Cora Coralina)

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar agradecendo aos professores que tive, mas em especial a um deles cujo nome não me recordo, que no início da minha formação organizou uma visita da turma da pré-escola a um asilo para idosos, na minha cidade de origem. Lembro dessa experiência tão marcante com alegria e muito afeto. Essa ocasião me despertou, desde cedo, para o carinho, o respeito e a compaixão que se deve ter com as pessoas nessa fase vida, muitas vezes negligenciadas pela juventude. E nesse mesmo caminho, agradeço aos participantes desta pesquisa, os quais doaram seu tempo e sua solidariedade, e muito me ensinaram com suas histórias, suas dores e suas conquistas compartilhadas. O que eu aprendi com eles vai muito além do que está escrito nas páginas dessa tese.

Agradeço aos meus pais, por terem me ensinado a respeitar as pessoas independentemente do número de anos vividos, das riquezas materiais acumuladas e das condições de saúde ou de doença. Mas, acima de tudo, por terem me educado de forma a valorizar a sabedoria e não o número de anos de estudo ou o número de títulos. Reconheço todo o esforço incansável em garantir a mim e meus irmãos o melhor que puderam e acreditaram como necessário.

À minha família espiritual Estrela de Aruanda e todos os Guias que me acompanham, meu muito obrigado é pouco perto da imensa gratidão que tenho por todo apoio “quando não tive pernas para me erguer e me sustentar” e também por toda a torcida com as minhas vitórias.

À minha orientadora Ana Paula Corona, agradeço por todo o aprendizado na carreira científica, por toda a dedicação a este trabalho e, mais do que tudo, por me acolher na sua vida e na sua família com todo o carinho e generosidade que se têm com aqueles que são realmente caros ao coração. Estendo esse agradecimento a Alexandre, o marido mais sortudo do mundo, que além de uma esposa maravilhosa, tem uma segunda esposa que é, e sempre será, fiel e extremamente grata por toda amizade e apoio recebido. Sem vocês essa tese teria sido muito mais difícil!

Agradeço também à minha orientadora Ana Caline Nóbrega, por mais uma vez se aventurar comigo nesta “aposta” que é o desenvolvimento de um trabalho científico. Sou também muito grata por tudo que tenho aprendido desde o mestrado.

Agradeço à minha banca de qualificação, em especial a Profa. Dra. Silvia Ferrite Guimarães, por suas sugestões extremamente pertinentes que contribuíram para o aprimoramento do trabalho.

Aos meus colegas de trabalho do departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Sergipe, pela compreensão quanto as ausências e suporte na reposição das aulas. E em especial à Kelly por toda a ajuda logística e emocional, Rodrigo, Gerlane e Janaína pelo apoio e ombro amigo sempre disponível nos momentos de ansiedade.

Às minhas queridas amigas de Salvador, Cybelle, Maria Francisca e Júlia pelo acolhimento nos seus aconchegantes lares sempre que precisei, pelos conselhos e apoio nas minhas crises existenciais, meu muito obrigada!

E por fim, agradeço a todos que não foram nominalmente citados, mas que contribuíram de alguma forma para o cumprimento desta etapa da minha vida.

## Como se morre de velhice

Cecília Meireles

Como se morre de velhice  
ou de acidente ou de doença,  
morro, Senhor, de indiferença.

Da indiferença deste mundo  
onde o que se sente e se pensa  
não tem eco, na ausência imensa.

Na ausência, areia movediça  
onde se escreve igual sentença  
para o que é vencido e o que vença.

Salva-me, Senhor, do horizonte  
sem estímulo ou recompensa  
onde o amor equivale à ofensa.

De boca amarga e de alma triste  
sinto a minha própria presença  
num céu de loucura suspensa.

(Já não se morre de velhice  
nem de acidente nem de doença,  
mas, Senhor, só de indiferença.)

LOPES, Marcia da Silva. **Doença de Parkinson e alterações auditivas**. 145 f. il 2016. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, 2016.

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) está fortemente associada ao envelhecimento e, apesar de sua descrição clássica envolver a manifestação de sinais motores, atualmente é reconhecida como uma enfermidade de espectro mais amplo e difuso, que pode contemplar também a disfunção do sistema auditivo. **Objetivos:** Estimar a frequência e descrever as alterações auditivas em indivíduos com DP, bem como verificar sua associação com a doença. **Método:** Foram realizados exames audiológicos em sujeitos com e sem DP (Grupo DP e Não DP) e estimada a frequência de alterações auditivas periféricas e do processamento auditivo (central). Os grupos foram comparados quanto à frequência de alterações auditivas, considerando sexo, faixa etária (maior ou menor que 65 anos), idade no início da DP (inferior ou superior a 55 anos) e estadiamento da doença inicial ou avançado (H&Y < III ou ≥ III). Além disso, estimou-se a correlação entre os resultados dos exames audiológicos e condições clínicas da DP. **Resultado:** Participaram 50 indivíduos no grupo DP e 46 no grupo Não DP. No grupo DP, 82% dos sujeitos apresentou perda auditiva sensorioneural, com piores limiares em frequências altas e alterações cocleares confirmadas em 53,5%. Em 20,5% dos indivíduos verificou-se ausência do efeito de supressão/redução das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção (EOAE-PD) e processamento auditivo temporal alterado em 78%. O grupo DP apresentou maior frequência de alterações e resultados piores que o grupo Não DP no teste *Duration Pattern Sequence* (DPS), especialmente nos sujeitos do sexo masculino, na faixa etária inferior a 65 anos, com início da doença antes de 55 anos e em estágios motores iniciais. Da mesma forma, o Recrutamento Objetivo de Metz foi mais frequente no grupo DP. Houve diferença entre os grupos também no teste *Gaps In Noise* (GIN), quando analisados os sujeitos com menos de 65 anos no estágio avançado da DP (H&Y ≥ III), e na audiometria tonal nos sujeitos com mais de 65 anos e idade de manifestação da doença após 55 anos. Além disso, observou-se no grupo DP uma correlação positiva moderada entre a dose de levodopa diária e a magnitude da redução das EOAE-PD. **Conclusão:** As alterações auditivas são frequentes na DP, tanto em nível periférico quanto central. Os indivíduos com DP apresentam maior prejuízo nas habilidades de ordenação temporal e resolução temporal, a depender do sexo, idade, faixa etária, idade de início da manifestação da doença e estágio motor. Na DP o melhor controle eferente da micromecânica coclear tem certa influência da dose diária de levodopa.

**Palavras-chave:** Perda auditiva. Doença de Parkinson. Envelhecimento. Percepção auditiva.

LOPES, Marcia da Silva. **Parkinson's disease and hearing disorders**. 145 f. il 2016. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, 2016.

## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is strongly associated with aging, and although its classic description involves the manifestation of motor signals, it is nowadays recognized as a disease of broader and diffuse spectrum, which may also include the hearing loss. **Objectives:** To estimate the frequency and to describe the hearing changes in individuals with PD, as well as to verify its association with the disease. **Method:** Audiological tests were performed on subjects with and without PD (Group PD and Non-PD) and estimated the frequency of peripheral hearing disorders and those of the auditory processing (central). Groups were compared as to the frequency of hearing dysfunction, considering gender, age group (age below or above 65 years), age at PD onset (lower or higher than 55 years) and staging of the initial or advanced disease (H & Y <III or  $\geq$  III). In addition, the correlation between clinical PD conditions and audiological tests was estimated. **Results:** 50 subjects in the PD group and 46 in the Non-PD group participated. In the PD group, 82% of the subjects presented sensorineural hearing loss, with higher thresholds in high frequencies and cochlear alterations in 53.5%. In 20.5% of the subjects, there was no suppression/reduction effect of Distortion Product Evoked Otoacoustic Emissions (DPOAEs) and altered temporal auditory processing in 78%. PD group presented a higher frequency and severity of changes than the Non-PD group in the Duration Pattern Sequence (DPS) test, especially for male subjects, in the age group below 65 years, with PD onset before 55 years and in initial motor stages. The Metz Target Recruitment identification was more frequent in the PD group. There was also a difference between the groups in the Gaps In Noise (GIN) test, when subjects under 65 years old were in an advanced stage of PD (H & Y  $\geq$  III), and in tonal audiometry for subjects over 65 years of age and at the age of disease manifestation after 55 years. In addition, there is a moderate positive correlation between daily levodopa dose and the magnitude of DPOAE-PD reduction in PD subjects. **Conclusion:** Auditory alterations are frequent in PD, both at the peripheral and central levels. PD increases the impairment in temporal ordering abilities and temporal resolution, depending on gender, age, age group, age at onset of disease manifestation, and motor stage. In PD there is better efferent control of cochlear micromechanics and this control can be influenced by the daily levodopa dose.

**KEYWORDS:** Hearing Loss. Parkinson's disease. Aging. Auditory perception.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATL	Audiometria Tonal Liminar
ATP	Adenosina Trifosfato
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença de Parkinson
DPS	<i>Duration Pattern Sequence</i>
EOA-PD	Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto e Distorção
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GIN	<i>Gaps In Noise</i>
H&Y	Hoehn and Yahr
HSF-1	<i>Heat shock factor protein 1</i>
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgar Santos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF- 1	<i>Insulin Growth Factor 1</i>
IRF	Índice de Reconhecimento de Fala
LRF	Limiar de Recepção de Fala
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAEC	Reflexo Acústico Estapediano Contralateral
TDD	Teste Dicótico de Dígitos
UPDRS	<i>Unified Parkinson`s Disease Rating Scale</i>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Classificação dos graus de perda auditiva.....	60
Quadro 2	Categorização do grau da perda auditiva a partir da média de 6 e 8 kHz.....	61
Figura 1	Distribuição da idade dos sujeitos dos grupos Não DP e DP..	66
Figura 2	Classificação dos audiogramas quanto à presença de perda auditiva, nos grupos Não DP e DP.....	68
Figura 3	Representação dos limiares audiométricos identificados nos grupos Não DP e DP .....	70
Figura 4	Representação dos valores da relação sinal/ruído das EOA-PD por frequência.....	72
Figura 5	Classificação dos audiogramas segundo o número de limiares alterados, de acordo com o sexo e grupos Não DP e DP.....	74
Figura 6	Classificação dos audiogramas quanto à presença de perda auditiva, de acordo com a faixa etária e grupos Não DP e DP	78
Figura 7	Representação das medidas da relação sinal/ruído das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção observadas nos grupos Não DP e DP, de acordo com a faixa etária.....	82
Figura 8	Distribuição da classificação dos audiogramas nos grupos Não DP e DP, de acordo com a idade de início da manifestação da DP (Início DP < 55 anos e Início DP ≥ 55 anos), segundo a faixa etária.....	83
Figura 9	Representação dos valores da relação sinal/ruído das EOA-PD em cada frequência, de acordo com a faixa etária e idade de manifestação da DP.....	88
Figura 10	Representação dos valores da magnitude da redução das EOA-PD por frequência pesquisada, de acordo com a faixa etária e idade de manifestação da DP.....	89
Figura 11	Classificação dos audiogramas quanto à presença de perda auditiva, de acordo com a faixa etária e estadiamento da DP.....	90
Figura 12	Representação dos valores da relação sinal/ruído das EOA-PD em cada frequência, de acordo com a faixa etária e estadiamento da DP.....	96

## LISTA DE SÍMBOLOS

dB	deciBel
dBNA	deciBel Nível de Audição
dBNS	decibel Nível de Sensação
Hz	Hertz
kHz	quiloHertz
ms	Milissegundos
rho	Correlação de Spearman
mmHg	milímetros de mercúrio
mg/dl	miligrama por decilitro
mg/dia	miligrama por dia

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características biológicas, educacionais e clínicas dos participantes, de acordo com o grupo Não DP e DP.....	66
Tabela 2	Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos, de acordo com os grupos Não DP e DP.....	69
Tabela 3	Frequência das alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP e DP.....	70
Tabela 4	Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas nos grupos Não DP e DP P.....	71
Tabela 5	Resultados dos testes de correlação entre os resultados das avaliações audiológicas e variáveis clínicas da DP.....	73
Tabela 6	Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos, de acordo com o sexo e grupos Não DP e DP.....	75
Tabela 7	Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP e DP, de acordo com o sexo.....	76
Tabela 8	Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas de acordo com o sexo.....	76
Tabela 9	Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos entre os grupos Não DP e DP, de acordo com as faixas etárias.....	79
Tabela 10	Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP e DP, de acordo com as faixas etárias.....	80
Tabela 11	Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas de acordo com as faixas etárias.....	81
Tabela 12	Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos segundo a idade cronológica atual e a de início da manifestação clínica da DP.....	84
Tabela 13	Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP, início DP <55 anos e início DP ≥ 55 anos, de acordo a idade cronológica atual.....	86
Tabela 14	Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas dos grupos Não DP, início DP <55 anos e início DP ≥ 55 anos, de acordo com a idade cronológica atual.....	87
Tabela 15	Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos segundo a idade cronológica atual e o estadiamento da DP ...	91
Tabela 16	Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP, DP em estágio inicial e DP em estágio avançado, de acordo a idade cronológica atual.....	92
Tabela 17	Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas dos grupos Não DP, DP em estágio inicial e DP em estágio avançado, de acordo com as faixas etárias da idade atual dos indivíduos.....	94

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
2	<b>PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO</b> .....	20
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	22
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	24
5	<b>HIPÓTESES</b> .....	26
6	<b>QUADRO TEÓRICO</b> .....	28
6.1	ENVELHECIMENTO.....	29
6.2	DOENÇA DE PARKINSON.....	32
6.2.1	<b>Fase pré-motora da doença de Parkinson</b> .....	35
6.2.2	<b>Fatores de risco associados à doença de Parkinson</b> .....	35
6.2.3	<b>Tratamento para a DP</b> .....	37
6.3	PRESBIACUSIA.....	39
6.3.1	<b>Fatores de risco associados à presbiacusia</b> .....	40
6.3.2	<b>Fisiopatologia da presbiacusia</b> .....	40
6.3.3	<b>Alterações comportamentais da função auditiva na presbiacusia</b> ...	42
6.3.4	<b>Prevenção e reabilitação da presbiacusia</b> .....	44
7	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	46
8	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	51
8.1	DESENHO DO ESTUDO .....	52
8.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	52
8.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	52
8.4	PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS.....	53
8.5	INTERPRETAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS.....	59
8.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	61
9	<b>RESULTADOS</b> .....	64
9.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ACHADOS AUDIOLÓGICOS NOS GRUPOS NÃO DP E DP.....	67
9.1.1	<b>Frequência de alterações auditivas</b> .....	67
9.1.2	<b>Descrição dos resultados dos exames auditivos</b> .....	70
9.2	ASSOCIAÇÃO ENTRE DP E ALTERAÇÕES AUDITIVAS.....	72
9.2.1	<b>Correlação entre os resultados das avaliações auditivas e parâmetros clínicos da DP</b> .....	72
9.2.2	<b>Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com o sexo</b> .....	74
9.2.3	<b>Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com a idade</b> .....	78

9.2.4	<b>Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com a idade de início da manifestação dos sinais e sintomas da DP</b> .....	82
9.2.5	<b>Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com o quadro motor da DP</b> .....	89
<b>10</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	97
10.1	<b>FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES E CARACTERÍSTICAS AUDITIVAS DOS SUJEITOS COM DP</b> .....	98
10.1.1	<b>Alterações auditivas periféricas na DP</b> .....	98
10.1.2	<b>Comprometimentos auditivos centrais</b> .....	100
10.1.3	<b>Quadro audiológico da DP e Presbiacusia</b> .....	103
10.1.4	<b>Padrões normativos para identificação de alterações em idosos</b> .....	104
10.2	<b>ASSOCIAÇÃO ENTRE DP E A PERDA AUDITIVA</b> .....	105
10.2.1	<b>O processamento auditivo temporal na DP</b> .....	106
10.2.2	<b>A ordenação temporal na DP e a relação com o sexo, idade e condições clínicas da doença</b> .....	107
10.2.3	<b>Existe efeito da reposição dopaminérgica na fisiologia do sistema auditivo na DP?</b> .....	109
10.2.4	<b>A perda auditiva compõe o rol de manifestações não motoras na DP?</b> .....	111
10.3	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	112
<b>11</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	115
11.1	<b>PERSPECTIVAS DE ESTUDO</b> .....	117
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	118
	<b>APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e pré-esclarecido</b> .....	131
	<b>APÊNDICE B - Ficha de coleta</b> .....	134
	<b>ANEXO A - Parecer consubstanciado no CEP</b> .....	139
	<b>ANEXO B - Mini exame do estado mental</b> .....	143
	<b>ANEXO C - Declaração de tradução do resumo</b> .....	144
	<b>ANEXO D - Declaração de normalização ABNT</b> .....	146

## **1 INTRODUÇÃO**

O envelhecimento é um fenômeno multidimensional, mais frequentemente analisado sob a ótica de aspectos cronológicos e biológicos, mas que em esferas psíquicas e sociais exprime uma complexidade que precisa ser constantemente repensada nas abordagens em saúde. Este deve ser um foco importante nesta área, uma vez que o crescente aumento populacional nas faixas etárias acima de 60 anos tem sido uma realidade mundialmente observada. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015) No Brasil, dados do censo *Contagem populacional* do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010) apontam que o número de brasileiros na faixa etária com mais de 65 anos avançou de 5,9% em 2000 para 7,4% em 2010, demonstrando a necessidade da condução de estudos com o intuito de aprofundar o conhecimento sobre os efeitos do envelhecimento na saúde e o aperfeiçoamento de estratégias de reabilitação direcionadas a esta população.

Nesse contexto, destaca-se que em recente editorial, de renomado periódico internacional, a perda auditiva foi apontada como um preocupante problema mundial de saúde, estando na quinta posição no ranking das condições que levam a mais anos vividos com incapacidade. (HORTON, 2016) Segundo a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), a perda auditiva se configura como a segunda maior incapacidade dentre os vários comprometimentos funcionais em idosos, acometendo aproximadamente 1/3 das pessoas com mais de 65 anos.

Estudos internacionais e nacionais revelam elevada prevalência da perda auditiva em idosos. Na Europa, estima-se que 30% dos homens e 20% das mulheres, na faixa dos 70 anos, apresentam perda auditiva, aumentando para 55% e 45%, respectivamente, na faixa dos 80 anos. (ROTH; HANEUTH; PROBST, 2011) No Brasil, foram observadas estimativas aproximadas aos padrões internacionais, variando entre 22% e 46% em idosos com mais de 60 anos (CRUZ et al., 2012; GODIN et al., 2012; PAIVA et al., 2011)

A perda auditiva associada ao processo de envelhecimento é denominada presbiacusia e traduz a degeneração do sistema auditivo decorrente dos anos vividos, somada aos efeitos decorrentes da exposição ao ruído, a agentes ototóxicos, à polifarmacologia e às desordens médicas. (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1998) Esta degeneração reduz a acuidade auditiva, bem como a percepção dos sons, comprometendo essencialmente o processamento auditivo da fala em situações de

escuta com ruído competitivo (CALAIS et al., 2008), refletindo negativamente na comunicação oral e por consequência nas atividades sociais destes indivíduos. No entanto, quando a redução da sensibilidade auditiva é detectada, procedimentos de reabilitação, como dispositivos eletrônicos de amplificação sonora e treinamento auditivo, podem promover a melhora das habilidades auditivas, reduzindo assim o prejuízo na qualidade de vida do sujeito. (BOI et al., 2012; LI-KOROTIKY, 2012)

O aumento da expectativa de vida é um fator preponderante na transição epidemiológica, suscitando maior atenção às doenças crônicas e degenerativas relacionadas ao envelhecimento (SCHRAMM et al., 2004), dentre elas a doença de Parkinson (DP). (DE LAU; BRETELER, 2006)

Classicamente caracterizada por prejuízos relacionados à motricidade, como bradicinesia, tremor, rigidez muscular e instabilidade postural, atualmente a DP é reconhecida por um amplo espectro de manifestações não motoras que influenciam no prognóstico e evolução da doença. (POEWE, 2008)

Algumas investigações têm associado à perda auditiva com a DP (PISANI et al., 2015; LAI et al., 2014; VITALE et al., 2012, 2016), chegando a sugerir que esta seja incluída entre as manifestações sensoriais observadas na fase clínica da doença (VITALE et al., 2012) e está correlacionada com o aumento do risco para a DP em idosos. (LAI et al., 2014) No entanto, pouco se sabe sobre a frequência de alterações auditivas nesta população, sendo que no Brasil nenhum estudo com essa temática foi localizado. Apenas os estudos de Vitale e colaboradores (2012, 2016), desenvolvidos na Itália, reportam que na população investigada 71 a 75% dos sujeitos com DP apresentaram perda auditiva. Estes estudos apontam para piores níveis de sensibilidade para frequências agudas nos sujeitos com DP em comparação aos limiares audiométricos obtidos nos controles (PISANI et al., 2015; VITALE et al., 2012, 2016), bem como resultados logaudiométricos compatíveis com comprometimento coclear. (VITALE et al., 2016) Da mesma forma, outras pesquisas reportam prejuízos mais significativos no processamento auditivo dos sons em idosos com DP (GUEHL et al., 2008; SMITH, 2007; TROCHE et al., 2012), porém esses prejuízos também não foram ainda claramente estabelecidos.

Hipotetiza-se que as queixas relacionadas à redução da sensibilidade auditiva e, conseqüentemente, a busca por diagnóstico audiológico em idosos com a doença

seja negligenciada por pacientes e clínicos, em detrimento dos importantes prejuízos motores, psiquiátricos, cognitivos e autonômicos presentes na doença. Contudo, é importante ter em mente que a perda auditiva é frequente em idosos e colabora para o isolamento social, redução da independência e capacidades funcionais, contribuindo para o agravamento de prejuízos cognitivos e comprometimentos emocionais. (GOLD; LIGHTFOOT; HNATH-CHISOLM, 1996; LIN et al., 2011) Porém, quando o diagnóstico adequado e estratégias de reabilitação auditiva são realizados, os efeitos da presbiacusia podem ser minimizados promovendo a melhora da qualidade de vida dessa parcela da população.

## **2 PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO**

Diante do panorama apresentado sobre o escasso conhecimento acerca da funcionalidade do sistema auditivo em indivíduos com DP, alguns questionamentos são relevantes:

- a) Qual a frequência de alterações auditivas em sujeitos com doença de Parkinson?
- b) Quais as características audiológicas dos indivíduos com doença de Parkinson?
- c) Os comprometimentos do sistema auditivo estão associados à doença de Parkinson?

### **3 JUSTIFICATIVA**

A doença de Parkinson é essencialmente conhecida por seus prejuízos motores, entretanto, atualmente já são reconhecidos sinais não motores em portadores da doença que são fatores relevantes no comprometimento das atividades de vida diária e relações sociais desses pacientes, corroborando para o prognóstico da doença. (DE LAU; BRETELER, 2006; POEWE, 2008) Sabe-se que os comprometimentos não motores são decorrentes de danos neuronais em regiões que extrapolam as vias nigro-estriatais, envolvendo prejuízos cognitivos, autonômicos e sensitivos, relacionados com processos neurobiológicos comuns ao envelhecimento e ao processo neurodegenerativo da doença. (BRAAK et al., 2004; CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009)

Assim como a doença de Parkinson, a perda auditiva também está fortemente associada ao envelhecimento. (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1998) Apesar deste ser a principal base biológica de ambas as manifestações conhecidamente frequentes na senescência, pouco tem sido investigado sobre a perda auditiva em idosos com DP, havendo lacunas importantes no conhecimento sobre a funcionalidade do sistema auditivo nos doentes.

Ainda não foi claramente estabelecida qual a frequência de alterações audiológicas nos sujeitos com DP. O conhecimento fornecido pela restrita literatura sobre o tema aponta que portadores de DP apresentam comprometimentos mais significativos do sistema auditivo. No entanto, se faz necessário estabelecer se estas alterações são decorrentes do processo neurodegenerativo específico da doença, decorrem do processo de envelhecimento natural ou ainda, pela associação entre estas duas condições. Por fim, é preciso melhor caracterizar como se manifestam os prejuízos funcionais do sistema auditivo na DP.

Desta forma, o conhecimento sobre as condições auditivas dos indivíduos com DP pode contribuir para a inclusão da perda auditiva no espectro de manifestações da doença. Ademais, permitirá ampliar as perspectivas de cuidado para pessoas com DP, no sentido de favorecer o diagnóstico da perda auditiva, bem como a realização de intervenções terapêuticas para a sua reabilitação que promovam a melhora da qualidade de vida dos doentes.

## **4 OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GERAL**

Investigar as alterações auditivas em indivíduos com doença de Parkinson acompanhados em um serviço ambulatorial.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Estimar a frequência de alterações auditivas em sujeitos com DP, acompanhados em um ambulatório de neurologia;
- b) Descrever os comprometimentos auditivos funcionais em sujeitos com e sem DP;
- c) Verificar a associação entre a doença de Parkinson e alterações auditivas, de acordo com o sexo, idade, idade de início e estadiamento da DP.

## **5 HIPÓTESES**

- a) As alterações audiológicas são mais frequentes em sujeitos com doença de Parkinson do que naqueles sem a doença;
- b) Há maior gravidade dos comprometimentos auditivos em sujeitos com doença de Parkinson que em sujeitos sem a doença;
- c) O rebaixamento dos limiares audiométricos na DP está relacionado a presença de comprometimento funcional das células ciliadas externas do órgão de Corti;
- d) O comprometimento funcional do sistema auditivo eferente olivococlear medial é mais frequente na DP.

## **6 QUADRO TEÓRICO**

## 6.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento populacional é um fenômeno reconhecido principalmente em países desenvolvidos, que tem se expandido mundialmente. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reporta que na metade do século 20 havia 14 milhões de pessoas com idade superior a 80 anos e estima que, em 2050, existirão aproximadamente 400 milhões de idosos no mundo todo. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o aumento do número de idosos é significativamente mais veloz e a OMS estima que sejam necessários apenas 20 anos para que o percentual de pessoas com mais de 65 anos mude de 7% para 14%, enquanto foram necessários 100 anos para que países como a França apresentassem este crescimento. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) Essa perspectiva é reforçada por dados do IBGE (2010) que apontam significativo aumento do percentual de idosos no país, passando de 5,9% em 2000 para 7,4% em 2010.

O envelhecimento é um processo multidimensional, mais frequentemente analisado sob a ótica de aspectos cronológicos e biológicos, mas que em esferas psíquicas e sociais exprime uma complexidade que precisa ser constantemente repensada nas abordagens em saúde. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015) Desta forma, a exata cronologia de quando ele inicia não é claramente estabelecida, uma vez que a passagem do tempo não prediz isoladamente o envelhecimento.

Para análises epidemiológicas e condução de estratégias para promoção da saúde, a OMS utiliza na apresentação de seus dados estatísticos o ponto de corte de 60 anos para a velhice, variando este ponto conforme a condição de saúde investigada. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012)

Ao longo de muitos anos de pesquisa, algumas teorias foram propostas para explicar o envelhecimento biológico. A base postulada pela Teoria Evolucionista do Envelhecimento Biológico, amplamente difundida no meio científico, é a de que o envelhecimento ocorre após o pico reprodutivo, devido à redução do vigor da seleção natural. (MARTIN, 2011) Em ambientes de risco, os organismos vivos são submetidos

a fortes pressões de seleção, que envolve a aceleração do desenvolvimento, elevado número de descendentes e, em decorrência, disso tempos de vida mais curtos.

Com a redução das pressões seletivas produzidas pelos riscos ambientais, há um relaxamento em todo esse processo reprodutivo, o que pode levar a modos alternativos de história de vida com maior longevidade (MARTIN, 2007), podendo explicar, pelo menos em parte, a distribuição etária das populações em sociedades economicamente mais desenvolvidas.

Do ponto de vista biológico, o processo de envelhecimento envolve, basicamente, dois mecanismos: o acúmulo de mutações e o antagonismo pleiotrópico. No primeiro, há um grupo de genes, cujas mutações alélicas, hereditárias ou constitutivas, somente iniciam sua expressão fenotípica deletéria quando há a redução da aptidão reprodutiva em idades mais avançadas. O mecanismo do antagonismo pleiotrópico diz respeito a genes que tem uma ação benéfica na expressão fenotípica durante a juventude, passando a ter uma ação deletéria com o declínio do vigor das aptidões reprodutivas. (MARTIN, 2007, 2011)

Outra teoria que norteou um grande escopo de pesquisas é a Teoria dos Radicais Livres Mitocondriais, a qual propõe que a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) pelas mitocôndrias e padrões deficientes de redução desses radicais são responsáveis pelo envelhecimento biológico em todos os tecidos. (MARTIN, 2011) A teoria propõe que o envelhecimento ocorre devido ao acúmulo de danos nos constituintes mitocondriais e citosólicos, produzidos por EROs decorrentes do metabolismo energético da mitocôndria normal. A teoria assume que o dano por EROs é a única causa do envelhecimento, e envolve as hipóteses de que o dano nos constituintes mitocondriais resulta na deteriorização da atividade funcional da mitocôndria ao longo do tempo. (MARTIN, 2011)

Apesar de muitos experimentos terem sido conduzidos com o objetivo de comprovar essa teoria, a proposição de que esta seria a causa única do envelhecimento tem sido combatida. Não existem evidências que comprovem o aumento do tempo de vida de mamíferos pela implementação na produção de substâncias antioxidantes, proporcionado por suplementação dietética ou pela superexpressão de genes. Da mesma forma, a teoria não foi comprovada pelo resultado de estudos que não apresentaram redução no tempo de vida de

camundongos transgênicos, mutados para a expressão de níveis elevados de moléculas relacionadas ao estresse oxidativo. (LAPOINT; HEIKIMI, 2010)

Por seu importante efeito degenerativo, o envelhecimento biológico intrínseco é apontado como o principal fator de risco para várias doenças como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demências frontolaterais, acidente vascular encefálico, neuropatias periféricas, presbiopia, presbiacusia e câncer dentre outras (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2011; LEES; HARDY; REVESZ, 2009; LIN et al., 2011; MARTIN, 2011) Embora a teoria dos radicais livres mitocondriais esteja sendo questionada como causa única para o envelhecimento, são consistentes as evidências dos efeitos neurodegenerativos do estresse oxidativo, assim como o papel importante da mitocôndria, nos processos patológicos de doenças que envolvem a morte de células nervosas (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2011; LEES; HARDY; REVESZ, 2010;)

Em fases de vida mais tardias, quando o organismo está mais propenso a falhas nas vias envolvidas no mecanismo de reparo celular, o desequilíbrio entre aumento de produtos resultantes da peroxidação de lipídios e agentes antioxidantes resulta em estresse oxidativo, que pode afetar componentes celulares como lipídios, carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos. (LAPOINT; HEIKIMI, 2010) Evidências de estudos experimentais demonstram que proteínas anormais podem iniciar doenças neurodegenerativas através de diferentes vias, incluindo a superexpressão de um gene normal, glicosidação, mutações de DNA, entre outras. (SAEIDNIA; ABDOLLAHI, 2013)

Adicionalmente, o importante papel da mitocôndria disfuncional na neurodegeneração provocada pelo envelhecimento tem sido apontado pelas pesquisas científicas, mostrando que este vai além da sua participação na cadeia respiratória e estresse oxidativo. (MARTIN, 2011) Alterações na movimentação desta organela podem reduzir os níveis de adenosina trifosfato (ATP) em regiões necessárias, como em terminais pré e pós-sinápticos dos axônios e dendritos dos neurônios, onde grande aporte de energia é necessário para a atividade de transmissão neural. (SCHON; PRZEDBORSKI, 2011)

O mecanismo degenerativo ocorreria devido a falhas na reciclagem e eliminação de mitocôndrias disfuncionais provocando um desequilíbrio na fisiologia

que levaria a morte celular. (SCHON; PRZEDBORSKI, 2011) Essas falhas no processo de controle mitocondrial ao longo da vida, que resultariam na não eliminação de mitocôndrias disfuncionais, com mutações de DNA deletério, ocasionariam a morte celular na idade avançada por não desempenharem adequadamente seu papel dentro das células. (SCHON; PRZEDBORSKI, 2011)

Com relevante contribuição para o equilíbrio celular, pesquisas tem abordado amplamente a manutenção do proteoma como um componente com significativa contribuição contra o envelhecimento biológico e a neurodegeneração. Em revisão sobre o tema os autores descrevem que durante décadas de vida, as células são capazes de suprimir o estresse proteotático produzido por doenças relacionadas com proteínas. (DOUGLAS; DILLIN, 2010) Reguladores genéticos da idade como a sirtuina, proteína de choque térmico 1 (*Heat Shock Factor HSF-1*), fator de crescimento da insulina (*Insulin Growth Factor/IGF1*) e a proteína alvo da rapamicina (*Target Of Rapamycin/TOR*) são capazes de prolongar a saúde do proteoma, além de adiar o início proteotático pela intervenção em diferentes pontos da cascata da agregação de proteínas doentes. Porém, em idades mais avançadas há um declínio da rede que mantém a proteostase, proporcionando que processos de doenças de agregação e malformação de proteínas, aparentemente irreversíveis, ocasionem a morte celular nesta fase. (DOUGLAS; DILLIN, 2010)

## 6.2 DOENÇA DE PARKINSON

As doenças crônico-degenerativas se configuram como um foco importante na atenção à saúde por sua associação, na maioria das vezes, com o envelhecimento. No Brasil, estas respondem por 66% da carga de doença no país, das quais 20% são relacionadas a doenças neuropsiquiátricas e distúrbios de órgãos dos sentidos (SCHRAMM et al., 2004), representando um desafio para a saúde pública no que tange a cuidados específicos e prolongados nos sistemas de saúde.

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade crônica e degenerativa, reportada por estudos internacionais com uma prevalência de 0,3% na população geral e 1% nos idosos com idade acima de 60 anos, cuja incidência varia entre 8-18 por 100.000 pessoas/ano. (DE LAU; BRETELER, 2006) No Brasil ainda não existem

dados da prevalência da DP na população geral, havendo apenas um estudo de base populacional, realizado em Bambuí no estado de Minas Gerais (BARBOSA et al., 2006), no qual foi identificada a prevalência de 3,3% nos idosos com idade acima de 60 anos.

Inicialmente descrita por James Parkinson em 1917 como uma paralisia agitante (PARKINSON, 2002), o quadro clínico clássico da DP é caracterizado por sinais motores como o tremor, a rigidez, a bradicinesia e a instabilidade postural, decorrentes da degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais dos núcleos da base no encéfalo. (LIMONGI, 2001) Entretanto, atualmente a DP é reconhecida como uma enfermidade de espectro mais amplo e difuso que envolve, além da neurodegeneração dopaminérgica do sistema motor, o comprometimento de diversos órgãos e sistemas traduzido por sinais e sintomas não motores. (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009; KRISHNAN et al., 2011; POEWE, 2008) Dentre as manifestações não motoras da DP amplamente descritas destacam-se os transtornos do humor (apatia, anedonia e depressão), cognitivos, sensoriais (hiposmia, comprometimento da gustação e da visão, dor, distúrbios do ciclo sono-vigília) e autonômicos (comprometimento da sudorese, hipotensão ortostática, disfagia, disfunção urogenital e constipação (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009; POEWE, 2008)

Por não haver, até o momento, marcadores biológicos bem estabelecidos que possam ser identificados através de exames acurados, o diagnóstico da doença mais difundido é realizado com base em critérios clínicos, propostos pelo Banco de Cérebros da Sociedade de doença de Parkinson do Reino Unido. (HUGHES et al., 1992) Estes critérios incluem a presença de bradicinesia, acompanhada de pelo menos um dos outros sinais motores, como a rigidez muscular, tremor ou instabilidade postural que não seja causada por comprometimentos primários visuais, cerebelares, vestibulares ou disfunções proprioceptivas. Em associação a estes critérios, são também propostos alguns indicativos prospectivos que suportam o diagnóstico inicial de DP, dentre eles o início unilateral dos sintomas, tremor de repouso, progressão da doença e excelente resposta a levodopa.

Para a classificação do quadro clínico dos doentes, os estágios propostos por Hoehn e Yahr (1967) são os mais frequentemente utilizados e estabelecem cinco fases progressivas do comprometimento motor, designadas por algarismos romanos.

Estes estágios caracterizam a presença de tremor, rigidez e bradicinesia na forma unilateral (estágio I) ou bilateral (estágio II), o surgimento da instabilidade postural com independência para a marcha (estágio III), o agravamento da instabilidade postural dependendo de auxílio para deslocamento (estágio IV) e a incapacidade grave de movimentação (estágio V), quando o paciente necessita de cadeira de rodas.

A história natural da DP é descrita de acordo com três marcos importantes na sua progressão, a mortalidade, o estágio III de H&Y e a demência. (EVANS et al., 2011; WILLAMS-GRAY et al., 2013) A razão de mortalidade padronizada varia entre 1,29 (WILLAMS-GRAY et al., 2013) e 1,72 (EVANS et al., 2011), sugerindo maior risco de morte entre os doentes do que na população geral da mesma faixa etária. Os fatores associados à mortalidade são a idade avançada e o tabagismo. Já o tempo decorrido para o agravamento significativo do quadro motor, com a identificação de sintomas axiais e instabilidade postural configurados no estágio III de H&Y, é de aproximadamente 4 anos (EVANS et al., 2011; WILLAMS-GRAY et al., 2013), sendo que a média de progressão na UPDRS parte III é 2,4 pontos por ano<sup>[43]</sup>. As covariáveis associadas à progressão mais rápida do quadro motor são a idade avançada, desordens de marcha, fenótipo da DP não tremor dominante e grandes comorbidades. (EVANS et al., 2011; WILLAMS-GRAY et al., 2013) Com relação ao surgimento da demência, a mediana de tempo é de 6,2 anos (WILLAMS-GRAY et al., 2013) com uma incidência estimada em 54,7 por 1000 pessoas/ano, sendo 2,6 vezes maior na população geral aos 65 anos. Novamente a idade avançada é apontada como um fator associado, assim como a presença do gene ligado a proteína tau microtubular (Microtubule-Associated Protein Tau – MAPT) H1/H1, prejuízo na fluência semântica, cópia do pentágono e UPDRS maior ou igual a 25 pontos. (EVANS et al., 2011; WILLAMS-GRAY et al., 2013) Adicionalmente, o surgimento das discinesias em torno de 6,6 anos, estando associadas a dose equivalente de levodopa. Cabe salientar que a mediana de tempo sem o surgimento de nenhum dos três marcadores de progressão da doença é 3,8 anos. (WILLAMS-GRAY et al., 2013)

No entanto, embora as manifestações clínicas sejam a base para o diagnóstico e análise da progressão da doença, o processo de degeneração neuropatológico pode preceder em alguns anos o surgimento destes sinais e sintomas, que se tornam evidentes com a extensiva perda neuronal dopaminérgica na substância negra em quadros degenerativos mais avançados. (BRAAK et al., 2004)

### 6.2.1 Fase pré-motora da doença de Parkinson

Assim como a fase sintomática, a fase pré-clínica da doença é marcada pela presença de neurites e corpos de Lewy, que são alterações comuns ao envelhecimento. Os corpos de Lewy são constituídos principalmente por agregações dismórficas da proteína alfa-sinucleína, em combinação a proteínas adicionais como a sinfilina-1, neurofilamentos fosforilados e ubiquitina. (BRAAK et al., 2004; FRITSCH et al., 2012; KIM, 2013) Apesar da alfa-sinucleína estar presente nos terminais sinápticos de vários neurônios do sistema nervoso central e periférico (BENDOR; LOGAN; EDWARDS, 2013), somente alguns neurônios tem susceptibilidade para a adesão desses agregados proteicos às membranas das vesículas sinápticas, havendo maior vulnerabilidade das células cinzentas corticais e nucleares, com axônios pouco espessos e longos. Evolutivamente, observa-se que as lesões intraneuronais iniciam no núcleo dorsal do nervo vago e bulbo olfativo e seguem, progressivamente, de forma ascendente até o córtex cerebral. (BRAAK et al., 2004)

Com a evolução da doença, os corpos de Lewy são encontrados em várias regiões cerebrais, estando presentes em outros pontos do tronco encefálico como o *locus coeruleus*, núcleo Rafe, núcleo basal de Meynert, bem como as regiões do prosencéfalo basal, hipocampo, córtex insular, giros cingulado e temporal, e o córtex frontal, que também apresentam neurites de Lewy e corpos pálidos como sinais patológicos (KIM, 2013; LEES; HARDY; REVESZ, 2009) Desta forma, acredita-se que paralelamente à degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* do gânglio estriado, ocorram processos lesivos também nos neurônios localizados nestas estruturas, respondendo pelos demais sintomas observados. (BRAAK et al., 2004)

### 6.2.2 Fatores de risco associados à doença de Parkinson

A etiopatogenia da doença ainda não foi claramente estabelecida, apesar de muitas pesquisas terem sido conduzidas com esse enfoque. Revisões apontam que a interação entre a susceptibilidade genética e fatores epigenéticos e ambientais são relevantes para a degeneração neuronal. Esta degeneração parece ser decorrente da

ação combinada ou inter-relacionada de mudanças biológicas associadas ao estresse oxidativo e nitrosativo, disfunção mitocondrial, inflamação periférica e central, assim como processos imunoinflamatórios. (ANDERSON; MAES, 2013; DE LAU; BRETELER, 2006; LEES; HARDY; REVESZ, 2009; RAMANAN; SAYKIN, 2013)

Entre os vários fatores de risco estudados, alguns estudos que revisaram dados sobre fatores ambientais reportam apenas a idade avançada como um fator consistente (DE LAU; BRETELER, 2006; LEES; HARDY; REVESZ, 2009), bem como a residência em zonas rurais, com utilização de água de poço, exposição a animais de fazenda, pesticidas e herbicidas. (FRITSCH et al., 2012) Por outro lado, possíveis efeitos protetores do tabagismo e da cafeína relatados são controversos e ainda questionados no meio científico. (DE LAU; BRETELER, 2006; FRITSCH, 2012)

Em combinação aos fatores ambientes, alguns polimorfismos de genes foram identificados como fator de risco para o desenvolvimento da DP esporádica, contribuindo para susceptibilidade a processos biológicos que favorecem a neurodegeneração observada na doença. Nos estudos de associação, os genes candidatos mais comumente analisados envolvem o metabolismo de dopamina, metabolismo mitocondrial, detoxificação, outras doenças neurodegenerativas e genes identificados em formas familiares da DP. Contudo, questões metodológicas influenciam significativamente na obtenção de medidas de associação quando investigados genes específicos, o que resulta em poucos polimorfismos significativamente associados com a DP, envolvendo os genes n-acetiltransferase 2 (NAT2), monoamino oxidase B (MAOB), glutathione s-transferase T1 (GSTT1), alelo apolipoproteína E 2 (APOE2) e tau H1. (DE LAU; BRETELER, 2006)

Em recente revisão, foi abordada a integração de conhecimentos sobre as principais vias que influenciam a neurodegeneração, com foco em processos implicados em estudos de associação ampla do genoma nas mais frequentes desordens neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer e Parkinson. (RAMANAN; SAYKIN, 2013) A literatura revista apresentou o papel dos principais genes associados à DP de forma dirigida a grupos de processos biológicos amplos, que representam mecanismos intracelulares, influências de ambientes teciduais e sistêmicos, assim como fatores relacionados com o desenvolvimento e envelhecimento. Alguns genes decodificadores de proteínas citados foram SNAC

(alfa-sinucleína), LRRK2 (dardarina), MAPT (proteína tau microtubular), PARK2 (ubiquitina ligase), PINK (Quinase PTEN-induzida) e PARK7 (DJ-1), sendo descritas participações destes genes em diferentes processos apontados como responsáveis pela neurodegeneração nestas doenças, como a inadequada regulação apoptótica, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, bem como condições ambientais teciduais e sistêmicas que envolvem a adesão celular, endocitose molecular, neurotransmissão e alteração imunoinflamatória, metabólica e vascular. (RAMANAN; SAYKIN, 2013)

Esses dados contribuem para o entendimento de alguns fatores envolvidos na gênese da DP que são cruciais para o direcionamento de abordagens terapêuticas neuroprotetivas e modificadoras da doença.

### **6.2.3 Tratamento para a DP**

Apesar dos avanços no desenvolvimento de drogas e intervenções cirúrgicas, a complexidade da patogênese da doença, que envolve uma plurimodalidade de eventos biológicos em regiões difusas do sistema nervoso, ainda se constitui como um obstáculo para o seu tratamento de forma efetiva.

Recomendações de sociedades científicas incluem a escolha de drogas com efetiva melhora dos sintomas motores, em comparação ao risco de complicações motoras e neuropsiquiátricas. (FERREIRA et al., 2013) Com comprovada eficácia na melhora sintomática dos aspectos motores, a reposição da dopamina através da administração oral de levodopa ainda é o principal tratamento de escolha clínica podendo ser utilizada como terapia única ou adjuntiva a outras drogas. (FERREIRA et al., 2013) No entanto, um dos principais efeitos adversos deste tratamento são as complicações motoras, com maior risco para pacientes jovens, tempo de duração da doença e doses elevadas.(EVANS et al., 2011)

Como adjuvante ao tratamento com levodopa, os inibidores de COMT (catecol-O-metiltransferase) auxiliam na redução do metabolismo da levodopa aumentando a sua ação e meia-vida plasmática, favorecendo assim a administração de doses menores que podem minimizar o efeito de complicações motoras decorrentes do uso prolongado. Com menor eficácia que a levodopa, os agonistas de dopamina podem ser utilizados como terapia única em fases iniciais. Contudo, dentre seus possíveis

efeitos adversos estão sintomas psiquiátricos como as alucinações e algumas destas drogas estão associadas ao desenvolvimento de fibroses nas regiões pleuro-pulmonar, retroperitoneal e da válvula cardíaca. (FERREIRA et al., 2013)

Em estágios mais avançados da DP, a administração crônica da levodopa está associada a flutuações motoras e discinesias, que ocorrem em 40 a 50% dos casos após 4 a 6 anos de tratamento. (EVANS et al., 2011) Além disso, quadros demenciais e alterações do humor também são observados nesta fase, como resultado de comprometimentos extensos das vias dopaminérgicas não motoras e vias noradrenérgicas e colinérgicas. Desta forma, tratamentos sintomáticos para estas alterações têm sido propostos, dentre os quais o metilfenidato tem apresentado melhora de distúrbios da marcha e sintomas axiais, assim como a rivastigmina para o tratamento da demência e melhora na apatia sem quadro demencial associado. (DEVOS, 2013)

Atualmente, pesquisas científicas com foco no desenvolvimento de terapias neuroprotetivas e modificadoras da doença têm sido conduzidas através de ensaios clínicos. (AIDAKHEEL; KALIA; LANG, 2014; DEVOS, 2013; FERREIRA et al., 2013) Com base nos mecanismos de ação contra processos envolvidos na degeneração, esses ensaios investigaram o efeito de substâncias com papel antioxidante, potencializadores mitocondriais, agonistas de dopamina, promotores da expressão de fatores tróficos, antiapoptóticos e inibidores do glutamato. (AIDAKHEEL; KALIA; LANG, 2014)

Dentre as várias drogas testadas, apenas os inibidores da MAO-B (monoaminoxidase B) selegilina e rasagilina parecem ter efeito neuroprotetor em fases iniciais da DP. (AIDAKHEEL; KALIA; LANG, 2014; FERREIRA et al., 2013) Entretanto, algumas drogas ainda estão em fase de testes de tolerabilidade e segurança, provendo perspectivas promissoras para a neuroproteção. É importante salientar que a inexistência de marcadores biológicos validados para avaliar a progressão da doença, juntamente com curtos períodos de acompanhamento, ausência de grupos tratados com placebo e procedimentos de *'washout'* inadequados são apontados como fatores que podem comprometer a interpretação dos desfechos obtidos nos estudos. (AIDAKHEEL; KALIA; LANG, 2014; FERREIRA et al., 2013)

### 6.3 PRESBIACUSIA

A presbiacusia é definida como a perda auditiva associada ao processo de envelhecimento. Contudo, um conceito ampliado considera que esta perda, além dos efeitos auditivos do envelhecimento, representa o somatório de processos degenerativos fisiológicos decorrentes da exposição a ruído, agentes ototóxicos, polifarmacologia e desordens médicas. (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1998)

Configurada como a segunda maior incapacidade dentre os vários comprometimentos funcionais em idosos, a perda auditiva é considerada incapacitante quando são observados limiares auditivos superiores a 40 dB na melhor orelha, acometendo aproximadamente 1/3 das pessoas com mais de 65 anos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012)

Estudos clínicos conduzidos em várias regiões do mundo reportam importante variabilidade na prevalência da perda auditiva em idosos. Observa-se que essa variabilidade está associada, principalmente, às diferentes formas de caracterização da perda auditiva e da estratificação das faixas etárias. Recente revisão sistemática que analisou estudos realizados na Europa (ROTH; HANEBUTH; PROBST, 2011), aponta prevalência da perda auditiva em sujeitos com idade acima de 70 anos em torno de 30% para homens e 20% para mulheres. Este percentual aumenta significativamente nos sujeitos com 80 anos, atingindo 55% e 45% dos homens e mulheres, respectivamente.

Já nos Estados Unidos (LIN et al., 2011), a prevalência de perda auditiva em pessoas com idade igual ou superior a 70 anos foi estimada em 63%. No Japão esta condição ocorre, em sujeitos com idade entre 65 e 70 anos, em aproximadamente 29% e 23% dos homens e mulheres, chegando a 65% e 59%, respectivamente, nos sujeitos com idade mais próxima aos 80 anos. (YAMASOBA et al., 2013)

No Brasil, dados do censo do IBGE (2010) demonstram que 16% dos sujeitos entrevistados, com idade acima de 60 anos, referem alguma dificuldade para ouvir. Em estudos de base populacional realizados no país, a prevalência de perda auditiva incapacitante, identificada através da pesquisa de limiares audiométricos, foi de 22% em indivíduos com idade acima de 60 anos (GONDIM et al., 2012), enquanto que a

perda auditiva autorreferida foi reportada por 46,6% (PAIVA et al., 2011) e 25,6% (CRUZ et al., 2012) dos sujeitos nesta faixa etária.

### **6.3.1 Fatores de risco associados à presbiacusia**

A presbiacusia está associada ao aumento da idade e ao sexo masculino, sendo que pessoas de etnia negra parecem ser mais protegidas para o seu desenvolvimento. (CARMO et al., 2008; YAMASOBA et al., 2013) Como fatores de risco, são apontadas quatro amplas categorias que englobam situações relacionadas ao envelhecimento coclear, exposição a fatores ambientais, predisposição genética e comorbidades de saúde. (CARMO et al., 2008; YAMASOBA et al., 2013)

Com relação à influência da carga genética no desenvolvimento da perda auditiva no envelhecimento, foram identificados aproximadamente 28 polimorfismos de genes associados, dos quais cinco apresentam maior predisposição para perdas auditivas que envolvem frequências graves e outros cinco para perda da sensibilidade em sons agudos. (RUAN et al., 2014)

Também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da presbiacusia a presença de comorbidades, como a hipertensão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular e diabetes, além da exposição a fatores ambientais como o ruído e hábitos de vida relacionados ao consumo de álcool e tabagismo. (YAMASOBA et al., 2013)

### **6.3.2 Fisiopatologia da presbiacusia**

O processo fisiopatológico da presbiacusia envolve lesões nas estruturas periféricas do sistema auditivo, a partir de mecanismos independentes que ocorrem em paralelo, promovendo a perda de células sensoriais do órgão de Corti, células neurais do gânglio espiral e do sistema eferente olivococlear medial, bem como alterações metabólicas decorrentes da atrofia da estria vascular. (CARMO et al., 2008; RUAN et al., 2014; PEREZ; BAO, 2011; YAMASOBA et al., 2013)

Assim como ocorre em outros órgãos e sistemas do corpo durante o envelhecimento, os efeitos do estresse oxidativo são apontados como um dos processos que levam a perda auditiva em idosos. Neste processo, há uma perda de células sensoriais e neurais por apoptose, decorrente do declínio na atividade mitocondrial que é gerado pelo acúmulo de mutações/deleções do DNA mitocondrial ao longo da vida. Com a redução das funções mitocondriais ocorrem desequilíbrios na atividade enzimática intracelular, respondendo pela susceptibilidade ao dano por acúmulo de radicais livres nestas células, que é produzido pelo desbalanceamento entre a produção EROs e a ação de enzimas antioxidantes. (PEREZ; BAO, 2011; YAMASOBA et al., 2013)

Neste contexto, as mutações de genes que decodificam enzimas antioxidantes respondem por maior susceptibilidade à presbiacusia, assim como o efeito de condições hipoxemiantes, as quais resultam em prejuízo da homeostase do suprimento sanguíneo. Desta forma, condições como a exposição a sons de elevada intensidade e a arteriosclerose podem potencializar o efeito do estresse oxidativo nas células sensoriais cocleares e neurônios do gânglio espiral. (CLINKARD et al., 2013; YAMABOSA et al., 2013)

Somado aos efeitos do estresse oxidativo, os comprometimentos observados na presbiacusia podem estar associados também a possíveis alterações nas vias de sinalização de glicocorticoides. Estas alterações ocasionam uma aceleração da perda celular ganglionar pela exposição crônica a elevados níveis de corticosterona relacionados à idade (PEREZ; BAO, 2011; KIDD; BAO, 2012), assim como deficiências nos sistemas de controle de proteínas que levam a perda de células ciliadas sensoriais e de suporte no órgão de Corti. (PEREZ; BAO, 2011)

Outro fator que tem sido apontado como possível causa da degeneração na presbiacusia é o papel neurotóxico da desregulação do glutamato, principal neurotransmissor das sinapses entre as células ciliadas do órgão de Corti e os dendritos do nervo auditivo aferente. (KIDD; BAO, 2012; RUAN et al., 2014) Esta hipótese é reforçada pela associação entre o gene GMR7, que decodifica o receptor metabotrófico do glutamato, com os limiares tonais e limiar de recepção de fala em sujeitos idoso. (NEWMAN et al., 2012) No entanto, o exato mecanismo envolvido nesse processo ainda não foi claramente estabelecido.

Assim como as estruturas periféricas, o sistema auditivo eferente também é afetado pelo processo natural de envelhecimento. (PEREZ; BAO, 2011) Fu e colaboradores (2010) demonstraram, através de estudo experimental com camundongos, que o envelhecimento está associado a perdas sinápticas no sistema eferente e podem preceder alterações periféricas do sistema auditivo. Presume-se então, que o comprometimento desse sistema pode ocorrer antes mesmo da identificação da presbiacusia.

Nas regiões centrais do sistema auditivo é observada a redução de metabólitos, como os neurotransmissores GABA (ácido gama-aminobutírico), glutamato e n-acetilaspártato, também associada ao envelhecimento. Foram observadas importantes mudanças na imunorreatividade da GAD (glutamato descarboxilase), enzima responsável pela produção de GABA através da catalisação da descarboxilação do glutamato, na região central e cortical do colículo inferior, assim como no córtex auditivo de ratos. (BURIANOVA et al., 2009) Além disso, os níveis de glutamato e n-acetilaspártato parecem estar reduzidos nas regiões cerebrais da substância branca, substância cinza e líquido céfalo-raquidiano de idosos. Essa redução sugere uma diminuição do processo excitatório neural, a qual influencia na qualidade de processamento do sinal acústico, bem como na presença de danos neuronais e consequentes processos desmielinizantes nestas regiões. (PROFANT et al., 2013)

### **6.3.3 Alterações comportamentais da função auditiva na presbiacusia**

A expressão das alterações estruturais e funcionais do sistema auditivo periférico e central, decorrentes do envelhecimento, se traduz em dificuldades na compreensão da fala, que progressivamente compromete a habilidade em detectar, identificar e localizar os sons. (AZZOLINI; FERREIRA, 2010; FITZGIBBONS; GORDON-SALANT, 2011; SOMMERS et al., 2011; WALTON, 2010) A perda da sensibilidade para detecção de sons inicialmente afeta frequências altas, o que dificulta a percepção de consoantes, reduzindo a inteligibilidade da fala em qualquer situação, porém de forma mais evidente em ambientes ruidosos e reverberantes. Com a progressão dos danos no sistema auditivo, há o comprometimento também dos sons

graves e médios dificultando ainda mais o processo de detecção e compreensão da fala. (GATES; MILLS, 2005)

É clara a relação entre o declínio na sensibilidade auditiva para tons puros nos idosos com o decréscimo da habilidade de compreensão, ambos progredindo ao longo do envelhecimento. No entanto, a redução dessa sensibilidade não prediz exatamente as dificuldades de compreensão da fala, sugerindo que existam outros prejuízos envolvidos nesse processo. (SOMMERS et al., 2011)

Contribuindo para o entendimento da deteriorização da compreensão da fala nos idosos, estudos tem evidenciado o declínio nas habilidades de processamento temporal dos sons da fala com o envelhecimento. Embora seja reportada a influência dos níveis de sensibilidade para tons, o reconhecimento de padrões temporais tem se mostrado prejudicado em idosos sem perdas significativas da sensibilidade auditiva, bem como em situações em que os efeitos desta perda são minimizados por estratégias de testagem, reforçando a ideia de que os prejuízos no processamento temporal refletem um mecanismo independente da acuidade auditiva. (AZZOLINI; FERREIRA, 2010; FITZGIBBONS; GORDON-SALANT, 2011; HUMES et al., 2010; WALTON, 2010)

Da mesma forma, a função do sistema eferente olivococlear também parece influenciar o declínio da compreensão da fala em idosos. Observa-se que no envelhecimento há uma redução da capacidade de modulação eferente nas respostas cocleares, independente dos níveis auditivos periféricos (CASTOR et al., 1994; OLIVEIRA; FERNANDES; COSTA-FILHO, 2009), e que esta redução se associa a dificuldades no processamento dos sons, principalmente em situações que envolvem a percepção da fala na presença de sons mascarantes (KIM; FRISINA; FRISINA, 2006; MUKARI, MAMAT, 2008; SELUAKUMARAN et al., 2008; YÝLMAZ et al., 2007)

Considerando o papel preponderante da comunicação oral nas relações intra e interpessoais, é de fácil compreensão o impacto da redução das habilidades auditivas decorrentes da presbiacusia na qualidade de vida dos idosos. Fortemente associada com o estigma do envelhecimento, com todas as suas implicações funcionais e sociais, sabe-se que a perda auditiva em idosos contribui para alterações emocionais, com redução da autonomia e da autoestima, levando a sentimentos aflitivos, depressão e isolamento. (LI-KOROTKY, 2012)

### 6.3.4 Prevenção e reabilitação da presbiacusia

A partir de todo o contexto de prejuízos auditivos e suas repercussões nas relações sociais, estratégias de prevenção e reabilitação da presbiacusia são essenciais para promover a melhora da qualidade de vida dos sujeitos no período da senescência. Como medidas preventivas, cuidados referentes à exposição ao ruído e uso de substâncias ototóxicas são essenciais desde a juventude e, especialmente, em fases de vida mais tardias. Da mesma forma, o diagnóstico precoce da perda auditiva se torna relevante para que as estratégias de reabilitação sejam eficientes.

Sabe-se que os efeitos do envelhecimento no sistema auditivo apresentam início insidioso e sua sintomatologia só é reconhecida na presença de prejuízos amplos e significativos nas habilidades auditivas. Nesse sentido, a realização de procedimentos de triagem favorece a identificação da presbiacusia em fases supostamente assintomáticas, promovendo a reabilitação auditiva precoce com melhor prognóstico. Além disso, a administração de terapêuticas farmacológicas, como o uso de drogas antienvelhecimento, e mudança de hábitos de vida que envolvam a redução da ingesta calórica e implementação de atividades físicas, tem apresentado perspectivas futuras de efeito preventivo das alterações do envelhecimento auditivo. (GATES; MILLS, 2005; LI-KOROTKY, 2012)

Atualmente, existem vários procedimentos e dispositivos para reabilitação auditiva que podem auxiliar na melhora da qualidade de vida dos portadores de presbiacusia. Para este fim, são indicados aparelhos de amplificação sonora individual, próteses auditivas implantáveis e o implante coclear, os quais promovem a melhora na sensibilidade para sons. (LI-KOROTKY, 2012)

Recomenda-se ainda que seja realizada a reabilitação aural, envolvendo um conceito mais amplo que vai além da amplificação sonora propriamente. Essa reabilitação visa promover expectativas mais realistas quanto ao uso de dispositivos eletrônicos para amplificação sonora, manipulação do ambiente de escuta, instituição de estratégias comunicativas complementares e utilização de dispositivos auditivos auxiliares. Aliado a reabilitação aural, o treinamento intensivo de habilidades cognitivas e auditivas pode modificar esquemas cerebrais devido à neuroplasticidade,

promovendo consequências positivas na cognição e participação social dos idosos.  
(GATES; MILLS, 2005; LI-KOROTKY, 2012)

## **7 REVISÃO DE LITERATURA**

Conforme descrito em tópicos anteriores, a doença de Parkinson e a perda auditiva envolvem processos degenerativos fortemente associados ao envelhecimento.

As evidências indicam que a perda auditiva está associada a DP (VITALE et al., 2012), aumentando o risco do desenvolvimento da doença em idosos. (LAI et al., 2014) Contudo, pouco se sabe sobre sua frequência entre os doentes.

Apenas os estudos de Vitale e colaboradores (2012, 2016) apresentam resultados sobre a prevalência de perda auditiva nos sujeitos investigados, reportando que 71 a 75,5% apresentam redução da sensibilidade para tons puros, e que essa frequência é maior do que a observada em idosos sem a doença investigados em um grupo controle, bem como quando comparada a estudos normativos. Os autores descreveram ainda que os sujeitos com DP, que apresentaram perda auditiva, tinham idade mais avançada e início da doença em idade mais tardia do que aqueles sem perda, porém não divergiram quanto ao estágio da doença no momento das avaliações. (VITALE et al., 2012, 2016) Considerando esse contexto, resta a dúvida se os resultados obtidos foram produzidos unicamente pelo processo natural de envelhecimento no sistema auditivo ou da sinergia deste com o processo neuropatológico da doença.

Piores limiares audiométricos nas frequências agudas foram encontrados em sujeitos com DP em comparação a controles saudáveis na mesma faixa etária, sugerindo que os níveis de sensibilidade para estas frequências estão mais comprometidos entre os doentes. (VITALE et al., 2012; YÝLMAZ et al., 2009) Ademais, alguns estudos reportam que há uma lentificação das respostas auditivas eletrofisiológicas das vias auditivas neurais na região do tronco encefálico na DP, em estudos conduzidos com a pesquisa dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (CHIA et al., 1995; FRADIS et al., 1988; PODOSHIN et al., 1987; TACHIBANA; TAKEDA; SUGITA, 1989; YÝLMAZ et al., 2009), o que não foi confirmado por outras investigações. (VITALE et al., 2012; LOPES et al., 2013; PINEROLI et al., 2002)

Além disso, foi descrita na DP a presença de prejuízos no processamento auditivo dos sons, que envolve a atividade de estruturas centrais do sistema auditivo. Entre os doentes há pior sensibilidade para discriminar diferenças sutis nos padrões

sonoros relacionados com a frequência e intensidade, quando comparados a indivíduos com a mesma faixa etária sem a doença. (TROCHE et al., 2012) Quanto ao processamento temporal dos sons, os parkinsonianos apresentam limiares de detecção de intervalos aumentados e maior dificuldade na identificação da duração dos estímulos, traduzindo um prejuízo na resolução auditiva temporal. (GUEHL et al., 2008) O mesmo foi constatado em estudo que analisou o desempenho dos doentes na tarefa de produção temporal, na qual a resposta esperada envolvia a nomeação do tempo de duração do intervalo entre os sons apresentados. (JONES et al., 2008)

Os sujeitos com DP também demonstraram sensibilidade reduzida para julgar diferentes intervalos entre sons apresentados, tanto para intervalos interestímulos de curta duração (entre 100 e 500 milissegundos) como para intervalos longos (1 e 5 segundos), havendo maior dificuldade em discriminar intervalos longos. Estes achados sugerem prejuízos na habilidade de resolução temporal por alterações na velocidade do 'relógio interno' nos portadores da DP. (SMITH et al., 2007)

Controversamente, a sensibilidade para discriminação de diferenças sutis quanto a duração dos sons não parece ser diferente entre sujeitos com DP e controles. (TROCHE et al., 2012) Da mesma forma, o desempenho dos doentes não foi diferente dos controles em algumas tarefas que envolvem outras habilidades de percepção temporal, como a percepção de pulsos, a identificação de tons puros periódicos na presença de ruído de fundo e a reprodução temporal. (GEISER; KAELIN-LANG, 2011; JONES et al., 2008; TROCHE et al., 2012)

É possível que a identificação de resultados divergentes entre os estudos possa ter sido influenciada pelo emprego de métodos diversificados para avaliação das habilidades auditivas. Embora tenham a temporalidade da percepção sonora como um eixo comum, as estratégias envolvidas no desempenho das tarefas são diferenciadas, sugerindo que nem todos os aspectos envolvidos no processamento temporal estão comprometidos na DP.

O processo fisiopatológico que responderia por alterações auditivas mais proeminentes na DP ainda não foi claramente estabelecido, porém algumas hipóteses foram formuladas. Os autores especulam que a proeminente redução dopaminérgica no gânglio basal, apontado como o principal modulador da percepção temporal, implicaria em uma lentificação do relógio interno, promovendo os prejuízos no

processamento temporal dos sons. (GUEHL et al., 2008; SMITH et al., 2007) No entanto, essas alterações na percepção temporal também são atribuídas aos déficits cognitivos de atenção e memória observados na DP, que mantém estreita relação com neurotransmissores noradrenérgicos e colinérgicos. (GEISER; KAELIN-LANG, 2011; JONES et al., 2008)

Estas hipóteses são aceitáveis para o esclarecimento dos déficits que envolvem o processamento auditivo observados na DP. No entanto, para o entendimento das reduções da sensibilidade auditiva para tons puros, observada em alguns estudos, somente seriam esclarecedoras se a redução da acuidade auditiva nos sujeitos com DP for considerada secundária às desordens de processamento auditivo. Para tanto, seria necessária a análise da atividade funcional coclear, realizada através da pesquisa das emissões otoacústicas, identificando se há comprometimento do sistema auditivo periférico unicamente ou concomitante ao prejuízo central na DP, complementando as informações audiológicas obtidas nos estudos.

Até o presente momento, apenas Pisani e colaboradores (2015) apresentaram resultados de um estudo com a pesquisa das Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE) na DP. Estes resultados demonstraram que as EOAE nos sujeitos com DP apresentam medidas mais reduzidas que controles antes de iniciarem a reposição dopaminérgica, e que após o tratamento houve melhora do sinal das Emissões OtoAcústicas Evocadas por Produto de Distorção (EOAE-PD).

Outro aspecto negligenciado pelos pesquisadores é o desempenho do sistema eferente olivococlear medial na modulação das respostas cocleares dos sujeitos com DP. Conforme reportado anteriormente, existem evidências de que esse sistema apresenta degenerações decorrentes do envelhecimento que estão associadas à redução da modulação coclear na percepção de padrões de fala, incorrendo em prejuízos no processamento auditivo. (MUKARI; MAMAT, 2008; SELUAKUMARAN et al., 2008;)

Embora as fibras neurais do sistema eferente se originem da porção medial do complexo olivar superior no tronco encefálico, existem indícios da existência em humanos de uma via cortico-olivococlear, oriunda do córtex auditivo temporal, que

realiza um controle ‘*top-down*’ desse sistema, modulando as atividades micromecânicas cocleares. (HARKRIDER; BOWERS, 2009; PERROT et al., 2006)

Assim, considerando que o processo fisiopatológico da DP envolve a degeneração neural progressiva em estruturas do tronco encefálico em direção ao córtex cerebral, é possível hipotetizar que alterações funcionais do sistema auditivo eferente olivococlear medial também estejam implicadas na presença de comprometimentos auditivos mais proeminentes na DP.

Essa hipótese é reforçada pelos achados de estudos experimentais com camundongos, os quais demonstraram a presença da alfa-sinucleína nos terminais sinápticos dos neurônios do sistema eferente (AKIL et al., 2008; PARK et al., 2011), que tem conexão com as células ciliadas externas do órgão de Corti. O papel desempenhado por essa proteína ainda não foi claramente estabelecido, no entanto, parece exercer uma função de controle na liberação sustentada da acetilcolina nas vesículas sinápticas. (BENDOR; LOGAN; EDWARDS, 2013)

Em camundongos utilizados como modelo para o estudo do desenvolvimento precoce da presbiacusia, foi identificada uma diminuição dos níveis de alfa-sinucleína nesses terminais, sugerindo que a deficiência dessa proteína sináptica pode reduzir a função do sistema eferente medial e levar a degeneração e disfunção do sistema eferente nesses ratos. (PARK et al., 2011) Desta forma, a extrapolação desses achados permite inferir que a presença da alfa-sinucleína no sistema eferente talvez seja um elemento de conexão entre a presbiacusia e a DP. Partindo dessa premissa, especula-se que a presbiacusia pode ser mais precoce em sujeitos com DP pelo efeito combinado entre os processos decorrentes do envelhecimento e a neurodegeneração intrínseca da DP.

## **8 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 8.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo seccional conduzido com sujeitos portadores de doença de Parkinson idiopática e indivíduos sem a doença, desenvolvido no período entre março de 2015 a junho de 2016.

## 8.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia sob protocolo 843.890 em 23/10/2014. (ANEXO A) Todos os participantes assinaram Termo de consentimento livre e pré-esclarecido (APÊNDICE A).

## 8.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo investigou os achados audiológicos de dois grupos distintos, denominados grupo DP e Não DP, configurados a partir do diagnóstico da DP.

A constituição do grupo DP teve por base todos os indivíduos acompanhados no ambulatório de Movimentos Involuntários do Complexo Ambulatorial Professor Magalhães Neto - UFBA, entre os anos de 2010 e 2015, com diagnóstico de DP idiopática. Foi fornecida uma lista pelos profissionais do serviço, a qual foi construída a partir dos arquivos de registro dos pacientes acompanhados para a dispensação de medicamentos, bem como da agenda de atendimentos no período da pesquisa.

O diagnóstico da DP neste serviço é estabelecido a partir dos critérios clínicos propostos pelo Banco de Cérebros do Reino Unido (HUGHES et al., 1992), sendo identificados como doentes aqueles que apresentarem bradicinesia, acompanhada de pelo menos um dos outros sinais motores (tremor, rigidez, bradicinesia ou instabilidade postural que não seja causada por comprometimentos primários visuais, cerebelares, vestibulares ou disfunções proprioceptivas) e resposta ao tratamento com levodopa.

Para a formação do grupo Não DP foram convidados pacientes atendidos em outros ambulatórios do complexo HUPES, assim como cônjuges, acompanhantes e amigos dos sujeitos do grupo DP, residentes no município de Salvador-BA e sem diagnóstico da doença, seguindo a mesma proporção de sexo e idade do grupo DP.

Foram considerados não elegíveis para participação no estudo, para ambos os grupos, sujeitos que apresentaram histórico das seguintes condições de saúde:

- a) Antecedentes de traumatismo crânio-encefálico ou acidente vascular encefálico;
- b) Distúrbios psiquiátricos graves (esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão), parkinsonismo secundário ou de outras doenças neurodegenerativas concomitantes ou não à doença de Parkinson;
- c) Doenças otológicas, como otite média crônica colesteatomatosa ou supurativa recorrente, otosclerose, doença de Menière ou hidrops endolinfático, neuropatia auditiva e schwannoma do VIII nervo;
- d) Perda auditiva congênita ou diagnosticada antes dos 40 anos;
- e) Doença renal crônica dialítica.

Como fator de exclusão foi considerado quadro sugestivo de alteração cognitiva, não fazendo parte das análises os resultados das avaliações de sujeitos cuja pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (ANEXO B) foi inferior a 24 e 18 pontos (ALMEIDA, 1998), considerando os pontos de corte para indivíduos alfabetizados e não alfabetizados respectivamente.

#### 8.4 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Todos os voluntários considerados elegíveis para o grupo DP e Não DP foram orientados a comparecer no local indicado para as avaliações, em jejum de 12 horas.

O Termo de consentimento livre e pré-esclarecido (APÊNDICE A) foi apresentado e assinado após sua leitura e esclarecimento de todas as dúvidas dos

participantes. Estes foram encaminhados ao laboratório de análises clínicas do Instituto de Ciências da Saúde - UFBA para a coleta de amostras de sangue e, logo após, foi oferecido leve jejum. Nestas amostras foram investigados os níveis de hemoglobina glicosilada, glicemia em jejum, triglicérides, colesterol total e frações, a fim de identificar quadros não controlados de diabetes e dislipidemias.

Na etapa seguinte, os indivíduos foram encaminhados ao Serviço de Audiologia onde foi preenchida a primeira parte da Ficha de coleta desenvolvida para o estudo (APÊNDICE B). Nesta ficha foram registrados dados referentes à identificação do sujeito (nome, sexo, data de nascimento e informações de contato), dados sócio educacionais (renda familiar, número de sujeitos na moradia, nível educacional, ocupação atual e pregressa), quadro clínico da DP (estágio da doença, tempo de diagnóstico da doença, tempo decorrido desde o início dos sintomas e esquema de tratamento atual), histórico otológico atual e progresso (sinais e sintomas otológicos e vestibulares), exposição a níveis elevados de pressão sonora (frequência e contemporaneidade) e quadro clínico geral (diagnóstico de diabetes e hipertensão, tempo de doença e tratamento).

O estágio da doença foi estabelecido, por pesquisador treinado, de acordo com a classificação de Hoehn e Yahr (1967), a qual indica a ausência de sinais motores da doença como estágio zero (não doentes) e presença de tremor, rigidez ou bradicinesia na forma uni ou bilaterais como estágios I e II, respectivamente. O estágio III foi identificado pelo surgimento da instabilidade postural, porém com independência para a marcha. Por fim, quando verificado o agravamento da instabilidade postural, gerando dependência de auxílio para deslocamento, foi indicado o estágio IV e o estágio V na presença de incapacidade grave de movimentos com utilização de cadeira de rodas como meio único de locomoção.

As avaliações foram iniciadas pela investigação do quadro cognitivo através da versão em português do MEEM. (ALMEIDA, 1998) Este é um teste validado para a avaliar mudanças do estado cognitivo em pacientes geriátricos, pontuando o desempenho dos avaliados em uma escala de 0 a 30. Nesta pesquisa foram observadas funções cognitivas específicas, como a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e

capacidade construtiva visual (1 ponto). O quadro cognitivo foi identificado como alterado em pontuações inferiores a 24 e 18 para indivíduos alfabetizados e não alfabetizados, respectivamente.

Em seguida foi realizada avaliação audiológica por profissional treinado e habilitado. Os testes auditivos comportamentais foram realizados em cabina acústica devidamente aferida, com o audiômetro Interacoustics modelo AC 40 acoplado a fones supra aurais, modelo TDH39. As medidas eletroacústicas foram obtidas no imitanciômetro modelo AZ7, também fabricado pela Interacoustics, assim como no equipamento portátil AccuScreen para pesquisa das Emissões Otoacústicas, fabricado pela Madsen. As EOAE-PD também foram medidas dentro da cabina acústica.

A seguir são descritos os métodos empregados em cada procedimento audiológico, apresentados segundo a ordem em que foram realizados no estudo. É relevante esclarecer que esta ordem foi estabelecida visando as melhores condições para minimizar a influência da fadiga no nível atencional dos participantes durante os testes comportamentais:

- a) Meatoscopia: Inspeção do meato auditivo externo, com otoscópio modelo Mini2000 da marca Heine, para a identificação de condições apropriadas para a testagem. Os sujeitos que apresentaram qualquer tipo de obstrução foram encaminhados para avaliação otorrinolaringológica e orientados a retornar logo após o tratamento.
  
- b) Limiar de Recepção de Fala (LRF): Investigação do limiar de recepção de fala, identificado a partir da menor intensidade em que o indivíduo repetiu adequadamente duas entre quatro palavras apresentadas. Esta medida foi estabelecida antes das demais para que se obtivesse uma estimativa inicial da média dos limiares tonais em 500, 1000 e 2000 Hz.
  
- c) Teste Dicótico de Dígitos (TDD): Este teste foi realizado com um aparelho de som acoplado ao audiômetro, o qual reproduziu a gravação de uma lista

onde 20 sequências de quatro dígitos pronunciados em pares (combinações de números entre quatro e nove). Esta lista foi apresentada ao participante na intensidade de 50 dBNS em relação ao limiar de recepção de fala. Cada par de dígitos foi emitido simultaneamente em cada um dos fones, e o sujeito foi orientado a repetir oralmente os quatro números apresentados, independentemente da ordem. Calculou-se para cada orelha o percentual de números reconhecidos corretamente. (PEREIRA; SCHOCHAT, 1997)

- d) Reconhecimento de Padrões de Duração (DPS) (MUSIEK; BARAN, PINHEIRO, 1990): Utilizando os mesmos equipamentos que o teste anterior, foi reproduzida em 50 dBNS a gravação de tons puros (frequência de 440 Hz) longos (2000 milissegundos) e curtos (500 milissegundos), organizados em dez sequências de três. O sujeito foi orientado a informar, após cada sequência, qual a ordem de apresentação percebida (exemplo: longo-curto-longo) e, assim, registrado o percentual de acertos.
- e) Gaps In Noise (GIN): Da mesma forma que os testes anteriores, foram apresentados segmentos de seis milissegundos (ms) de ruído branco, interrompidos por zero a três intervalos de silêncio (gap) com duração entre dois e 20 ms. O estímulo foi emitido pelos fones simultaneamente para ambas as orelhas (SAMELLI; SCHOCHAT, 2008), em intensidade confortável entre 35-50 dBNS. (WEIHING; MUSIEK; SHINN, 2007) Cada intervalo ocorreu seis vezes ao longo da lista de 29 segmentos de ruído, ou seja, seis gaps de dois ms, seis de três ms, seis de quatro ms, e assim sucessivamente. O sujeito foi orientado a sinalizar toda vez que percebesse o intervalo silencioso. O limiar de detecção do intervalo foi determinado pelo menor intervalo identificado corretamente em quatro das seis apresentações.
- f) Audiometria Tonal Liminar (ATL): Foram pesquisados os limiares tonais de audibilidade por via aérea (fones supra aurais TDH39) nas frequências de

1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 500 e 250 Hz sequencialmente, para ambas as orelhas. A investigação dos limiares tonais por via óssea foi realizada sempre que o limiar auditivo aéreo foi superior a 20 dBNA. Para este procedimento os sujeitos foram orientados a sinalizar toda vez que o tom teste fosse percebido, sendo considerado como limiar a menor intensidade em que o som foi detectado em 50% das apresentações. O mascaramento foi realizado sempre que identificado o risco de ocorrência de detecção do som na orelha não testada.

- g) Índice de Reconhecimento de Fala (IRF): Foi apresentada uma lista de 25 monossílabos, em intensidade confortavelmente audível, na modalidade viva-voz, em cada orelha separadamente. Foi registrado o percentual de palavras reconhecidas corretamente e apresentada nova lista com dissílabos e trissílabos sempre que esse percentual foi inferior a 88%.
- h) Curva timpanométrica: A pesquisa foi realizada com o imitanciômetro, através de uma sonda-teste acoplada a uma oliva promovendo a vedação do meato auditivo externo do sujeito. O sistema tímpano-ossicular do sujeito foi submetido a variações na pressão do ar contido na cavidade da orelha externa (+200 a -600 dapa), demonstrando a mobilidade do sistema tímpano-ossicular por meio das medidas da compliância em cada uma das condições de pressão. Foram registradas a compliância e a pressão no pico de máxima admitância. A curva timpanométrica foi pesquisada para inferência das condições da orelha média, como parâmetro de confirmação do tipo de perda identificado na ATL e verificação de condições de orelha média adequadas à pesquisa das emissões otoacústicas e efeito de supressão.
- i) Reflexos acústico-estapedianos contralaterais (RAEC): Após a pesquisa da curva timpanométrica, foi identificado o limiar do reflexo com a emissão de tons puros em intensidade superior a 70 dBNA nas frequências de 500 a

4000 Hz, através de fone supra aural posicionado na orelha contralateral à sonda-teste. Foi registrada a menor intensidade em que a contração do músculo estapédio foi captada pelo equipamento e calculada a diferença entre o limiar tonal e do reflexo por orelha.

Estas diferenças foram classificadas de acordo com os critérios propostos por Jerger, Oliver e Jenkins (1987), nos quais o padrão **normal** é atribuído quando o diferencial for igual ou superior a 60dBNA, porém inferior ou igual a 100 dBNA em todas as frequências. O RAEC **umentado** foi identificado quando o diferencial, em pelo menos uma das frequências pesquisadas, foi superior a 100 dBNA ou na presença de reflexo ausente e limiar audiométrico inferior a 25 dBNA (excetuando-se os casos de perda auditiva condutiva). Este padrão pode estar associado à presença de comprometimento auditivo retrococlear. (JERGER; OLIVER; JENKINS, 1987)

Quando o diferencial foi inferior a 60 dBNA em pelo menos uma frequência avaliada, sem que houvesse nenhum outro diferencial configurado como aumentado na mesma orelha, o RAEC foi caracterizado como sugestivo da presença de **Recrutamento Objetivo de Metz** (1952). Na ausência do RAEC foi indicado como **inconclusivo**.

- j) Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção (EOAE-PD): Os sujeitos com curvas timpanométricas tipo A, Ar ou Ad foram submetidos à pesquisa das EOAE-PD. Nesta, a partir da emissão de dois tons puros na intensidade de 60 dB, a resposta das células ciliadas externas foram captadas e mensuradas por uma sonda-teste posicionada no meato auditivo externo do indivíduo. As avaliações foram realizadas na região coclear próxima às frequências de 2, 3, 4 e 5 kHz e os parâmetros considerados na análise contemplaram os valores do sinal da emissão e do ruído de fundo, bem como a relação numérica entre o sinal e o ruído. A presença de emissão foi identificada quando o sinal foi maior que o ruído em pelo menos 3 dB e a medida do sinal estava acima de -5 dB.

l) Efeito de supressão/redução das EOAE-PD: Pesquisado quando um ruído branco foi apresentado enquanto uma segunda pesquisa das EOAE-PD foi realizada. Para tanto, o ruído foi emitido pelo fone do audiômetro na orelha contralateral à sonda, na intensidade de 60 dBNA. Para as frequências que apresentaram presença de EOAE-PD na avaliação inicial, foi calculada a magnitude da supressão/redução da EOAE-PD em cada frequência, estimada pela diferença entre o sinal da emissão obtida na ausência e na presença de ruído contralateral. Quando a medida da magnitude foi superior a 0,5 dB o efeito de supressão/redução da EOAE-PD foi identificado como presente.

Após a conclusão dos procedimentos de avaliação audiológica, foi realizada a aferição das medidas da tensão arterial com tensiômetro automático modelo HEM-7113 da marca OMRON. Na Ficha de coleta foram registrados os valores da pressão sistólica e diastólica medidas em ambos os braços.

## 8.5 INTERPRETAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Os dados coletados foram digitados no software Excel (versão 2007) e analisados no ambiente estatístico “R” (versão 2.11.0).

Para a caracterização da presença de problemas de saúde metabólicos e sistêmicos, os dados coletados nos exames laboratoriais foram analisados. O quadro sugestivo de diabetes foi identificado por glicemia em jejum superior ou igual a 126 mg/dl e hemoglobina glicosilada acima de 6%, segundo as diretrizes propostas pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia (2004) e do posicionamento do Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada (2009). Já a identificação de quadro de dislipidemia teve por base as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2014) e foi verificada na presença de níveis de colesterol LDL superiores a 160 mg/dl ou triglicérides iguais ou maiores que 200 mg/dl. Além disso, o quadro sugestivo de hipertensão arterial foi identificado quando a aferição da

pressão sistólica indicou valores superiores a 140 mmHg. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014)

Para a análise dos achados audiológicos, foi estabelecido o resultado de cada orelha nas avaliações que forneceram medidas monoaurais. No entanto, a medida obtida na pior orelha determinou a conclusão final quanto à presença ou ausência de comprometimento, em cada teste.

Com o intuito de melhor descrever a amplitude dos comprometimentos audiométricos, os critérios para a classificação dos audiogramas seguiram as diretrizes propostas por Russo e colaboradores (2009). Para a análise da abrangência tonotópica das alterações, os audiogramas de cada orelha foram classificados segundo o número de limiares audiométricos superiores ao padrão de normalidade. Assim, o audiograma foi classificado como **normal** quando todos os limiares audiométricos foram inferiores a 25 dBNA. A **perda auditiva isolada** foi designada sempre que apenas um dos limiares tonais foi igual ou superior a 25 dBNA e a denominação **perda auditiva** na presença de dois ou mais limiares iguais ou superiores a 25 dBNA.

Outra forma utilizada para a análise das alterações audiométricas visou quantificar a gravidade da redução da sensibilidade tonal, verificada pela média das frequências de 0,5 a 4 kHz, a qual foi classificada conforme as categorias apresentadas no Quadro 1.

**Quadro 1** - Classificação dos graus de perda auditiva.

Média dos limiares tonais nas frequências de 0,5 a 4 kHz	Grau de perda auditiva
≤ 20 dBNA	Normal
21 ⇄ 40 dBNA	Leve
41 ⇄ 70 dBNA	Moderado
71 ⇄ 95 dBNA	Severo
> 95 dBNA	Profundo

**Fonte:** Adaptada da Sociedade Britânica de Audiologia (apud RUSSO et al., 2009)

Visando complementar a configuração do quadro audiológico, foi incluída a análise da média dos limiares tonais nas frequências de 6 e 8 kHz. Esta medida se justifica pelo fato de que em muitas doenças o início do acometimento do sistema auditivo periférico ocorre na porção basal da cóclea e, com o agravamento da perda

sensorial, as alterações ascendem em direção ao meio e ápice da estrutura, só então levando a alterações na percepção de sons de frequência média e grave. Assim, caso os limiares tonais nestas frequências não sejam observados, a gravidade das alterações possivelmente será subestimada. Na ausência de uma normativa pré-estabelecida pelo meio científico, os níveis de categorização desta média foram estabelecidos a partir dos quartis da distribuição no grupo Não DP, conforme Quadro 2.

**Quadro 2** - Categorização do grau da perda auditiva a partir da média de 6 e 8 kHz

Média dos limiares tonais nas frequências de 6 e 8 kHz*	Níveis de perda auditiva
< 22,5 dBNA	Nível 0
22,5 ⇄ 36,1 dBNA	Nível 1
36,2 ⇄ 51,8 dBNA	Nível 2
≥ 51,9 dBNA	Nível 3

Fonte: Elaboração da autora

\*Nota: Intervalos obtidos a partir dos percentis 25, 50 e 75 da distribuição das médias de 6 e 8 kHz do grupo Não DP.

Contribuindo com aspectos quanto à localização das alterações, o tipo da perda auditiva foi determinado de acordo com os parâmetros definidos por Silman e Silverman (1997 apud CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA, 2013), os quais consideram a interação entre os limiares tonais por via aérea e óssea. O tipo **sensorioneural** foi atribuído às orelhas nas quais os limiares aéreos foram superiores a 20 dBNA e a diferença entre estes e os limiares por via óssea foi no máximo de 10 dBNA. Entretanto, quando a diferença entre os limiares aéreos e ósseos foi maior que 10 dBNA e os limiares ósseos obtidos, em todas as frequências pesquisadas, foram inferiores ou iguais a 15 dBNA a perda foi classificada como do tipo **condutivo**. Por fim, perda foi indicada como **mista** quando em pelo menos uma das frequências pesquisadas o limiar ósseo foi superior a 15 dBNA e o diferencial aéreo-ósseo superior a 10 dBNA.

## 8.6 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foram estimadas as medidas resumo e frequência das variáveis numéricas e categóricas, para a caracterização dos grupos Não DP e DP de

acordo com a idade, sexo, nível educacional, faixa etária, quadro sugestivo de diabetes e hipertensão, bem como histórico de exposição a ruído. Além disso, para o grupo DP foram descritas as medidas das variáveis tempo de doença, idade de início da manifestação da doença, dose diária de levodopa e gravidade dos sinais motores segundo H&Y. A variável tempo de doença foi estabelecida a partir do cálculo do tempo decorrido desde o início dos sintomas motores até o dia da avaliação e a idade de início da DP foi identificada pela idade do sujeito à época em que percebeu o início dos sintomas motores.

Para a estimativa da frequência de alterações audiológicas nos grupos Não DP e DP, cada procedimento de diagnóstico foi analisado e identificados resultados compatíveis com alteração da funcionalidade do sistema auditivo, estabelecidos conforme descrição abaixo:

- a) Audiometria Tonal Liminar: audiograma foi caracterizado por perda auditiva ou perda auditiva isolada, grau da perda leve ou superior e média de 6 e 8 kHz nos níveis 1, 2 ou 3;
- b) RAEC: reflexos considerados aumentados ou sugestivos de Recrutamento Objetivos de Metz (1952);
- c) DPS: percentual de reconhecimento de sequências inferior a 83% (CORAZZA, 1998);
- d) TDD: Percentual de acertos inferior a 78% para sujeitos sem perda auditiva e 60% para sujeitos com perda auditiva (PEREIRA; SCHOCHAT, 1997);
- e) GIN: Limiares de detecção do intervalo superiores a 5 ms (MUSIEK et al., 2005);
- f) EOAE-PD: EOAE-PD ausente em três frequências ou mais;
- g) Efeito de supressão/redução das EOAE-PD: Ausente em todas as frequências pesquisadas.

Foram estimadas ainda as frequências de alterações e medidas resumo dos resultados dos procedimentos audiológicos de cada um dos grupos, de acordo com o

sexo, idade, idade de início da DP e estadiamento da doença segundo H&Y. Para essas análises foi realizada a estratificação dos grupos de acordo com idade inferior e superior a 65 anos, por ser apontada pela literatura como a idade de maior risco para a progressão dos prejuízos cognitivos na DP. (WILLAMS-GRAY et al., 2013)

Por não haver padrões estabelecidos como referência para a idade de início da DP, a mediana da distribuição da idade na época do início dos sintomas foi utilizada para estratificar o grupo DP de acordo com início da doença precoce ( $DP < 55$  anos) ou tardio ( $DP \geq 55$  anos). Quanto ao estadiamento da doença, o surgimento da instabilidade postural se configura com um marco na evolução do quadro motor. (EVANS et al., 2011; WILLAMS-GRAY et al., 2013) Sendo assim, o estágio III de H&Y, caracterizado pelo surgimento desta instabilidade, foi considerado como referência para a estratificação do grupo DP de acordo com a gravidade da doença, sendo considerados os subgrupos DP inicial (sujeitos classificados com H&Y menor que III) e DP avançado (H&Y igual ou superior a III).

A comparação entre os grupos através de medidas estatísticas inferenciais foi realizada com os testes qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Teste de igualdade de proporções, para a análise de variáveis dicotômicas ou ordinais. A comparação entre variáveis numéricas foi realizada com os testes t Student e Mann-Whitney, de acordo com a normalidade das distribuições. O teste Shapiro Wilk foi utilizado para os testes de normalidade das variáveis e o teste F foi aplicado para comparar as variâncias entre as distribuições das variáveis.

As medidas de correlação entre as variáveis foram calculadas pelo coeficiente de correlação de postos de Spearman.

## **9 RESULTADOS**

A lista fornecida pela equipe do ambulatório de Movimentos Involuntários identificou 269 sujeitos com DP idiopática, cadastrados para dispensação de medicamentos e/ou para acompanhamento clínico entre os anos de 2010 e 2015. Os dados de contato telefônico desatualizados respondem por quase a totalidade de perdas da população (63,9%), de forma que apenas 97 indivíduos foram localizados.

Dentre os indivíduos contatados, 17 são falecidos (17,5%) e cinco (5,1%) foram considerados inelegíveis por apresentar histórico de otite média crônica colesteatomatosa (um), quadro demencial avançado (dois) e história de acidente vascular encefálico (dois). Houve 24 casos de recusa em participar do estudo (24,7%) motivadas por dificuldades inerentes ao contexto dos comprometimentos motores da DP, relacionadas a quadros graves de prejuízo ou incapacidade locomotora (14), indisponibilidade de acompanhantes para o deslocamento até o local da pesquisa (cinco), bem como dificuldade para permanência em jejum conforme exigido para a coleta do sangue (cinco), o que implicaria em adiamento da ingesta do medicamento de controle das manifestações motoras, gerando importante limitação desses pacientes durante o período de deslocamento até o local da pesquisa.

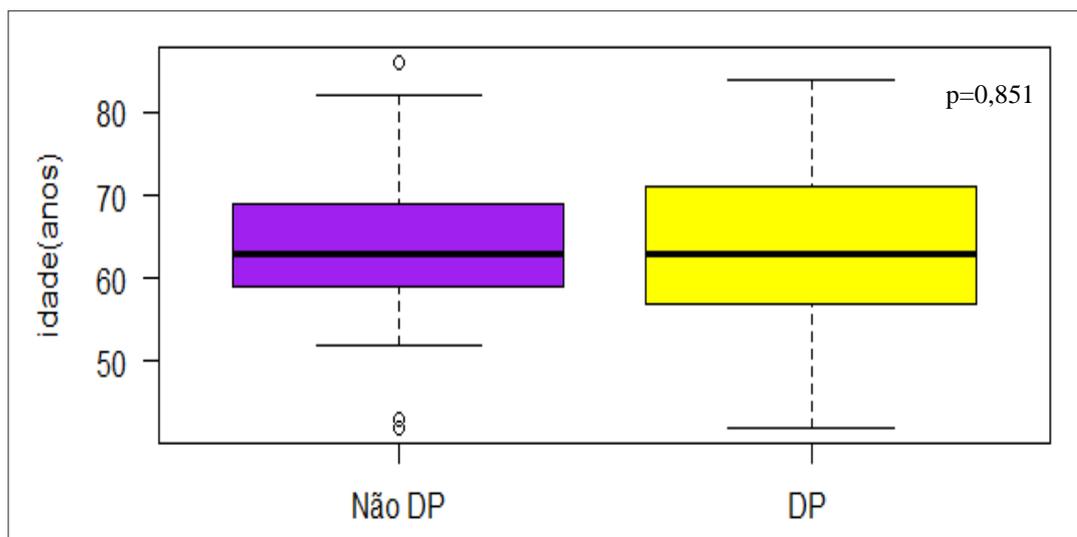
Por fim, 51 indivíduos compareceram para as avaliações, porém um participante foi excluído por apresentar MEEM alterado. Desta forma, as análises deste estudo tiveram por base as avaliações audiológicas e clínicas de 50 indivíduos diagnosticados com doença de Parkinson idiopática, sendo em sua maioria homens (grupo DP), e 46 indivíduos sem DP (grupo Não DP).

Na Tabela 1 estão descritas as características dos grupos Não DP e DP, de acordo com variáveis biológicas, educacionais e clínicas. Já na Figura 1 é apresentada a distribuição das idades entre os grupos.

**Tabela 1** - Características biológicas, educacionais e clínicas dos participantes, de acordo com o grupo Não DP e DP

Variáveis	Grupos				p-valor
	Não DP (46)	%	DP (50)	%	
Sexo					
Feminino	18	39,1	15	30,0	0,347
Masculino	28	60,9	35	70,0	
Anos de estudo					
≤ 9	10	21,7	19	38,0	0,083
> 9	36	78,3	31	62,0	
Faixa etária (anos)					
42 ↔ 64	26	56,5	31	62,0	0,585
65 ↔ 86	20	43,5	19	38,0	
Diabetes					
Não	38	82,6	41	82,0	0,938
Sim	8	17,4	9	18,0	
Hipertensão Arterial Sistêmica					
Não	34	73,9	40	80,0	0,478
Sim	12	26,1	10	20,0	
Exposição à ruído					
Não	36	78,3	36	72,0	0,479
Sim	10	21,7	14	28,0	

**Fonte:** Elaboração da autora

**Figura 1** - Distribuição da idade dos sujeitos dos grupos Não DP e DP

**Fonte:** Elaboração da autora

Com relação aos aspectos clínicos da DP, os sujeitos avaliados apresentam tempo médio de doença de 9,2 anos (desvio-padrão 6,5), havendo variação entre 6 meses e 36 anos. O início da DP ocorreu em média aos 54,2 anos (desvio-padrão 11,3), sendo a idade mínima 27 anos e máxima 78 anos. No que diz respeito ao uso diário de levodopa para o tratamento dos sintomas motores, verificou-se que as doses oscilam entre 100 e 1500 mg/dia, com média de 679,2 mg/dia (desvio-padrão 305,9). Quanto a gravidade dos sinais motores, classificada segundo os estágios descritos por H&Y, predominam sujeitos em estágios iniciais da doença (68%), sendo 13 e 21 participantes nos estágios I e II, respectivamente, e nos estágios mais avançados 11 indivíduos com H&Y III e cinco com H&Y IV.

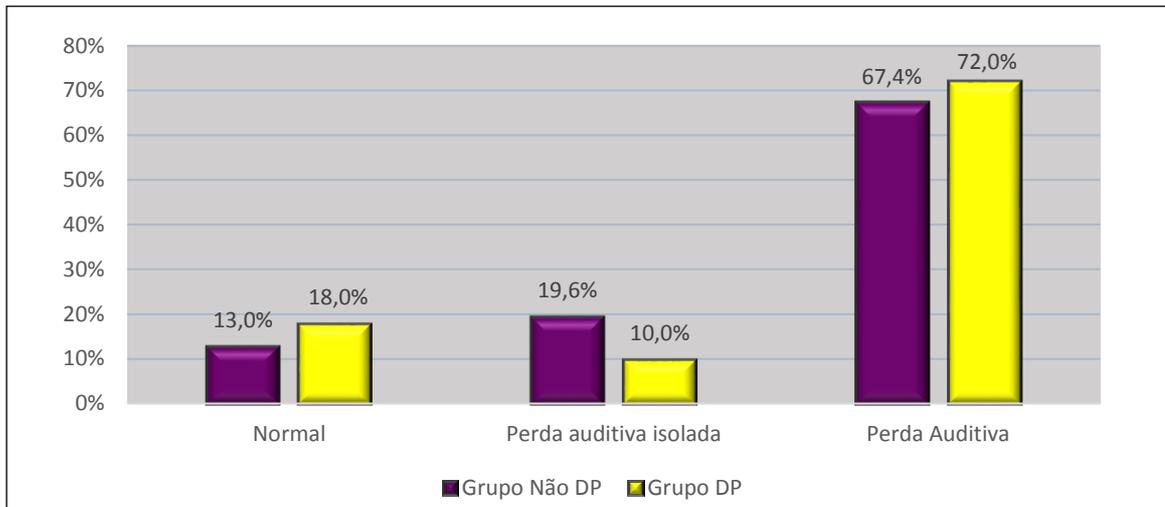
## 9.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ACHADOS AUDIOLÓGICOS NOS GRUPOS NÃO DP E DP

Esta subseção está dividida em dois tópicos, nos quais são apresentadas as comparações entre os grupos Não DP e DP a partir da análise qualitativa e quantitativa dos resultados dos exames auditivos realizados.

### 9.1.1 Frequência de alterações auditivas

A análise dos audiogramas, configurados a partir da ATL, permitiu identificar que 41 sujeitos (82%) do grupo DP apresentaram redução da sensibilidade auditiva, para pelo menos um dos tons puros pesquisados, em alguma das orelhas. No grupo Não DP verifica-se um padrão similar, onde 40 sujeitos (86,9%) apresentaram alguma alteração no exame audiométrico. Para ambos os grupos houve maior número de indivíduos com dois ou mais limiares audiométricos alterados, conforme verifica-se na Figura 2. Não houve diferença estatisticamente significantes entre os grupos ( $p=0,377$ ).

**Figura 2** - Classificação dos audiogramas quanto à presença de perda auditiva, nos grupos Não DP e DP



**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** p-valor =0,377

Na identificação do tipo de perda auditiva, todos audiogramas foram classificados como tipo sensorioneural e o grau da perda auditiva foi estabelecido para 18 (45%) audiogramas no grupo Não DP e 17 (41,5%) no grupo DP (Tabela 2). A média das frequências de 6 e 8 kHz indicou nível 1 ou superior em 36 audiogramas, correspondendo a 78,3% e 72% dos grupos Não DP e DP, respectivamente. Para todas as análises, os percentuais de alterações na ATL observados em cada grupo foram semelhantes e não estatisticamente significantes.

Quanto às alterações no RAEC, em todos os participantes verificou-se a presença de recrutamento objetivo de Metz (1952), sendo essa alteração encontrada em maior número nos sujeitos do grupo DP (Tabela 2).

Na pesquisa das EOA-E-PD, dois sujeitos do grupo Não DP e três do grupo DP não apresentaram condições técnicas para a realização do procedimento (instabilidade da sonda no meato acústico externo). Sendo assim, os resultados apresentados foram obtidos em 44 indivíduos do grupo Não DP e 47 do grupo DP.

**Tabela 2** - Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos, de acordo com os grupos Não DP e DP

Procedimentos	Grupos				p-valor
	Não DP		DP		
	N	%	N	%	
ATL					
Grau (0,5 a 4 kHz)					
Leve	14/18	77,8	13/17	76,5	0,798
Moderado	4/18	22,2	4/17	23,5	1,000
Média 6 e 8 kHz					
Nível 1	13/36	36,1	12/36	33,3	0,808
Nível 2	11/36	30,6	10/36	27,8	0,828
Nível 3	12/36	33,3	14/36	38,9	1,000
RAEC	12/46	26,1	23/50	46,0	0,043
EOAE-PD	25/44	56,8	25/47	53,2	0,728

**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** ATL Audiometria Tonal Liminar; RAEC Reflexo Acústico Estapediano Contralateral; EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocada por Produto de Distorção.

Os resultados dos procedimentos que avaliaram a via auditiva, prioritariamente em sua porção central, são descritos na Tabela 3. Em alguns sujeitos não foi possível realizar a pesquisa da supressão/redução das EOAE-PD devido à ausência das EOAE-PD e problemas técnicos na obtenção das medidas. Assim, apenas para este teste, as análises foram realizadas a partir dos resultados de 35 indivíduos do grupo Não DP e 42 do grupo DP. Em ambos os grupos há uma frequência reduzida de sujeitos com ausência do efeito de supressão/redução das EOAE-PD, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Nota-se que no DPS o número de alterações no grupo DP foi significativamente superior ao grupo Não DP e no teste GIN, apesar de haver uma elevada frequência de alterações, não houve distinção entre os grupos. Já no TDD as alterações foram pouco frequentes e também semelhantes entre os grupos.

**Tabela 3** - Frequência das alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP e DP

Procedimentos	Grupos				p-valor
	Não DP		DP		
	N	%	N	%	
Supressão/redução das EOA-E-PD	9/33	27,3	8/39	20,5	0,501
DPS	26/46	56,5	39/50	78,0	0,025
GIN	37/46	80,4	39/50	78,0	0,769
TDD	1/46	2,20	6/50	12,00	0,145

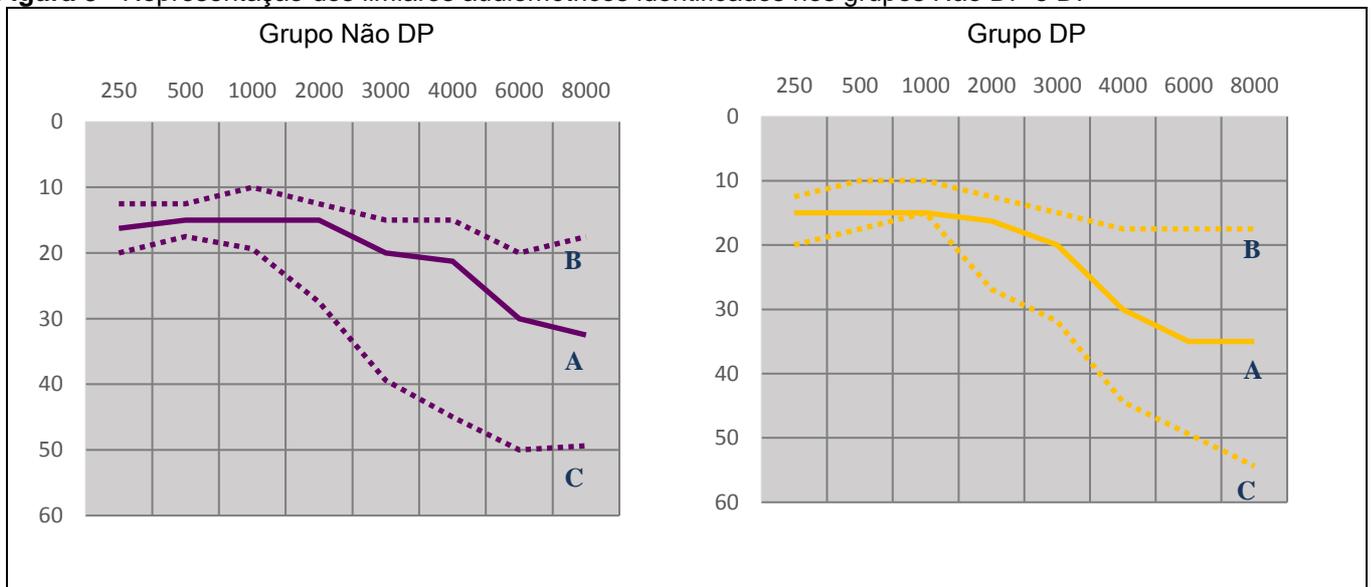
**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** EOA-E-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de dígitos.

### 9.1.2 Descrição dos resultados dos exames auditivos

A partir dos resultados da ATL é possível observar um perfil audiométrico muito semelhante entre os grupos (Tabela 4), os quais apresentam um aumento dos limiares tonais em direção às frequências agudas (Figura 3).

**Figura 3** - Representação dos limiares audiométricos identificados nos grupos Não DP e DP



**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** A) Mediana da distribuição do limiares audiométricos; B) Percentil 25; C) Percentil 75;

**Nota:** p-valor > 0,05

Com base nos dados descritos na Tabela 4, é possível verificar também que não há diferenças entre os grupos Não DP e DP em relação a magnitude da redução

das EOAÉ-PD, assim como nos resultados dos testes GIN e TDD. No entanto, a média do percentual de acertos no DPS no grupo DP foi inferior a do grupo Não DP, havendo significância estatística.

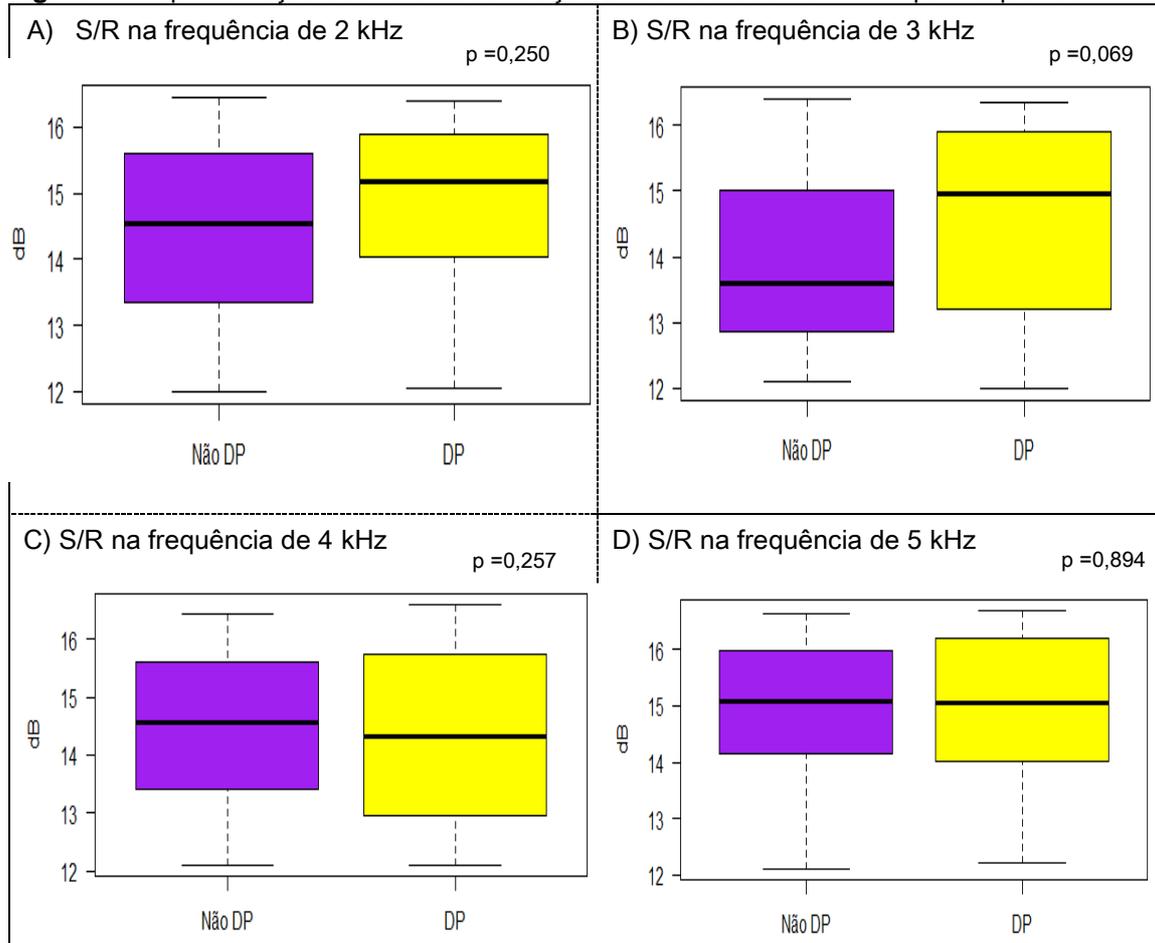
**Tabela 4** - Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas nos grupos Não DP e DP

Procedimentos	Grupo Não DP		Grupo DP		p-valor
	Média (dp)	Mediana (p25-p75)	Média (dp)	Mediana (p25-p75)	
<b>ATL</b>					
Média 0,5 a 4 kHz	23,8 (11,2)	19,0 (16,0-32,0)	22,5 (10,9)	19,5 (16,0-28,0)	0,583
Média 6 e 8 kHz	39,6 (20,7)	36,2 (22,5-51,9)	37,3 (20,8)	35,0 (18,1-52,5)	0,594
<b>Magnitude da Supressão/redução*</b>					
2 kHz	3,0 (2,4)	2,8 (2,0-3,8)	2,7 (2,7)	2,0 (0,9-3,5)	0,614
3 kHz	2,0 (1,2)	1,7 (1,4-2,7)	2,2 (2,0)	1,5 (0,8-3,1)	0,737
4 kHz	2,1 (1,5)	1,9 (0,9-2,6)	3,0 (1,7)	3,6 (0,8-3,4)	0,197
5 kHz	2,1 (3,3)	0,8 (0,4-2,0)	2,1 (3,2)	1,4 (0,4-2,0)	0,627
DPS	73,9 (24,2)	80,0 (60,0-90,0)	61,0 (25,2)	60,0 (40,0-80,0)	0,012
GIN	8,1 (2,7)	8,0 (6,0-10,0)	8,2 (3,1)	8,0 (6,0-10,0)	0,881
TDD	90,9 (9,8)	93,0 (88,0-98,0)	86,4 (18,8)	95,0 (85,0-98,0)	0,148

**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** ATL Audiometria Tonal Liminar; Magnitude da supressão/redução das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de dígitos.

A Figura 4 apresenta as distribuições das medidas das relações sinal/ruído das EOAÉ-PD por frequência avaliada.

**Figura 4** - Representação dos valores da relação sinal/ruído das EOAe-PD por frequência

**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** EOAe-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

## 9.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE DP E ALTERAÇÕES AUDITIVAS

Nesta sessão estão descritas as análises da associação entre a DP e alterações auditivas, realizadas por meio das medidas de correlação entre os resultados das avaliações audiológicas dos sujeitos com DP e aspectos clínicos da doença. Além disso, são apresentadas também as comparações entre os grupos Não DP e DP, de acordo com o sexo, idade, idade na época do início das manifestações clínicas da DP, bem como do estágio motor atual da doença.

### 9.2.1 Correlação entre os resultados das avaliações auditivas e parâmetros clínicos da DP

Alguns aspectos clínicos da DP estão associados aos resultados dos procedimentos audiológicos, considerando os testes de correlação apresentados na Tabela 5. A partir desta análise, verificamos que a dose diária de levodopa apresenta correlação positiva moderada com a magnitude da supressão/redução das EOAE-PD nas frequências de 2 e 3 kHz. Da mesma forma, a idade em que os sujeitos apresentaram o início das manifestações clínicas da DP se correlaciona positivamente com as médias dos limiares tonais, porém com a relação sinal/ruído das EOAE-PD o sentido da associação é inverso. No entanto, a força destas correlações é fraca.

Quanto ao tempo de doença, observamos correlações positivas e estatisticamente significantes com a magnitude da supressão/redução das EOAE-PD em 3 kHz e com o limiar do teste GIN.

**Tabela 5** - Resultados dos testes de correlação entre as variáveis clínicas da DP e os resultados das avaliações audiológicas

Parâmetro auditivo	Dose diária de Levodopa	Idade na época de início da DP	Tempo de doença	Estágio H&Y
<b>Media 500 a 4 kHz</b>	0,091	0,277*	0,130	0,145
<b>Média 6 e 8 kHz</b>	-0,034	0,309*	0,186	0,124
<b>DPS</b>	0,020	-0,187	0,073	-0,084
<b>GIN</b>	-0,052	0,169	0,274*	0,266
<b>S/R 2 kHz**</b>	-0,051	-0,340*	0,168	0,119
<b>S/R 3 kHz**</b>	-0,234	-0,279*	0,019	-0,122
<b>S/R 4 kHz**</b>	-0,164	-0,237	0,260	0,125
<b>S/R 5 kHz**</b>	-0,037	-0,255	0,028	0,010
<b>Magnitude 2 kHz**</b>	0,432*	-0,100	0,099	0,034
<b>Magnitude 3 kHz**</b>	0,405*	-0,13	0,395*	0,155
<b>Magnitude 4 kHz**</b>	0,026	0,286	-0,042	0,017
<b>Magnitude 5 kHz**</b>	0,008	-0,126	0,128	0,147

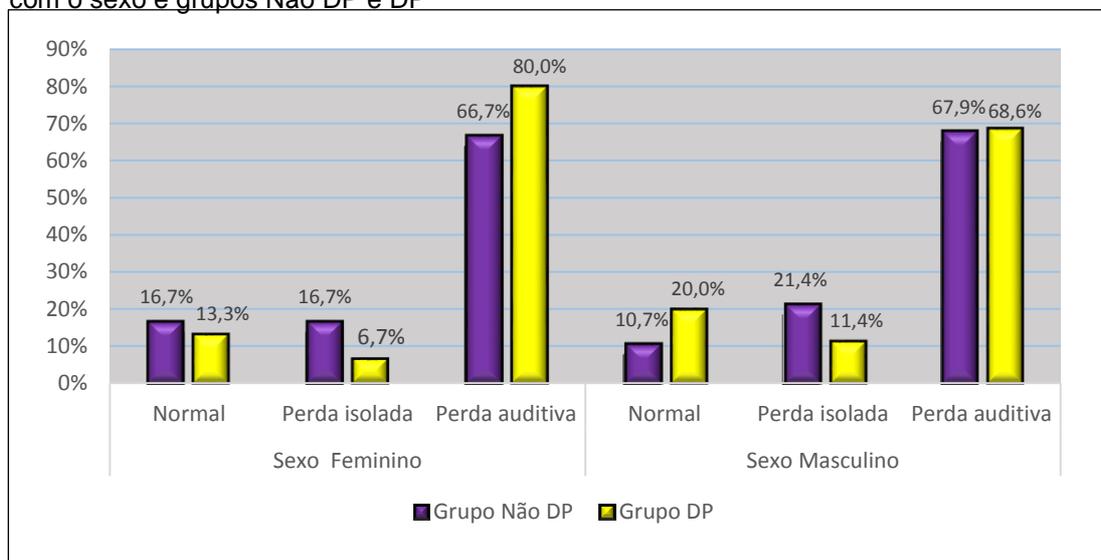
Fonte: Elaboração da autora

Legenda: Realizado Teste de Correlação de Spearman; \* p-valor < 0,05; \*\* Referentes à relação Sinal/ Ruído e Magnitude do efeito de supressão/redução das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

### 9.2.2 Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com o sexo

Os dados caracterizados na Figura 5 demonstram que a frequência de audiogramas classificados como perda auditiva é elevada, tanto para homens como para mulheres, sendo semelhante entre os grupos Não DP e DP ( $p > 0,05$ ) para ambos os sexos.

**Figura 5** - Classificação dos audiogramas segundo o número de limiares alterados, de acordo com o sexo e grupos Não DP e DP



**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** p-valor: sexo feminino=0,742; sexo masculino=0,404;

Quanto à frequência de alterações configuradas a partir do grau de comprometimento dos limiares tonais, verificou-se que nas mulheres o grau da perda foi classificado como leve em cinco audiogramas do grupo Não DP (27,7%) e cinco do grupo DP (33,3%), sendo que a média de 6 e 8 kHz foi identificada como nível 1 ou superior em 14 (77,8%) resultados no grupo Não DP e 13 (86,7%) no grupo DP.

Entre os homens, a média das frequências de 0,5 a 4 kHz foi classificada como alterada em 13 (46,4%) e 12 (34,3%) sujeitos nos grupos Não DP e DP, respectivamente. Já a média de 6 e 8 kHz apresentou nível 1 ou maior em 22 (78,6%) indivíduos do grupo Não DP e 23 (65,5%) do grupo DP. Nota-se que, embora não

estatisticamente significantes, as diferenças entre os grupos, para ambas as médias, no sexo masculino foram superiores a 10%.

Os dados quanto à gravidade da perda auditiva são apresentados na Tabela 6 e, assim como na pesquisa das EOAE-PD e do RAEC, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, considerando o sexo.

**Tabela 6** - Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos, de acordo com o sexo e grupos Não DP e DP

Procedimentos	Sexo Feminino				Sexo Masculino				
	Não DP		DP		Não DP		DP		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
ATL									
Grau									
Leve	5/5	100,0	5/5	100,0	9/13	69,2	8/12	66,7	
Moderado	0	0	0	0	4/13	30,8	4/12	33,3	
Média 6 e 8 kHz									
Nível 1	7/14	50,0	4/13	30,8	9/22	40,9	8/23	34,8	
Nível 2	4/14	28,6	4/13	30,8	7/22	31,8	6/23	26,1	
Nível 3	3/14	21,4	5/13	38,5	6/22	27,3	9/23	39,1	
RAEC alterado	2/18	11,1	5/15	33,3	10/28	35,7	18/35	51,4	
EOAE-PD ausente	11/17	66,7	6/14	46,7	14/27	51,8	19/33	57,6	

**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** p-valor > 0,05 em todas as análises;

ATL Audiometria Tonal Liminar; RAEC Reflexo Acústico-Estapediano Contralateral; EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

Na Tabela 7 estão descritas as alterações nos exames auditivos relacionados ao desempenho das vias auditivas centrais, observadas nos homens e mulheres dos grupos Não DP e DP. Identifica-se que a ausência do efeito de supressão/redução das EOAE-PD e as alterações no TDD são pouco frequentes no grupo DP entre mulheres e homens. Por outro lado, há uma elevada ocorrência de alterações no GIN

e no DPS, sendo que os resultados alterados no DPS ocorrem em proporção significativamente maior nos homens do grupo DP, quando comparados aos homens sem DP e as mulheres com DP.

**Tabela 7** - Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP e DP, de acordo com o sexo

Procedimentos	Sexo Feminino				Sexo Masculino			
	Não DP		DP		Não DP		DP	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Supressão/redução das EOAE-PD	5/13	38,5	2/13	15,4	5/21	23,8	7/27	25,9
DPS	13	72,2	9	60,0	13	46,4	30	85,7*
GIN	15	83,3	12	80,0	22	78,6	27	77,1
TDD	0	0	2	13,3	1	3,6	4	11,4

**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** \*p-valor < 0,05: mulheres DP x homens DP e homens Não DP x homens DP;

**Nota:** EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de dígitos.

A Tabela 8 apresenta as medidas de tendência central e de dispersão dos resultados de cada procedimento auditivo, de acordo com o sexo e grupo Não DP e DP. A comparação entre estas medidas demonstra que o desempenho dos sujeitos foi semelhante entre os grupos, exceto em relação ao percentual de acertos no DPS. Neste teste, os resultados obtidos nos homens do grupo DP foram significativamente piores que os resultados dos homens do grupo Não DP.

**Tabela 8** - Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas de acordo com o sexo

Procedimentos	Sexo Feminino		Sexo Masculino	
	Não DP	DP	Não DP	DP
ATL				
Média 0,5 a 4 kHz				
Média (dp)	22,7 (10,3)	22,1 (7,8)	24,5 (11,9)	22,7 (12,0)
Mediana (p25-p75)	19,0 (16,2-29,0)	19,0 (17,5-26,5)	21,0 (16,0-32,7)	20,0 (16,0-28,5)
Média 6 e 8 kHz				
Média (dp)	38,2 (20,7)	41,5 (16,9)	40,4 (20,9)	35,5 (22,3)
Mediana (p25-p75)	33,7 (27,5-45,0)	40,0 (27,5- 53,7)	42,5 (22,5-55,6)	27,5 (17,5- 50,0)

S/R EOAE-PD\*\*

2 kHz

Média (dp)	13,9 (1,3)	14,7 (1,2)	14,7 (1,3)	14,8 (1,5)
Mediana (p25-p75)	13,8 (12,9-14,7)	14,9 (13,9-15,8)	14,8 (13,6-15,6)	15,4 (14,0-15,9)
3 kHz				
Média (dp)	13,7 (1,2)	14,5 (1,2)	14,1 (1,4)	14,6 (1,6)
Mediana (p25-p75)	13,3 (12,7-14,6)	14,5 (14,1-15,3)	14,6 (12,9-15,3)	15,1 (13,2-15,9)
4 kHz				
Média (dp)	14,9 (1,1)	13,7 (4,4)	14,2 (1,5)	13,8 (2,7)
Mediana (p25-p75)	15,1 (14,1-15,4)	15,3 (13,5-15,7)	14,1 (13,0- 15,7)	14,0 (12,8-15,6)
5 kHz				
Média (dp)	14,8 (1,2)	14,8 (1,4)	15,0 (1,3)	15,1 (1,3)
Mediana (p25-p75)	14,8 (14,0-15,7)	14,9 (14,1- 15,8)	15,2 (14,5-15,9)	15,3 (14,0-16,3)
Magnitude da				
Supressão/redução				
2 kHz				
Média (dp)	2,7 (1,5)	3,2 (3,7)	3,2 (2,8)	2,4 (1,9)
Mediana (p25-p75)	2,8 (1,9-3,7)	2,2 (0,8-3,3)	2,7 (2,1-3,7)	1,9 (1,1-3,5)
3 kHz				
Média (dp)	2,0 (1,1)	2,9 (2,4)	2,1 (1,2)	1,8 (1,6)
Mediana (p25-p75)	1,8 (1,3-2,4)	1,9 (1,3-4,1)	1,7 (1,5-2,7)	1,4 (0,6-2,4)
4 kHz				
Média (dp)	1,6 (1,1)	3,9 (4,8)	2,4 (2,4)	2,6 (2,8)
Mediana (p25-p75)	1,6 (0,8-2,5)	2,5 (0,6-3,9)	1,3 (1,0-3,0)	1,7 (1,2-3,2)
5 kHz				
Média (dp)	1,1 (0,6)	1,6 (1,4)	2,5 (3,9)	2,3 (3,9)
Mediana (p25-p75)	0,9 (0,6-1,5)	1,4 (0,7-2,0)	0,7 (0,4-2,6)	1,3 (0,4-2,0)
DPS				
Média (dp)	68,3 (24,3)	64,0 (29,2)	77,5 (23,8)	59,7 (23,7)
Mediana (p25-p75)	65,0 (50,0-87,5)	60,0 (40,0-90,0)	90,0 (67,5-90,0)	60,0 (40,0-80,0)*
GIN				
Média (dp)	8,6 (3,4)	8,7 (3,6)	7,8 (2,2)	8,0 (2,9)
Mediana (p25-p75)	8,0 (6,0-11,5)	8,0 (7,0-10,0)	8,0 (6,0-10,0)	8,0 (6,9-9,0)
TDD				
Média (dp)	91,7 (6,8)	83,8 (21,3)	90,2 (11,4)	87,5 (17,8)
Mediana (p25-p75)	94,0 (78,0-100,0)	88,0 (84,0-95,0)	93,0 (88,0-98,0)	95,0 (85,0-98,0)

**Fonte:** Elaboração da autora

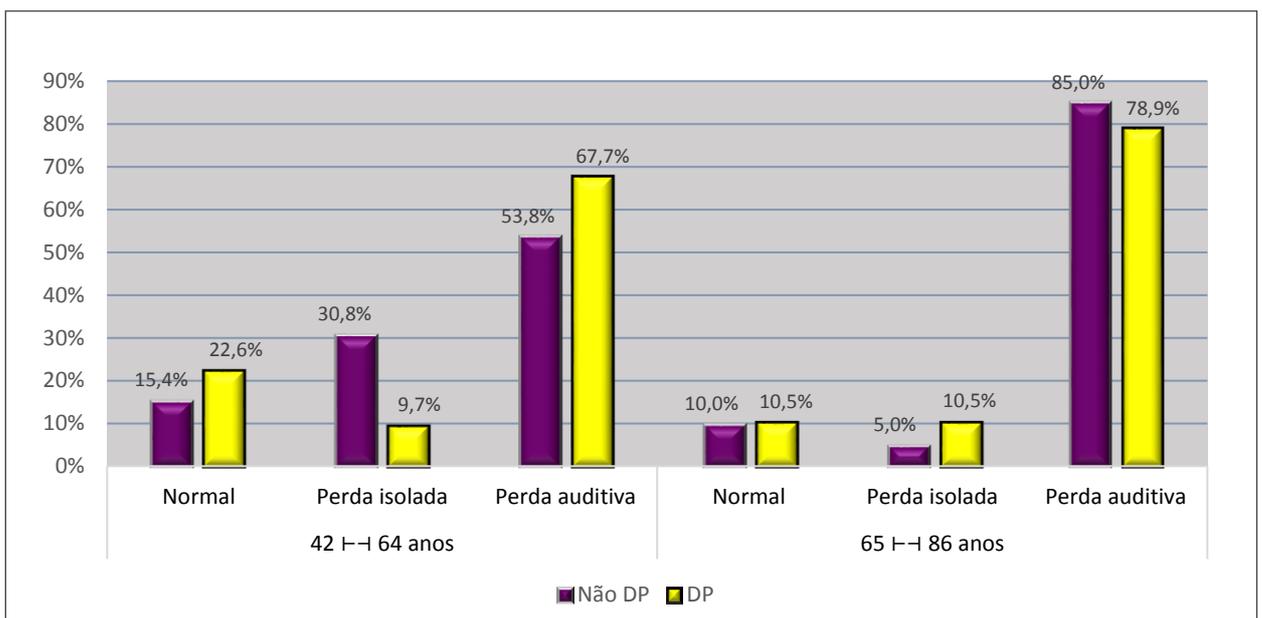
**Legenda:** \*p-valor < 0,05: homens Não DP x homens DP. \*\*Relação Sinal/ Ruído e Magnitude da supressão/redução das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

**Nota:** ATL Audiometria Tonal Liminar; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

### 9.2.3 Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com a idade

Conforme mostra a Figura 6, a perda da sensibilidade auditiva para mais de um tom puro em pelo menos uma orelha foi o resultado audiométrico mais frequente entre os sujeitos avaliados, independentemente da faixa etária analisada.

**Figura 6** - Classificação dos audiogramas quanto à presença de perda auditiva, de acordo com a faixa etária e grupos Não DP e DP



**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** p-valor > 0,05 em todas comparações

Na faixa etária entre 42 e 64 anos, o número de audiogramas classificados quanto ao grau foi semelhante entre os grupos, havendo 7 (26,9%) alterações no grupo Não DP e 8 (25,5%) no grupo DP. Da mesma forma, entre 65 e 86 anos, houve limiares audiométricos superiores a 20 dBNA em 11 (55%) indivíduos no grupo Não DP e 9 (47,4%) no grupo DP. Não houve diferença significativa entre os grupos, em ambas as faixas etárias, quando comparados os estratos das variáveis relacionadas a classificação do grau e da média de 6 e 8 kHz (Tabela 9).

**Tabela 9** - Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos entre os grupos Não DP e DP, de acordo com as faixas etárias

Procedimentos	42 ─ 64 anos				65 ─ 86 anos			
	Não DP		DP		Não DP		DP	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ATL								
Grau (0,5 a 4 kHz)								
Leve	4/7	51,1	7/8	87,5	10/11	90,9	6/9	66,7
Moderado	3/7	42,9	1/8	12,5	1/11	9,1	3/9	33,3
Média 6 e 8 kHz								
Nível 1	9/18	50,0	7/19	36,8	4/18	22,2	5/17	29,4
Nível 2	4/18	22,2	7/19	36,8	7/18	38,9	3/17	17,7
Nível 3	5/18	27,8	5/19	26,4	7/18	38,9	9/17	52,9
RAEC	5/26	19,2	14/31	45,2*	7/20	35,0	9/19	47,4
EOAE-PD	11/24	45,8	11/29	48,3	14/20	70,0	11/18	61,1

**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** \*p-valor <0,05;

ATL Audiometria Tonal Liminar; RAEC Reflexo Acústico Estapediano Contralateral; EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção;

Os dados apresentados na Tabela 9 permitem identificar que entre os participantes com idade inferior a 65 anos, a proporção de alterações no RAEC foi significativamente superior no grupo DP em comparação ao grupo Não DP. O mesmo pode ser identificado na análise quanto à frequência de alterações no DPS descrita na Tabela 10.

**Tabela 10** - Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP e DP, de acordo com as faixas etárias

Procedimentos	42 ⇄ 64 anos				65 ⇄ 86 anos			
	Não DP		DP		Não DP		DP	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Supressão/redução das EOA-E-PD	4/20	20,0	5/26	19,2	5/13	38,5	3/13	23,0
DPS	13/26	50,0	23/31	74,2*	13/20	65,0	16/19	84,2
GIN	18/26	69,2	22/31	71,0	19/20	95,0	17/19	89,5
TDD	0	0	1/31	3,3	1/20	5,0	5/19	26,3

**Fonte:** Elaboração dos autores

**Legenda:** \* Diferença entre os grupos estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ )

EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

A distribuição dos resultados nos exames audiológicos dos sujeitos nos grupos Não DP e DP, de acordo com as faixas etárias, é apresentada na Tabela 11 e na Figura 7. De acordo com estes resultados, diferenças significativas entre os grupos Não DP e DP foram observadas somente nas medidas obtidas no DPS e em relação a magnitude da redução das EOA-E-PD na frequência de 4 kHz. Quanto ao DPS, nota-se que o desempenho no teste foi inferior no grupo DP entre os sujeitos com idade entre 42 e 64 anos. Já a magnitude da redução das EOA-E-PD apresentou medidas maiores nos indivíduos do grupo DP, na faixa etária entre 65 e 86 anos.

**Tabela 11** - Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas de acordo com as faixas etárias

Procedimentos	42 ─ 64 anos		65 ─ 86 anos	
	Não DP	DP	Não DP	DP
<b>ATL</b>				
Média 0,5 a 4 kHz				
Média (dp)	21,1 (11,4)	19,2 (8,8)	27,3 (10,3)	27,9 (11,8)
Mediana (p25-p75)	18,5 (12,5-29,0)	18,0 (13,0-24,5)	25,5 (18,0-36,0)	23,0 (19,0-33,5)
Média 6 e 8 kHz				
Média (dp)	33,0 (18,6)	32,0 (20,0)	48,1 (20,5)	45,9 (19,8)
Mediana (p25-p75)	27,5 (18,1-48,7)	27,5 (16,2-46,2)	45,0 (34,4-64,4)	50,0 (25,0-63,7)
<b>Magnitude da Supressão/redução**</b>				
2 kHz				
Média (dp)	3,3 (3,0)	2,5 (2,8)	2,7 (1,4)	3,2 (2,5)
Mediana (p25-p75)	2,8 (2,0-3,8)	1,7 (1,0-3,0)	2,8 (2,1-3,5)	2,6 (1,4-4,8)
3 kHz				
Média (dp)	2,1 (0,9)	1,9 (2,1)	1,9 (1,5)	2,6(1,8)
Mediana (p25-p75)	1,9 (1,6-2,5)	1,5 (0,6-2,2)	1,5 (1,0-2,8)	2,7(1,3-3,6)
4 kHz				
Média (dp)	2,5 (2,2)	3,0 (3,7)	1,3 (1,2)	3,1 (3,4)
Mediana (p25-p75)	2,0 (1,1-3,2)	1,4 (0,5-3,6)	0,9 (0,4-1,8)	2,1 (1,4-3,1)*
5 kHz				
Média (dp)	1,7 (2,1)	1,7 (1,4)	2,5 (4,5)	2,5 (4,7)
Mediana (p25-p75)	1,4 (0,4-2,1)	1,4 (0,4-2,8)	0,6 (0,5-0,9)	1,2 (0,8-1,7)
<b>DPS</b>				
Média (dp)	79,6 (20,7)	63,2 (24,1)	66,5 (26,8)	57,4 (27,2)
Mediana (p25-p75)	85,0 (70,0-97,5)	70,0 (45,0-85,0)*	65,0 (50,0-90,0)	60,0 (35,0-80,0)
<b>GIN</b>				
Média (dp)	7,5 (2,8)	7,7 (3,0)	8,9 (2,5)	9,0 (3,2)
Mediana (p25-p75)	7,0 (5,0-9,5)	8,0 (5,0-8,0)	8,0 (8,0-10,0)	8,0 (8,0-10,0)
<b>TDD</b>				
Média (dp)	94,0 (7,2)	92,3 (9,7)	86,6 (11,3)	76,6 (25,4)
Mediana (p25-p75)	95,0 (93,0-98,0)	95,0 (90,0-98,0)	88,0 (83,0-93,5)	88,0 (75,5- 92,5)

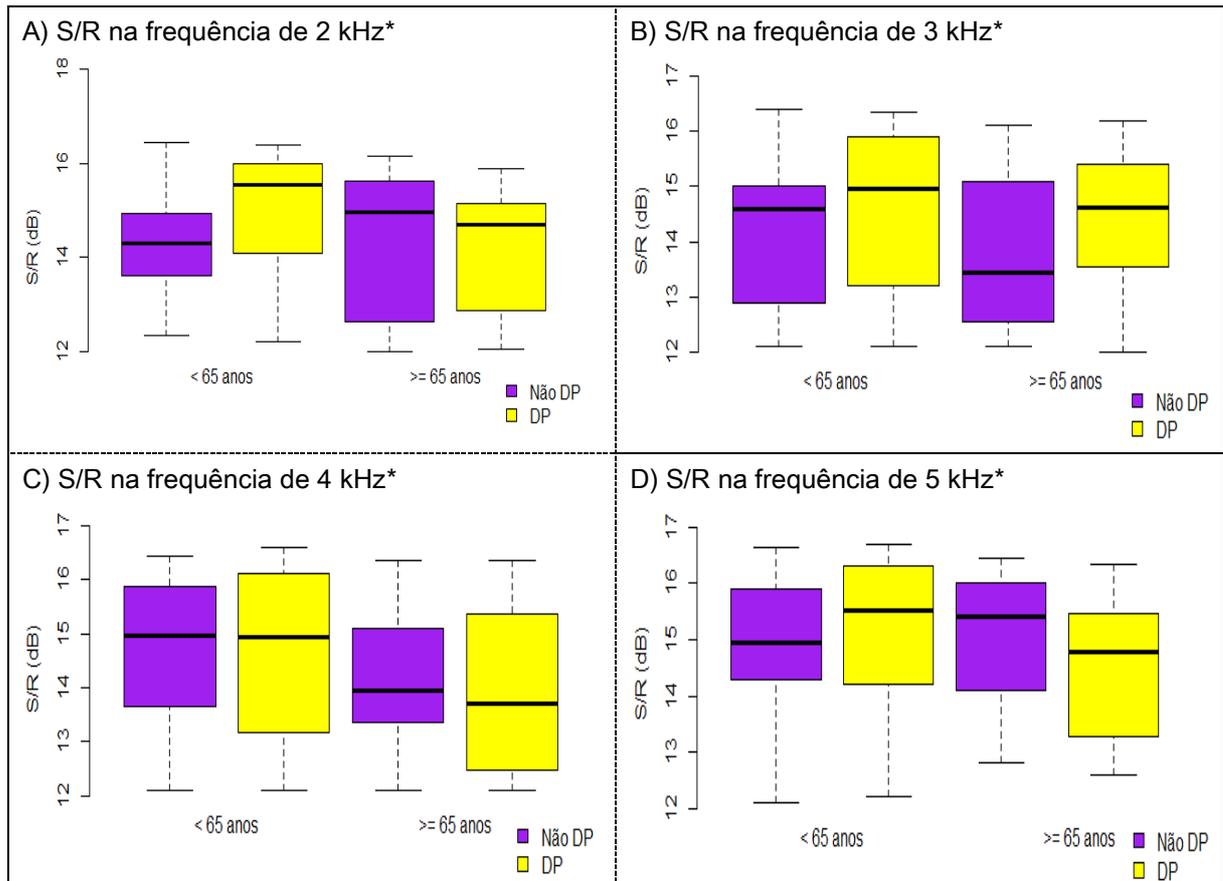
**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** \*p-valor < 0,05: Não DP x DP. \*\* Magnitude da supressão/redução das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

**Nota:** ATL Audiometria Tonal Liminar; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

Quanto às medidas das relações sinal/ruído das EOA-E-PD apresentadas na Figura 7, embora algumas distribuições apresentem certa tendência a diferenças entre os grupos, nenhum padrão de resultados estatisticamente significativo se estabelece entre os grupos.

**Figura 7** - Representação das medidas da relação sinal/ruído das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção observadas nos grupos Não DP e DP, de acordo com a faixa etária



Fonte: Elaboração da autora

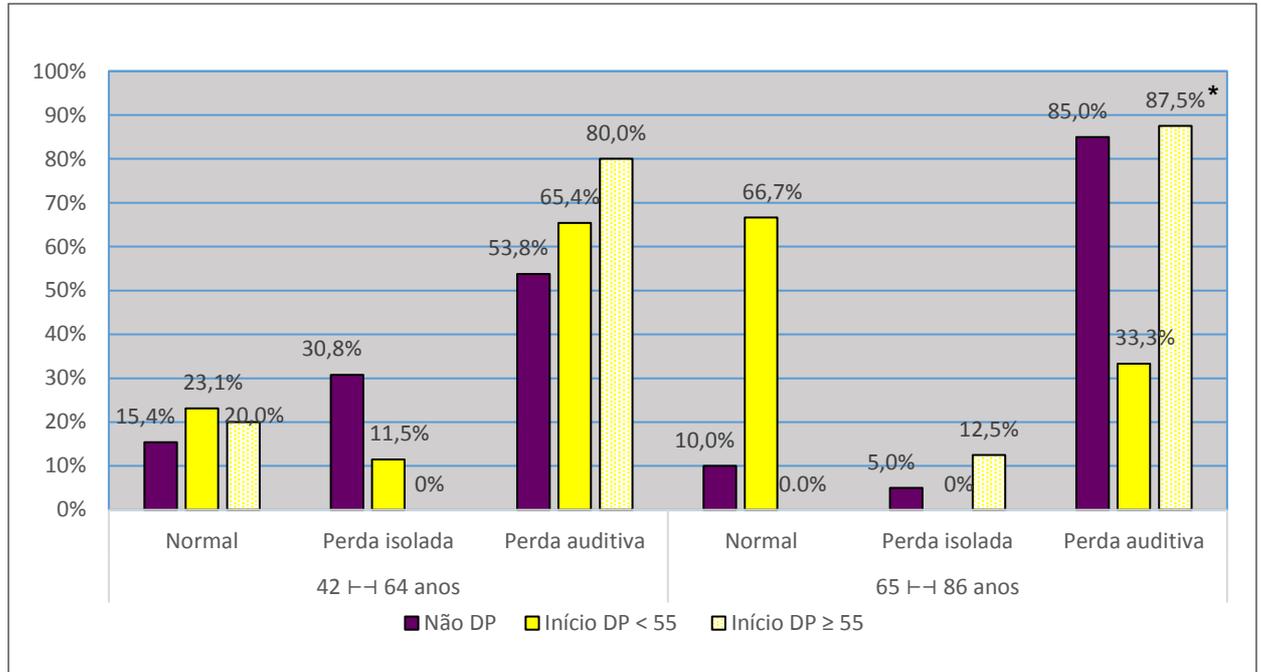
Nota: \* p-valor > 0,05

#### 9.2.4 Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com a idade de início da manifestação dos sinais e sintomas da DP

Verificou-se que no grupo DP 29 (58%) indivíduos apresentaram idade inferior a 55 anos na época em que iniciaram as manifestações motoras da DP (subgrupo Início DP < 55) e 21 (42%) tinham mais de 55 anos quando foram identificados os primeiros sinais da doença (subgrupo Início DP ≥ 55). Conforme os dados representados na Figura 8, há uma maior frequência de audiogramas classificados

como perda auditiva nos indivíduos pertencentes ao grupo Início DP  $\geq$  55 anos, o que só se configura estatisticamente significativa entre aqueles com idade entre 65 e 86 anos.

**Figura 8** – Distribuição da classificação dos audiogramas nos grupos Não DP e DP, de acordo com a idade de início da manifestação da DP (Início DP < 55 e Início DP  $\geq$  55), segundo a faixa etária



**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:**\*p-valor = 0,035: Início DP < 55 x Início DP  $\geq$  55

Ainda em relação aos achados da ATL, os dados da Tabela 12 demonstram que há uma diferença entre os grupos Início DP < 55 anos e Início DP  $\geq$  55 anos, com relação aos estratos obtidos a partir da média de 6 e 8 kHz, indicando que há maior proporção de alterações entre os indivíduos com mais de 65 anos e idade de início da DP após 55 anos.

Sobre o RAEC é possível identificar diferenças entre os grupos Não DP e Início DP < 55 anos, havendo maior ocorrência de alterações entre os indivíduos com idade inferior a 65 anos e manifestação clínica da DP antes dos 55 anos (Tabela 12).

**Tabela 12** - Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos segundo a idade cronológica atual e a de início da manifestação clínica da DP

Procedimento	42 ↔ 64 anos						65 ↔ 86 anos					
	Não DP		Início DP < 55		Início DP ≥ 55		Não DP		Início DP < 55		Início DP ≥ 55	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ATL												
Grau (0,5 a 4 kHz)												
Leve	4/7	51,1	5/6	83,3	2/2	100,0	10/11	90,9	1/1	100,0	5/8	62,5
Moderado	3/7	42,9	1/6	16,7	0	0	1/11	9,1	0	0	3/8	37,5
Média 6 e 8 kHz												
Nível 1	9/18	50,0	7/16	43,7	0	0	4/18	22,2	0	0	0	0
Nível 2	4/18	22,2	6/16	37,5	1/3	33,3	7/18	38,9	0	0	5/8	62,5
Nível 3	5/18	27,8	3/16	18,8	2/3	66,7	7/18	38,9	1/1	100,0	3/8	37,5**
RAEC	5/26	19,2	12/26	46,1*	2/5	40,0	7/20	35,0	1/3	33,3	8/16	50,0
EOAE-PD	11/24	45,8	11/24	45,8	3/5	60,0	14/20	70,0	1/3	33,3	10/15	66,7

**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** p-valor < 0,05: \* Não DP x Início DP < 55; \*\*Início DP < 55 x Início DP ≥ 55

ATL Audiometria Tonal Liminar; RAEC Reflexo Acústico Estapediano Contralateral; EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

Com relação às alterações nos procedimentos de investigação das vias auditivas centrais, as frequências descritas na Tabela 13 evidenciam diferença entre os grupos estatisticamente significativa apenas quanto aos resultados no DPS, demonstrando maior proporção de comprometimentos no teste entre os sujeitos do grupo Início DP $\geq$  55 na faixa etária inferior a 65 anos, quando comparado ao grupo Não DP.

As diferenças entre os grupos Não DP, Início DP $<$ 55 anos e Início DP $\geq$ 55 anos nos resultados do DPS também são demonstradas quando comparadas as distribuições do percentual de acertos no teste, conforme visualizado na Tabela 14. As diferenças entre os grupos identificadas nos demais procedimentos de avaliação audiológica não foram significantes do ponto de vista estatístico.

**Tabela 13** - Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP, Início DP < 55 anos e Início DP ≥ 55 anos, de acordo a idade cronológica atual

Procedimento	42 ↔ 64 anos						65 ↔ 86 anos					
	Não DP		Início DP < 55		Início DP ≥ 55		Não DP		Início DP < 55		Início DP ≥ 55	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Supressão/redução das EOA-E-PD	4/20	20,0	5/22	22,7	0/4	0	5/13	38,5	1/3	33,3	2/10	20,0
DPS	13/26	50,0	18/26	69,2	5/5	100,0*	13/20	65,0	2/3	66,7	14/16	87,5
GIN	18/26	69,2	18/26	69,2	4/5	80,0	19/20	95,0	3/3	100,0	14/16	87,5
TDD	0/26	0	1/26	3,8	0/26	0	1/20	5,0	1/3	33,3	4/16	25,0

**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** \*p-valor < 0,05: Não DP x Início DP ≥ 55

EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

**Tabela 14** - Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas dos grupos Não DP, Início DP < 55 anos e Início DP ≥ 55 anos, de acordo com a idade cronológica atual

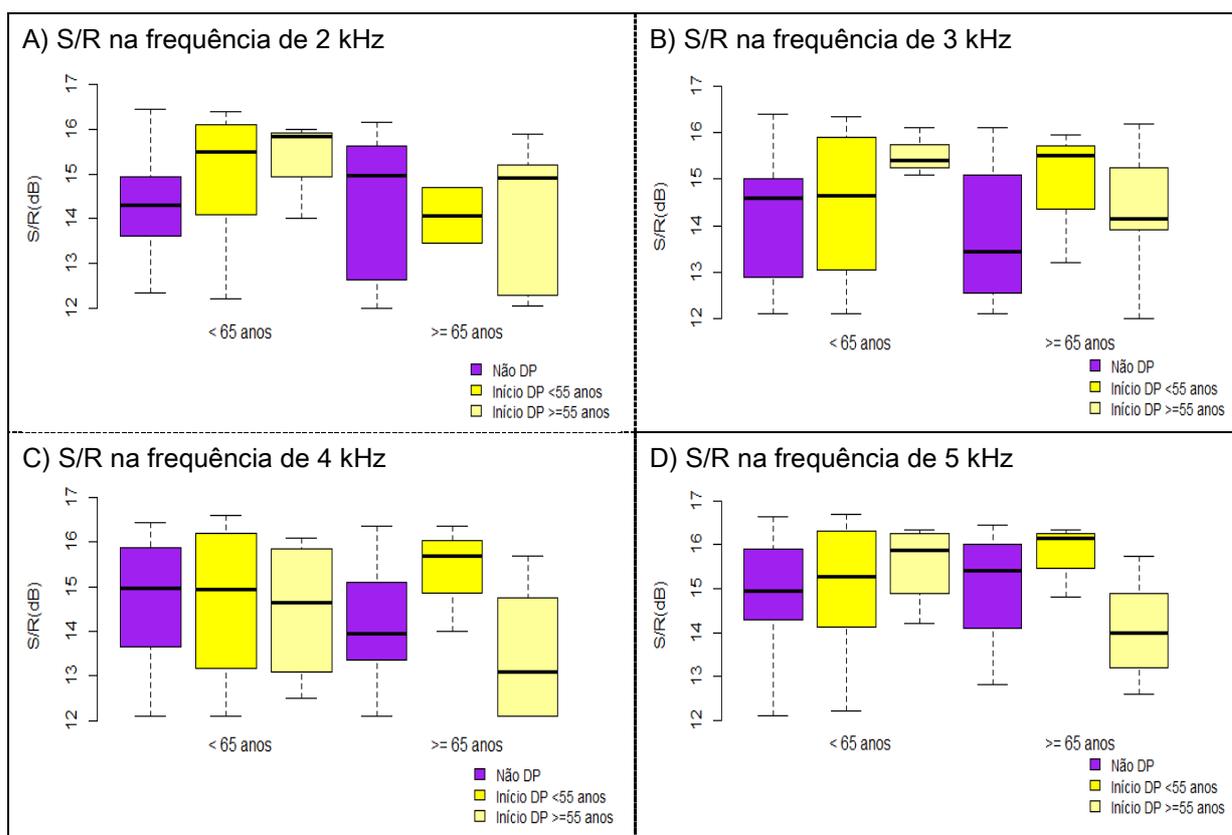
Procedimento	42 f-1 64 anos			65 f-1 86 anos		
	Não DP	Início DP < 55	Início DP ≥ 55	Não DP	Início DP < 55	Início DP ≥ 55
<b>ATL</b>						
Média 0,5 a 4 kHz						
Média(dp)	21,1 (11,4)	18,3 (8,2)	23,8(11,8)	27,3 (10,3)	21,7 (9,1)	29,1 (12,1)
Mediana(p25-p75)	18,5 (12,5-29,0)	17,0(18.3-8,2)	22,0 (19,0-31,0)	25,5 (18,0-36,0)	18,0 (16,5-25,0)	25,5 (20,0-35,2)
Média 6 e 8 kHz						
Média(dp)	33,0 (18,6)	29,9 (17,2)	43,0 (30,9)	48,1 (20,5)	35,0 (30,3)	48,0 (17,9)
Mediana(p25-p75)	27,5 (18,1-48,7)	26,2 (15,6-41,9)	47,5 (17,5-52,5)	45,0 (34,4-64,4)	17,5 (17,5-43,7)	52,5 (33,1-63,1)
<b>DPS</b>						
Média(dp)	79,6(20,7)	63,8(25,6)	60,0(15,8)	66,5(26,8)	66,7(32,1)	55,6(27,1)
Mediana(p25-p75)	85,0(70,0-97,5)	70,0(42,5-90,0)*	60,0(50,0-70,0)**	65,0(50,0-90,0)	80,0(55,0-85,0)	60,0(37,5-72,5)
<b>GIN</b>						
Média(dp)	7,5 (2,8)	7,7(3,1)	7,8(2,7)	8,9(2,5)	8,7(1,1)	9,1(3,5)
Mediana(p25-p75)	7,0(5,0-9,5)	8,0(5,0-8,0)	8,0 (6,0-8,0)	8,0(8,0-10,0)	8,0(8,0-9,0)	8,0(8,0-10,0)
<b>TDD</b>						
Média(dp)	94,0(7,2)	92,5(10,3)	91,6(6,3)	86,6(11,3)	77,0(28,2)	76,5(25,8)
Mediana(p25-p75)	95,0(93,0-98,0)	95,0(91,2-98,0)	90,0(90, 0-95,0)	88,0(83,0-93,5)	88,0 (66,5-93,0)	86,5(76,7-91,2)

Fonte: Elaboração da autora

**Legenda:** p-valor < 0,05: \*Não DP x Início DP < 55 anos; \*\*Não DP x Início DP ≥ 55 anos;  
 ATL Audiometria Tonal Liminar; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

Analisando as relações sinal/ruído das EOAe-PD em cada frequência, representadas na Figura 9, identifica-se que na faixa etária inferior a 65 anos as distribuições entre os grupos, embora tenham apresentado diferenças, não guardam relação estatisticamente significativa.

**Figura 9** - Representação dos valores da relação sinal/ruído das EOAe-PD em cada frequência, de acordo com a faixa etária e idade de manifestação da DP

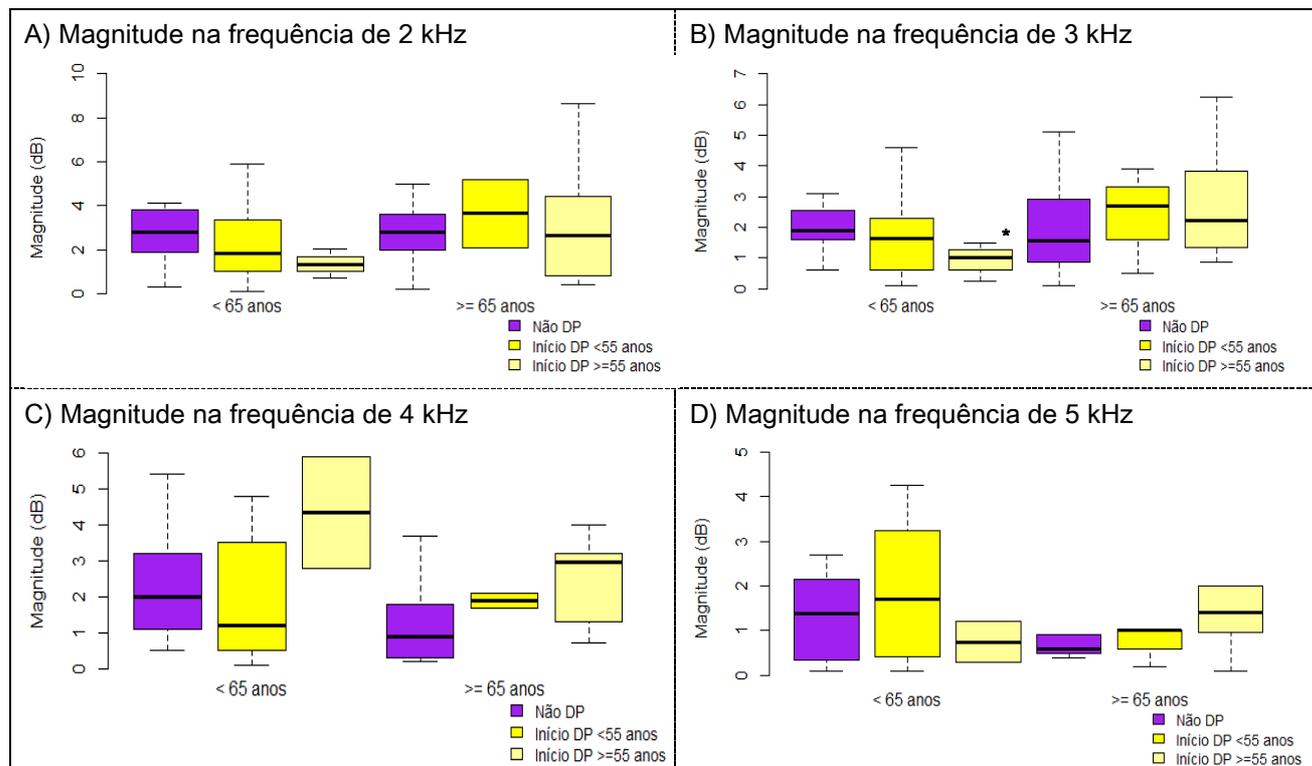


**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** p-valor > 0,05 para todas as comparações

Quanto à magnitude da redução das EOAe-PD, representada na Figura 10, não foi possível identificar um padrão de diferenças entre os grupos em ambas faixas etárias e, tampouco, as variações ocorridas foram estatisticamente significantes.

**Figura 10** - Representação dos valores da magnitude da redução das EOAE-PD por frequência pesquisada, de acordo com a faixa etária e idade de manifestação da DP



Fonte: Elaboração da autora

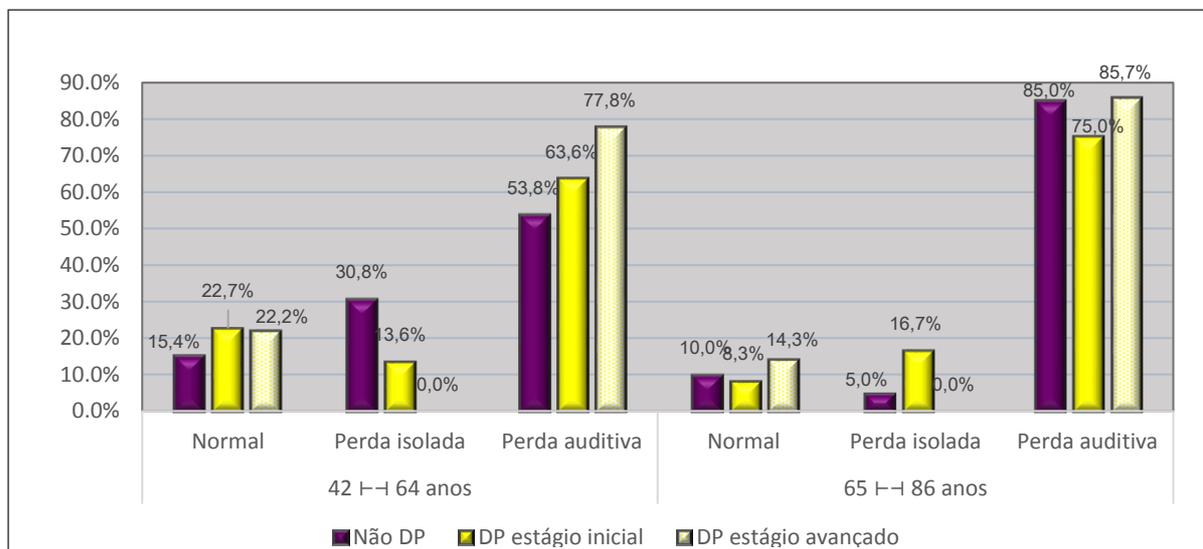
Nota: \* $p < 0,05$ : Não DP x Início DP  $\geq 55$  anos;

### 9.2.5 Análise da associação entre a DP e os achados audiológicos de acordo com o quadro motor da DP

Para essa análise, foi considerada a subdivisão do grupo DP de acordo com o estadiamento da doença. Desta forma, são apresentados os resultados dos grupos Não DP, DP inicial e DP avançado para cada procedimento de diagnóstico audiológico.

As classificações dos audiogramas, segundo o número de frequências acometidas na ATL, estão representadas na Figura 11 a partir da qual é possível identificar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre as proporções de casos de perda auditiva entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Da mesma forma, com relação à gravidade das alterações neste procedimento, verificaram-se resultados semelhantes entre os grupos, tanto para as frequências nos graus de perda auditiva, quanto nos níveis de comprometimento determinados pela média das frequências de 6 e 8 kHz, independente da faixa etária (Tabela 15).

**Figura 11** - Classificação dos audiogramas quanto à presença de perda auditiva, de acordo com a faixa etária e estadiamento da DP



**Fonte:** Elaboração da autora

Nota: p-valor > 0,05

Nota-se também, a partir dos dados apresentados na Tabela 16, que no estágio da DP inicial houve maior ocorrência de alterações no DPS entre os indivíduos com idade inferior a 65 anos. Já no estágio da DP avançado verifica-se maior frequência de alterações no teste GIN, entre os indivíduos na faixa etária inferior a 65 anos, e no TDD em indivíduos com idade igual ou acima de 65 anos (Tabela 16).

**Tabela 15** - Frequência de alterações nos procedimentos audiológicos segundo a idade cronológica atual e o estadiamento da DP

Procedimento	42 ↔ 64 anos						65 ↔ 86 anos					
	Não DP		DP inicial		DP avançado		Não DP		DP inicial		DP avançado	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ATL												
Grau (0,5 a 4 kHz)												
Leve	4/7	57,1	4/4	100,0	3/4	75,0	10/11	90,9	3/5	60,0	3/4	75,0
Moderado	3/7	42,9	0	0	1/4	25,0	1/11	9,1	2/5	40,0	1/4	25,0
Média 6 e 8 kHz												
Nível 1	9/18	50,0	6/13	46,1	1/6	16,7	4/18	22,2	4/11	36,4	1/6	16,7
Nível 2	4/18	22,2	4/13	30,8	3/6	50,0	7/18	38,9	2/11	18,2	1/6	16,7
Nível 3	5/18	27,8	3/13	23,1	2/6	33,3	7/18	38,9	5/11	45,4	4/6	66,6
RAEC	5/26	19,2	10/22	45,4	4/9	44,4	7/20	35,0	5/12	41,7	4/7	57,1
EOAE-PD	11/24	45,8	10/21	47,6	4/8	50,0	14/20	70,0	7/12	58,3	4/6	66,7

**Fonte:** Elaboração da autora

**Nota:** p-valor > 0,05 em todas as comparações

ATL Audiometria Tonal Liminar; RAEC Reflexo Acústico Estapediano Contralateral; EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

**Tabela 16** - Frequência de alterações nos procedimentos de análise das vias auditivas centrais nos grupos Não DP, DP em estágio inicial e DP em estágio avançado, de acordo a idade cronológica atual

Procedimento	42 ↔ 64 anos						65 ↔ 86 anos					
	Não DP		DP inicial		DP avançado		Não DP		DP inicial		DP avançado	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Supressão/redução das EOA-E-PD	4/20	20,0	3/18	16,7	2/8	25,0	5/13	38,5	2/9	22,2	1/7	25,0
DPS	13/26	50,0	17/22	77,3*	6/9	66,7	13/20	65,0	9/12	75,0	7/7	100,0
GIN	18/26	69,2	13/22	59,1	9/9	100,0**	19/20	95,0	10/12	83,3	7/7	100,0
TDD	0	0	0	0	1/9	11,1	1/20	5,0	1/12	8,33	4/7	57,1**

**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** p-valor < 0,05 \*Não DP x DP inicial; \*\*Não DP x DP avançado e DP inicial x DP avançado

EOAE-PD Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.; DPS *Duration Pattern Test*; GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

Na Tabela 17 estão descritas as distribuições das medidas observadas em cada um dos procedimentos audiológicos investigados, de acordo com os grupos de análise, segundo as faixas etárias inferior e superior a 65 anos. Nestes achados há o mesmo padrão de resultados encontrado na análise pela frequência de alterações nos testes, onde os sujeitos nos estágios iniciais da DP, na faixa etária abaixo de 65 anos, apresentam pior desempenho no DPS. Também nesta faixa etária, nota-se que no teste GIN as medidas obtidas foram piores no grupo DP, porém entre os indivíduos em estágio avançado. Entre os participantes com 65 a 86 anos, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao desempenho no TDD, havendo no grupo DP em estágio avançado piores resultados quando comparado ao grupo Não DP, assim como ao grupo DP inicial (Tabela 17).

**Tabela 17** - Medidas resumo dos resultados das avaliações audiológicas dos grupos Não DP, DP em estágio inicial e DP em estágio avançado, de acordo com as faixas etárias da idade atual dos indivíduos.

Procedimento	Faixa etária < 65 anos			Faixa etária ≥ 65 anos		
	Não DP	DP inicial	DP avançado	Não DP	DP inicial	DP avançado
<b>ATL</b>						
Média 0,5 a 4 kHz						
Média(dp)	21,1 (11,4)	18,4 (8,1)	21,1 (10,7)	27,3 (10,3)	28,1 (13,1)	27,7 (10,2)
Mediana(p25-p75)	18,5 (12,5-29,0)	17,0 (12,5-22,7)	19,0 (17,0-26,0)	25,5 (18,0-36,0)	21,5 (19,5-34,5)	29,0 (20,0-33,0)
Média 6 e 8 kHz						
Média(dp)	33,0 (18,6)	30,4 (19,1)	35,8 (22,7)	48,1 (20,5)	43,5 (19,3)	50,0 (21,5)
Mediana(p25-p75)	27,5 (18,1-48,7)	25,5 (17,5-41,8)	37,5 (15,0-47,5)	45,0 (34,4-64,4)	45,0 (22,5-58,7)	55,0 (35,0-67,5)
<b>Magnitude da Supressão/redução</b>						
<b>2 kHz</b>						
Média (dp)	3,3(3,0)	2,5(3,0)	2,5(2,1)	2,7(1,4)	3,4(2,7)	2,7(2,3)
Mediana (p25-p75)	2,8(1,97-3,8)	1,6(1,2- 2,4)	2,3(0,7-3,7)	2,8(2,1-3,5)	2,7(2,0-4,6)	2,1(1,4- 3,7)
<b>3 kHz</b>						
Média (dp)	2,1(0,9)	1,7(1,8)	2,8(2,8)	2,0(1,5)	2,8(1,9)	2,2(1,7)
Mediana (p25-p75)	1,9(1,7-2,1)	1,0(0,4- 2,2)	1,8(1,7-2,1)	1,5(1,0-2,8)	3,0(1,3-3,6)	2,0(1,2-3,1)
<b>4 kHz</b>						
Média (dp)	2,5(2,2)	2,8(3,7)	3,5(4,1)	1,3(1,2)	2,2(1,2)	4,71 5,5
Mediana (p25-p75)	2,0(1,1-3,2)	1,2(0,5-3,8)	2,5(1,1-3,5)	0,9(0,4-1,8)	2,1(1,3-3,1)	2,3(5,4-3,8)
<b>5 kHz</b>						
Média (dp)	1,7(2,1)	1,5(1,3)	1,9(1,6)	2,5(4,5)	1,1(0,6)	4,9(7,8)
Mediana (p25-p75)	1,4(0,4-2,1)	1,3(0,4-1,9)	2,2(0,5-3,3)	0,6(0,5-0,9)	1,2(0,8-1,4)	1,5(0,8-5,6)
<b>DPS</b>						
Média(dp)	79,6(20,7)	63,6(21,9)	62,2(30,3)	66,5(26,8)	63,3(26,7)	47,1(26,9)
Mediana(p25-p75)	85,0(70,0-97,5)	60,0(50,0-77,5)*	70,0(30,0-90,0)	65,0(50,0-90,0)	65,0(40,0-82,5)	40,0(30,0-70,0)
<b>GIN</b>						
Média(dp)	7,5 (2,8)	6,9(2,15)	9,6(4,1)	8,9(2,5)	8,2(1,9)	10,6(4,4)
Mediana(p25-p75)	7,0(5,0-9,5)	6,0(5,0-8,0)	8,0 (8,0-10,0)**	8,0(8,0-10,0)	8,0(7,5-10,0)	8,0(8,0-11,0)

TDD							
Média(dp)	94,0(7,2)	94,0(6,1)	88,2(15,1)	86,6(11,3)	84,8(20,5)	62,4(28,2)	
Mediana(p25-p75)	95,0(93,0-98,0)	95,0(90,0-98,0)	95,0(83,0-95,0)	88,0(83,0-93,5)	88,0 (85,0-95,0)	73,0(39,0-86,5)**	

---

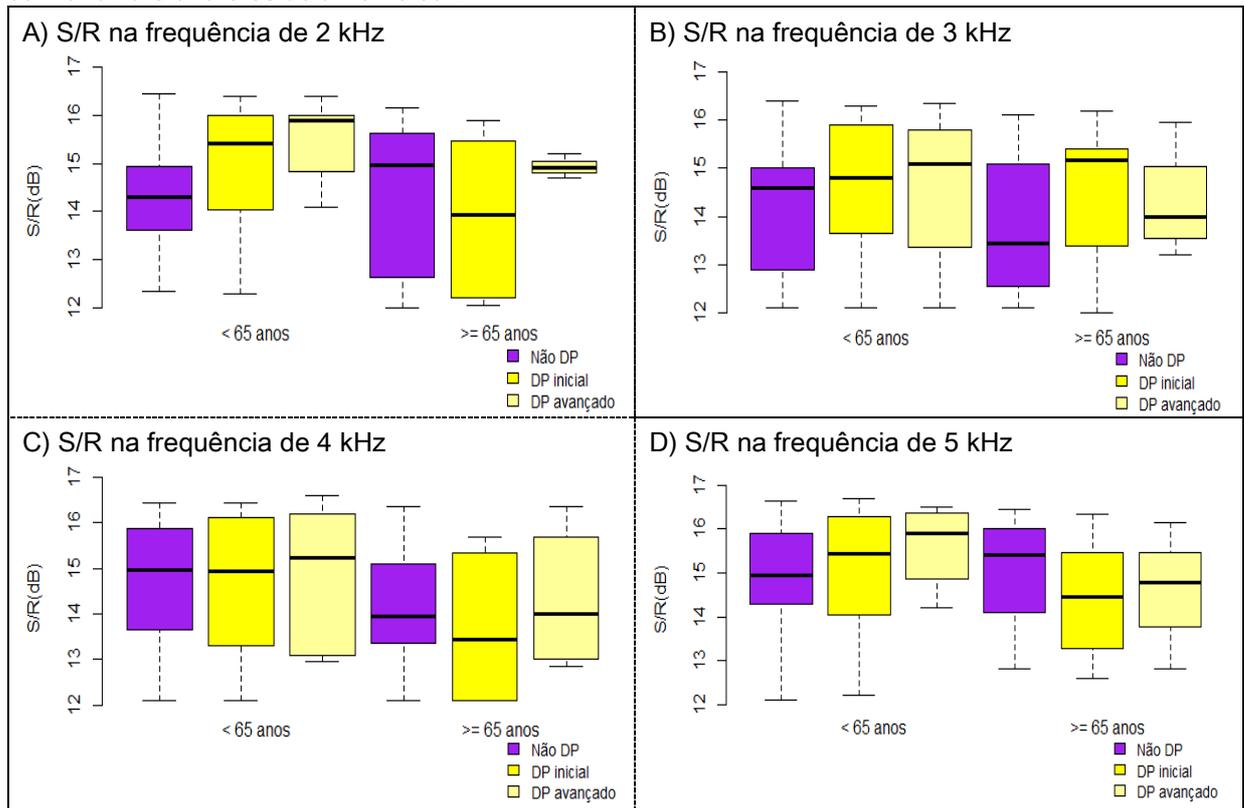
**Fonte:** Elaboração da autora

**Legenda:** p-valor < 0,05: \*Não DP x DP inicial ; \*\* Não DP x DP avançado e DP inicial x DP avançado;

ATL Audiometria Tonal Liminar; Magnitude da supressão/redução das Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.; DPS *Duration Pattern Test*, GIN *Gaps in Noise*; TDD Teste Dicótico de Dígitos.

A análise das relações sinal/ruído das EOA-E-PD representadas na Figura 12 permite identificar algumas diferenças entre os grupos, porém estas não mantêm o mesmo comportamento entre as frequências pesquisadas e em nenhuma das comparações se verifica significância estatística.

**Figura 12** - Representação dos valores da relação sinal/ruído das EOA-E-PD por frequência, de acordo com a faixa etária e estadiamento da DP



Fonte: Elaboração da autora

Nota: p-valor > 0,05

## **10 DISCUSSÃO**

Nesta seção, os principais resultados obtidos no presente estudo serão submetidos a uma minuciosa análise crítica, na perspectiva de resumir e discutir as contribuições mais importantes sobre o tema.

Com o intuito de facilitar a compreensão do leitor, o capítulo está dividido em três partes.

## 10.1 FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES E CARACTERÍSTICAS AUDITIVAS DOS SUJEITOS COM DP

Os sujeitos com DP avaliados no presente estudo, em sua maioria, apresentam redução da sensibilidade para tons puros, que se configura, prioritariamente, como perda auditiva do tipo sensorineural, mais acentuada em frequências altas. Além disso, foram identificados déficits do processamento auditivo (central), no que diz respeito ao comprometimento das habilidades de ordenação e resolução temporal também em grande número de participantes com a doença.

### 10.1.1 Alterações auditivas periféricas na DP

A estimativa da prevalência de perda auditiva no presente estudo supera os dados de estudos epidemiológicos internacionais (LIN et al., 2011; ROTH; HANEBUTH; PROBST, 2011; YAMASOBA et al., 2013) e nacionais (CRUZ et al., 2012; GONDIM et al., 2012; PAIVA et al., 2011), os quais reportam uma prevalência de perda auditiva na população geral em torno de 22 a 63%, em indivíduos acima dos 60 anos. Corroborando os achados do presente estudo, investigações prévias conduzidas com sujeitos com DP identificaram a perda da sensibilidade para tons puros, essencialmente em frequências altas (PISANI et al., 2015; VITALE et al., 2012; YÝLMAZ et al., 2009), em 71% e 75,5% (VITALE et al., 2012, 2016) dos doentes e pior desempenho, quando comparado a controles, em testes comportamentais e eletrofisiológicos que avaliaram habilidades no processamento auditivo temporal (SMITH et al., 2007; JONES et al., 2008), memória e atenção auditivas. (LUKHANINA et al., 2008; MATSUI et al., 2007)

As perdas auditivas do tipo sensorineural, podem ser associadas a alterações da via auditiva, tanto na sua porção periférica sensorial (coclear) ou neural (VIII nervo), como na porção central (tronco encefálico e córtex auditivo primário). Considerando a frequência de alterações na pesquisa das EOAe-PD e do RAEC, observadas no presente estudo, é possível afirmar que o comprometimento da função sensorial coclear está presente em pouco mais da metade dos sujeitos do grupo DP.

A existência de comprometimento sensorial é sustentada pelo fato de que a ausência das emissões otoacústicas ocorre quando há prejuízo da micromotilidade das células ciliadas externas da cóclea. (BROWNELL, 1990; KEMP, 1978) Da mesma forma, o Recrutamento Objetivo de Metz, identificado nos resultados da pesquisa do RAEC, é considerado um indício clínico de lesões cocleares, caracterizado por um aumento dos limiares psicoacústicos na presença de reflexo acústico-estapediano desencadeado em níveis pouco ou inalterados pela perda da sensibilidade tonal. (METZ, 1952)

Embora existam evidências nos resultados deste estudo de que a maior parte das alterações audiométricas decorrem de lesões sensoriais, essa condição não foi confirmada por meio das investigações eletroacústicas em parte dos sujeitos avaliados. Sendo assim, seria possível imaginar que nestes casos os comprometimentos estariam relacionados com déficits na condução neural entre o nervo vestibulococlear e o tronco encefálico. Porém, se por um lado a lesão coclear não pode ser confirmada em todos os casos, também não é possível identificar nestas avaliações a presença do comprometimento neural até o tronco encefálico, uma vez que não houve aumento do diferencial entre o limiar audiométrico e do RAEC, o qual é observado em alterações fisiopatológicas da via auditiva na região entre o VIII nervo e o tronco encefálico. (JERGER; OLIVER; JENKINS, 1987) Cabe ressaltar que não existem dados consistentes na literatura que apontem para comprometimentos da condução neuroeletrofisiológica da via auditiva aferente nos sujeitos com DP, em investigações com a pesquisa dos Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico (PEATE). (LOPES et al., 2013; PINEROLI et al., 2002; VITALE et al., 2012)

Acredita-se que as alterações sensoriais estejam presentes em todos os casos configurados por perda auditiva no presente estudo, no entanto, em alguns indivíduos, por se limitarem a região das frequências de 6 e 8 kHz, não foram identificadas pelos testes eletroacústicos realizados. Essa hipótese é baseada nos resultados audiométricos, os quais demonstram que a ocorrência de alterações foi de 72%

quando considerada a média dos limiares auditivos nestas frequências, evidenciando a relevância da investigação topodiagnóstica na região coclear basal, o que não foi realizado devido a limites na confiabilidade da estimulação e dos resultados das EOAE-PD, quando evocadas por tons de alta frequência.

Não foram localizados outros estudos que tenham descrito a frequência de alterações nas pesquisas das EOAE-PD e do RAEC na DP, no entanto, Vitale e colaboradores (2016) reportaram achados similares ao do presente estudo ao reportarem a presença de alterações cocleares, identificadas por curvas logaudiométricas, nos sujeitos com DP.

### **10.1.2 Comprometimentos auditivos centrais**

Os resultados do presente estudo demonstram que as alterações auditivas na DP não se restringem a comprometimentos do sistema auditivo periférico, também ocorrendo em elevado número os prejuízos na funcionalidade das vias auditivas centrais na percepção de aspectos temporais.

O desempenho de indivíduos com DP em tarefas de processamento temporal foi previamente descrito por investigações que tiveram como objetivo elucidar o papel das vias dopaminérgicas do gânglio basal nos mecanismos de percepção do tempo. (FEARON et al., 2015; GRAHN; BRETT, 2009; GULBERTI et al., 2015; GUEHL et al., 2008; JONES et al., 2008; SMITH et al., 2007) Alguns destes estudos utilizaram estímulos auditivos para avaliar os mecanismos de temporalidade e relatam resultados controversos quanto ao papel da DP nestes mecanismos. (FEARON et al., 2015; GEISER; KAELIN-LANG, 2011; GRAHN; BRETT, 2009; GUEHL et al., 2008; JONES et al., 2008; SMITH et al., 2007) Nestas investigações, os resultados descritos não incluem o número de sujeitos com alterações, inviabilizando comparações com os achados do presente estudo.

A partir dos resultados do GIN no presente estudo, identifica-se que, para a maioria indivíduos, foi necessário um intervalo de tempo prolongado para que o sistema auditivo pudesse processar flutuações do estímulo, sugerindo um déficit na habilidade de resolução temporal. (MUSIEK et al., 2005) Convém ressaltar que não seria adequado, no entanto, estabelecer algum tipo de associação da elevada ocorrência de alterações no GIN com a DP propriamente, uma vez que os resultados foram classificados segundo medidas estabelecidas em adultos jovens, não

abrangendo as implicações do envelhecimento no aumento dos limiares do GIN. (JOHN; HALL; KREISMAN, 2012) Desta forma, deve se ter em mente que os achados se restringem a demonstrar com que frequência a performance dos sujeitos avaliados se distancia do desempenho de adultos jovens.

Presume-se que, se comparados com indivíduos na mesma faixa etária, possivelmente o número de casos alterados seria inferior ao observado, já que o limiar médio obtido no GIN no grupo DP é muito próximo aos valores descritos em estudos que investigaram o desempenho de pessoas sem DP, em faixa etária semelhante. (BRAGA; PEREIRA; DIAS, 2015; JOHN; HALL; KREISMAN, 2012; LOPORACI; FROTA, 2010)

Somadas às dificuldades de resolução, os prejuízos na habilidade de ordenação temporal também foram identificados nos sujeitos com DP investigados no presente estudo. Estes prejuízos foram demonstrados pelos resultados no DPS, os quais são congruentes com o único estudo localizado que investigou o desempenho de sujeitos com DP no teste. (MIRANDA et al., 2004) A percepção da ordenação temporal contribui para que o indivíduo discrimine palavras com diferenças sutis na posição dos fonemas (HIRSH, 1959) e tem sido relacionada com o processamento sonoro na região do córtex temporal. (LAVASANI et al., 2016; MENEGUELLO; LEONHARDT; PEREIRA, 2006)

Sabe-se que essa habilidade também é influenciada pelo envelhecimento (JOHN; HALL; KREISMAN, 2012; KOLODZIEJCZYK; SZELSQ, 2008; SZYMASZEK; SZELAG; SLIWOWSKA, 2006) e, tal como no GIN, a referência utilizada para o estabelecimento do ponto de corte foi obtida a partir do desempenho de indivíduos em uma faixa etária mais jovem (CORAZZA, 1998), o que impõe limites a considerarmos uma associação com a DP inicialmente. Entretanto, cabe salientar que no grupo DP o percentual médio de acertos no teste foi inferior ao observado em estudos prévios conduzidos com indivíduos sem a doença, em faixa etária semelhante (MESQUITA; PEREIRA, 2013; PARRA et al., 2004), o que aponta na direção de haver alguma influência da doença no prejuízo da habilidade de ordenação temporal, condição a ser abordada posteriormente.

A degradação de aspectos temporais tem impacto significativo na inteligibilidade da fala (DOELLING et al., 2014; GHITZA, 2012), já que o processamento temporal parece contribuir para a identificação da velocidade das

oscilações neurais que responderão por processos de análise e decodificação do sinal, tanto nos termos de sua constituição temporal propriamente, assim como em seus padrões espectrais. (GHITZA, 2011)

Assim, é possível considerar que a elevada frequência de alterações do processamento auditivo temporal nos sujeitos com DP esteja relacionada a prejuízos na percepção da fala, promovendo dificuldades importantes no processo comunicativo desses sujeitos, as quais podem estar sendo pouco valorizadas em detrimento das limitações motoras e não motoras amplamente descritas na doença.

Concluindo a caracterização das alterações auditivas na DP, o comprometimento do sistema eferente olivococlear medial também deve ser incluído no rol de prejuízos da funcionalidade do sistema auditivo, embora tenha se manifestado em reduzido número de indivíduos. Ao contrário das condições sensitivas e habilidades temporais, as quais já foram investigadas previamente, não foram localizados estudos que avaliaram a via auditiva eferente olivococlear medial em sujeitos com DP. Esta condição, além de impor limites as considerações quanto à reprodutibilidade dos resultados obtidos, evidencia uma lacuna importante no conhecimento se considerada a relevância desse sistema para o processamento sonoro. (MUKARI; MAMAT, 2008; SELUAKUMARAN; MULDER; ROBERTSON, 2008)

Sabe-se que a via eferente olivococlear medial se origina na porção medial do complexo olivar superior e se projeta, ipsi e contralateralmente, aos núcleos coclear e vestibular no tronco encefálico, chegando através do nervo vestibulo-coclear até as células ciliadas externas da cóclea. Sua ação favorece a atividade tonotópica coclear, controlando o mecanismo de amplificação da movimentação da membrana basilar por meio das contrações e alongamentos das células ciliadas externas. (GUINAN, 2006) Além disso, contribui para a percepção de fala na presença de ruído de fundo, reduzindo a atividade coclear para sons contínuos que não correspondem à transitoriedade do padrão de energia estimulatória contida nos espectros de fala. (GUINAN, 2006)

Este sistema se configura como peça importante no processamento auditivo dos sons, sendo relevante para atividades que envolvem atenção seletiva (HARKRIDER; BOWERS, 2009; SRINIVASAN et al., 2012), percepção de fala (MUKARI; MAMAT, 2008; SELUAKUMARAN; MULDER; ROBERTSON, 2008) e

localização da fonte sonora (ANDEOL et al., 2011) em ambientes ruidosos. Assim, é possível especular que nos indivíduos com ausência do efeito de supressão/redução das EOA-E-PD sejam encontrados padrões de processamento espectral ineficientes, que se somariam aos prejuízos temporais, potencializando déficits na percepção dos padrões fonéticos relevantes para a compreensão da fala.

### **10.1.3 Quadro audiológico da DP e Presbiacusia**

Diante do panorama de achados audiológicos dos sujeitos com DP, é possível verificar a similaridade com o quadro descrito na presbiacusia. Desta forma, hipotetiza-se que o processo de envelhecimento do sistema auditivo seja condição subjacente ao mecanismo fisiopatológico destas alterações entre os doentes.

A presbiacusia é definida como a perda auditiva associada ao processo de envelhecimento que, em um conceito ampliado, é caracterizada não por refletir exclusivamente a passagem do tempo, mas sim o seu efeito acumulado a processos degenerativos decorrentes da exposição a ruído, agentes ototóxicos, polifarmacologia e desordens médicas. (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1998) A expressão desses processos envolve danos estruturais e funcionais no sistema auditivo periférico e central. Estes se traduzem por perda da sensibilidade para sons, afetando inicialmente a percepção de tons agudos, evoluindo para o comprometimento também dos sons graves e médios. (GATES; MILLS, 2005) Ademais, encontra-se prejuízo no reconhecimento de padrões temporais (AZZOLINI; FERREIRA, 2010; FITZGIBBONS, P. J.; GORDON-SALANT, 2011; HUMES et al., 2010; WALTON, 2010) assim como na funcionalidade do sistema eferente olivococlear (CASTOR et al., 1994; KIM; FRISINA; FRISINA, 2006; MUKARI; MAMAT, 2008; OLIVEIRA; FERNANDES; COSTA-FILHO, 2009; SELUAKUMARAN et al., 2008; YILMAZ et al., 2007) Todo este contexto de alterações responde por uma redução da inteligibilidade e, conseqüentemente, dificuldades de compreensão da fala (FU et al., 2010) e empobrecimento do processamento auditivo dos sons, principalmente em situações que envolvem a percepção da fala na presença de sons mascarantes. (KIM; FRISINA; FRISINA, 2006; MUKARI; MAMAT, 2008; SELUAKUMARAN et al., 2008; YÍLMAZ et al., 2007)

O processo fisiopatológico relacionado ao envelhecimento do sistema auditivo envolve lesões nas estruturas periféricas, a partir de mecanismos independentes que

ocorrem em paralelo, promovendo a perda de células sensoriais do órgão de Corti, células neurais do gânglio espiral e do sistema eferente olivococlear medial, bem como alterações metabólicas decorrentes da atrofia da estria vascular. (PEREZ; BAO, 2011; RUAN et al., 2014; YAMASOBA et al., 2013) Acredita-se que esse processo pode claramente explicar as alterações identificadas no presente estudo, nos testes cujos resultados correspondem as condições funcionais destas estruturas.

Assim como as estruturas periféricas, o sistema auditivo eferente também é afetado pelo processo natural de envelhecimento (PEREZ; BAO, 2011), estando associado a perdas sinápticas que podem preceder as alterações cocleares. (FU et al., 2010) Nas regiões centrais, modelos animais para investigação dos efeitos do envelhecimento demonstraram a redução de metabólitos, como os neurotransmissores GABA (ácido gama-aminobutírico) no colículo inferior e córtex auditivo. (BURIANOVA et al., 2009) Além disso, os níveis de glutamato e n-acetilaspartato parecem estar reduzidos nas regiões cerebrais da substância branca, substância cinza e líquido céfalo-raquidiano de idosos. Essa redução compromete o processo excitatório, promovendo danos neuronais e consequentes condições desmielinizantes nestas regiões, os quais influenciarão negativamente a qualidade do processamento do sinal acústico (PROFANT et al., 2013)

#### **10.1.4 Padrões normativos para identificação de alterações em idosos**

Considerando a influência do envelhecimento no sistema auditivo e a idade dos sujeitos avaliados no presente estudo, torna-se relevante abordar a questão referente aos padrões de normalidade utilizados nas análises, os quais podem ter proporcionado medidas superestimadas por terem sido estabelecidos com populações jovens.

Acredita-se que as estimativas obtidas no presente estudo tenham uma importância clínica considerável para a descrição do perfil audiológico dos sujeitos investigados. Isto se estabelece quando o conceito de presbiacusia assumido envolve a existência de uma perda auditiva, assim configurada por uma redução gradual na capacidade de detectar sons, representada por uma condição do sistema auditivo desviante de sua funcionalidade primária. Desta forma, o padrão de resultados dos adultos jovens refletiria a resposta funcional de um sistema “saudável”, associada ao

melhor uso das competências desse sistema nas habilidades auditivas necessárias à percepção e compreensão da fala.

Por outro lado, as conclusões sobre os resultados tornam-se mais limitadas se a presbiacusia representar a audição do idoso, considerando o entendimento de que o envelhecimento é um processo degenerativo, porém gradual, cujas modificações na funcionalidade do sistema auditivo podem, em algum nível, ser compensadas.

Sob esta perspectiva, se faz indispensável a realização de pesquisas que contribuam com pontos de corte para os testes em questão, os quais permitam diferenciar idosos com prejuízos impactantes nas habilidades comunicativas, daqueles com alterações decorrentes do envelhecimento, mas funcionalmente readaptados. No entanto, é necessário ponderar que o estabelecimento de padrões que diferenciem o “saudável” do “disfuncional”, no envelhecimento, pode ser uma tarefa extremamente complexa, em virtude da plasticidade do sistema nervoso central, além de fatores socioculturais e cognitivos, os quais interagem no processo readaptativo frente a mudanças biológicas no sistema auditivo.

## 10.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE DP E A PERDA AUDITIVA

Os achados do presente estudo, além de demonstrar o efeito do envelhecimento no sistema auditivo dos sujeitos com DP, evidenciam que esse efeito parece interagir com a doença no sistema nervoso central, aumentando a frequência e a gravidade de prejuízos na habilidade de ordenação temporal, associados com o sexo masculino, com a faixa etária inferior a 65 anos, com o início da doença após 55 anos e com estágios motores iniciais. Da mesma forma, a doença parece acentuar os prejuízos na habilidade de resolução temporal nos sujeitos com menos de 65 anos no estágio avançado, e no RAEC favorece o aumento da frequência de Recrutamento Objetivo de Metz, especialmente entre os indivíduos com menos de 65 anos que apresentaram a manifestação da DP antes dos 55 anos.

Com relação ao sistema auditivo periférico, as alterações encontradas são decorrentes do envelhecimento e não parecem ser potencializadas pela DP, exceto nos sujeitos com mais de 65 anos, cuja manifestação da doença ocorreu após 55 anos de idade. Além disso, verificou-se que a dose diária de levodopa parece estar relacionada ao melhor controle da micromecânica coclear nos doentes.

### 10.2.1 O processamento auditivo temporal na DP

O processamento auditivo temporal foi previamente pesquisado na DP apresentando conclusões controversas. Algumas investigações identificaram piores resultados na DP em tarefas de percepção de pulso rítmico estruturado (GRAHN; BRETT, 2009), discriminação da duração de estímulos (GUEHL et al., 2008), bem como em atividades que envolveram a detecção, discriminação e nomeação de intervalos. (GUEHL et al., 2008; JONES et al., 2008; SMITH et al., 2007) Assim, suas conclusões apontaram para uma participação importante das vias dopaminérgicas no gânglio basal com o processamento e interpretação das pistas temporais. (FEARON et al., 2015; GUEHL et al., 2008; JONES et al., 2008; SMITH et al., 2007) Por outro lado, esta condição não se reproduziu nos achados de outras pesquisas, os quais demonstraram desempenho semelhante nos indivíduos com DP, quando comparados a controles, em tarefas de discriminação de diferenças sutis na duração dos sons, percepção de pulsos, identificação de tons puros periódicos na presença de ruído de fundo e reprodução temporal. (TROCHE et al., 2012; GEISER; KAELIN-LANG, 2011; GUEHL et al., 2008; JONES et al., 2008; SMITH et al., 2007)

Essa situação controversa se reproduz nos resultados do presente estudo, uma vez que a habilidade de ordenação temporal foi pior nos sujeitos com DP, independente das variáveis clínicas e biológicas analisadas, enquanto que a resolução temporal só se mostra prejudicada entre os indivíduos mais jovens em estágio avançado. Hipotetiza-se que métodos diversificados, envolvendo tarefas que necessitam de processos mentais diferentes, possam responder por resultados aparentemente conflitantes.

Na DP são descritos comprometimentos cognitivos leves de atenção, funções executivas e habilidades visuoespaciais mais significativos que em idosos sem a doença. (AARSLAND et al., 2010; UC et al., 2009) Assim, apesar de utilizarem a temporalidade da percepção sonora como um eixo comum, é possível que o diferencial entre os procedimentos seja a implicação, em maior ou menor grau, do aporte cognitivo relacionado a atenção, memória e funções executivas.

Diante do acima exposto, acredita-se que o desempenho no DPS tenha sido mais influenciado pelo déficit cognitivo presente na DP do que pelas dificuldades na percepção da duração do estímulo por si, já que Troche e colaboradores (2012) não

observaram maior dificuldade na DP na tarefa de discriminação de diferenças sutis quanto à duração dos sons.

A plausibilidade para os prejuízos da percepção temporal na DP foi apontada por estudos prévios que sugerem que nos doentes há uma lentificação do “relógio interno”. (ARTIEDA et al., 1992; GUEHL et al., 2008; RAMMSAYER; CLASSEN, 1997) A teoria do relógio interno é citada como um dos mecanismos de percepção do tempo e, em linhas gerais, é expressa pela ideia de que as estruturas do sistema nervoso central funcionariam como uma espécie de “marca-passo acumulador”. O papel desempenhado pela atenção nesse contexto seria o de controlar um interruptor, que liberaria ou não a passagem de pulsos nervosos para esse marca-passo. (ALLMAN et al., 2014; FONTES et al., 2016) Desta forma, a percepção do tempo seria decorrente do número de impulsos nervosos recebidos durante um período, classificando a duração do evento em longo ou curto a partir da quantificação de maior ou menor número de impulsos acumulados. (ALLMAN et al., 2014; FONTES et al., 2016) Assim, haverá comprometimento da percepção temporal quando qualquer mecanismo reduzir a velocidade das taxas de envio dos estímulos para o acumulador (neurotransmissores), prejudicar a performance do interruptor em liberar ou não o fluxo de estímulos (atenção) ou dificultar o armazenamento e recuperação da quantidade de estímulos computados (memória recente). (MECK; BENSON, 2002) O papel do ganglio basal e suas vias dopaminérgicas, em conexão com estruturas pré-frontais, parietais e cerebelares é essencial em todo esse mecanismo e, desta forma, a fisiopatologia da DP comprometeria toda a engrenagem envolvida na percepção do tempo. (FONTES et al., 2016; MECK; BENSON, 2002)

### **10.2.2 A ordenação temporal na DP e a relação com o sexo, idade e condições clínicas da doença**

No presente estudo identificou-se que a DP contribui para pior habilidade de ordenação temporal nos homens, em comparação às mulheres com DP e homens sem a doença. Em estudo prévio foi reportado que os homens sem DP apresentam melhor desempenho nas tarefas de ordenação temporal (SZYMASZEK; SZELAG; SLIWOWSKA, 2006), o que contrapõe aos achados do presente estudo, ratificando o papel da DP nos prejuízos desta habilidade e a sua interação com o sexo masculino.

Sabe-se que a incidência da doença no sexo masculino é maior, assim como a gravidade dos sintomas motores iniciais e das alterações cognitivas. (AARSLAND et al., 2010; BETANCOURT et al., 2016; GILLIES et al., 2014; LITIM, MORISSETTE; DI PAOLO, 2016; UC et al., 2009) Esta sinergia entre o processo fisiopatológico na DP e condições biológicas relacionadas ao sexo são corroboradas por evidências que sugerem um potencial catalizador dos hormônios andrógenos circulantes no dano neuronal em vias dopaminérgicas, contribuindo para prejuízos expressivos em tarefas que recrutam maior suporte da memória de trabalho nos homens com DP. (GILLIES et al., 2014; BETANCOURT et al., 2016) O mesmo se configura como hipótese para explicar os melhores resultados no DPS entre as mulheres com DP, porém em direção ao efeito neuroprotetor dos hormônios esteroides femininos na depleção dopaminérgica nigroestriatal na DP. (ENGLER-CHIURAZZI et al., 2016; GILLIES et al., 2014; LITIM; MORISSETTE; DI PAOLO, 2016;)

De acordo com os dados do presente estudo, considerando o pior desempenho no DPS entre indivíduos com idade inferior a 65 anos, especula-se que a doença venha a antecipar os prejuízos na ordenação temporal. Tendo em mente que a idade é o principal fator de risco para a DP (DE LAU; BRETELER, 2006) e que o processo de degeneração neuronal na doença tem bases neurofisiopatológicas comuns ao envelhecimento (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2011; LEES; HARDY; REVESZ, 2009; MARTIN, 2011; SAEIDNIA; ABDOLLAHI, 2013), vem à tona a hipótese de que as manifestações clínicas e patológicas ocorridas nos parkinsonianos são a quebra de um mecanismo compensatório, o qual promoveria a exacerbação dos efeitos do envelhecimento, principalmente nas células neurais dopaminérgicas da substância negra compacta. (HINDLE, 2010) Estas, não podendo mais se recuperar após tantas agressões ao longo do tempo de vida do sujeito, incorreriam em degeneração por serem predispostas à multiplicação defeituosa ou morte, devido à ação de genes ativados por fatores ambientais. (ANDERSON; MAES, 2013; DE LAU; BRETELER, 2006; LEES; HARDY; REVESZ, 2009; RAMANAN; SAYKIN, 2013; HINDLE, 2010) Nesse contexto, também observado no sistema auditivo em relação aos efeitos do envelhecimento (CLINKARD et al. 2013; KIDD; BAO, 2012; NEWMAN et al. 2012; PEREZ; BAO, 2011; RUAN et al., 2014; YAMASOBA et al., 2013), é possível supor que as alterações se tornem mais frequentes na DP pela sobreposição dos processos neurodegenerativos em diferentes estruturas sensitivas, cognitivas e motoras.

Para a interpretação das alterações na DP deve-se considerar não só a idade cronológica mas, também, a idade em que surgiram as manifestações da doença, já que esta se configura como um fator associado à variabilidade de padrões fenotípicos, genéticos e patológicos observados entre os doentes (BERG et al., 2014; FERGUSON; RAJPUT, A. H.; RAJPUT, A., 2016; KU; GLASS, 2010; PAGANO et al., 2016; ZHOU et al., 2013) O início da DP em adultos jovens está associado a menor risco para alterações cognitivas e maior propensão a desenvolver discinesias em menor tempo de uso da levodopa. (FERGUSON; RAJPUT, A. H.; RAJPUT, A., 2016; KU; GLASS, 2010) Por outro lado, o início da doença em idades mais avançadas está relacionado a fenótipos motores e não motores mais graves, assim como condições fisiopatológicas mais proeminentes, evidenciadas por maior perda dopaminérgica em exames de imagem e aumento da presença de proteínas no fluido cérebro espinhal. (BERG et al., 2014; PAGANO et al., 2016; ZHOU et al., 2013) Além disso, o início da doença em idades mais avançadas está associado ao maior risco de alterações cognitivas. (AARSLAND et al., 2010)

### **10.2.3 Existe efeito da reposição dopaminérgica na fisiologia do sistema auditivo na DP?**

Dentre os achados nos testes realizados no presente estudo, identificou-se que na DP o RAEC está alterado com maior frequência que nos indivíduos sem a doença. A alteração encontrada se expressa por uma redução no diferencial entre os limiares psicoacústicos e o RAEC. Essa condição se traduz indicando a presença do Recrutamento Objetivo de Metz (1952), a qual demonstra que mesmo na presença de uma perda auditiva sensorial, mais frequentemente relacionada a uma lesão nas células ciliadas externas, os níveis de intensidade que desencadearam o reflexo são similares ou pouco aumentados em relação aos encontrados na fisiologia coclear normal. (METZ, 1952) Isto ocorre porque para sons intensos, tal como o estímulo é apresentado na pesquisa do RAEC, o protagonismo das células ciliadas externas é significativamente reduzido, uma vez que a oscilação da membrana basilar provocada pela própria movimentação dos líquidos cocleares já é suficiente para desencadear a despolarização das células ciliadas internas. (ASHMORE, 2008; HUDSPETH, 2008)

Diante disso, seria plausível supor, em princípio, que na DP as alterações cocleares nas células ciliadas externas, também mais prevalentes, responderiam pela maior ocorrência do Recrutamento Objetivo de Metz (1952). Porém, esta hipótese não se confirma nos resultados do presente estudo, quando verificada que a presença de alterações na pesquisa das EOAE-PD não foi maior no grupo DP. Sendo assim, os achados levam a inferir que na DP algum aspecto relacionado à doença pode estar contribuindo para uma atividade diferenciada no mecanismo de transdução mecanoelétrica das células ciliadas internas ou na neuromodulação das vias auditivas, até o núcleo coclear no tronco encefálico.

A partir dessa reflexão sobre os resultados do RAEC, somada a análise da correlação positiva identificada entre a magnitude da supressão/redução das EOAE-PD com a dose diária de levodopa, pondera-se sobre um possível efeito da levodopa no sistema auditivo periférico. No sentido de apoiar essa hipótese, ressaltamos que as avaliações audiológicas, neste estudo, foram realizadas no período “on” da medicação dopaminérgica, o que pode estar associado a uma tendência às melhores respostas da micromecânica coclear identificada no grupo DP na pesquisa das EOAE-PD e do efeito de supressão.

Algumas evidências produzidas por estudos prévios corroboram a plausibilidade da associação entre a reposição dopaminérgica e a melhora da resposta do sistema auditivo, tanto em sua porção sensorial quanto neural. Em estudo com pacientes novos, foi identificado o aumento da medida das EOAE-PD após o início do tratamento com levodopa nos sujeitos com DP. (PISANI et al., 2015) Somando-se a isso, estudos experimentais demonstraram o papel da dopamina na modulação da excitabilidade e inibição de neurônios da via auditiva no tronco encefálico, na região do núcleo coclear e colículo inferior. (BENDER, FORD; TRUSSELL, 2010; GITTELMAN; PERKEL; PORTFORS, 2013; NEVUE et al., 2016) Além disso, apontam para um possível papel neuroprotetor da dopamina contra a excitotoxicidade do glutamato nas células ciliadas externas. (LENDVAI et al., 2011; MAISON, 2012)

#### **10.2.4 A perda auditiva compõe o rol de manifestações não motoras na DP?**

Algumas investigações apontam que a perda auditiva, além de ser mais frequente e grave na DP (VITALE et al., 2012, 2016; YÝLMAZ et al., 2009), está relacionada com maior risco para o desenvolvimento da doença em idosos. (LAI et al., 2014) Assim, os autores sugerem que esta seja considerada como mais uma das manifestações não motoras da doença. (VITALE et al., 2012, 2016; LAI et al., 2014; PISANI et al., 2015)

Da mesma forma que esses estudos, os resultados da ATL na presente investigação evidenciaram que os sujeitos com DP apresentam perda auditiva, com percentual de ocorrência e características similares aos dados descritos previamente. Porém, divergindo das publicações anteriores, nossos resultados não demonstraram evidências estatisticamente comprovadas quanto a diferenças entre os grupos, sugerindo que estas podem não ocorrer na população de origem. Contudo, se considerarmos que 10% de diferença entre duas frequências representa 10 sujeitos a mais entre 100 avaliados, acredita-se que uma diferença de 10% pode remeter a uma condição clinicamente relevante. Assim, a discussão quanto aos achados da ATL será abordada, tendo em mente sua limitação quanto a inferências populacionais.

Conforme exposto em capítulo anterior, a frequência de alterações na ATL identificada no grupo DP, mesmo quando considerados os resultados dos indivíduos na faixa etária entre 42 e 64 anos, é superior a prevalência de perda auditiva descrita na população em geral com idade acima de 60 anos. (CRUZ et al., 2012; GONDIM et al., 2012; LIN et al., 2011; PAIVA et al., 2011; ROTH; HANEBUTH; PROBST, 2011; YAMASOBA et al., 2013) Embora essa comparação tenha certa relevância, é importante ratificar que diferenças metodológicas e limitações inferenciais impõem cautela a conclusões quanto a este tipo de análise para estabelecer uma associação entre a DP e a perda auditiva. Assim, a comparação dos resultados do grupo DP com os achados no grupo Não DP seria a opção metodologicamente mais adequada, já que a perda auditiva em ambos foi classificada da mesma forma. A partir desta análise, inicialmente os resultados semelhantes entre os grupos sugerem que as perdas auditivas na DP seriam decorrentes das alterações fisiopatológicas relacionadas ao envelhecimento. No entanto, quando observado o efeito da variável sexo, a associação entre DP e perda auditiva se modifica, evidenciando uma interação com o sexo masculino.

Verificou-se que nos homens há menor prevalência de perda auditiva no grupo DP o que é inesperado, já que a presbiacusia está associada ao sexo masculino (CARMO et al., 2008; YAMASOBA et al., 2013), tal como observamos em nosso estudo no grupo Não DP. É importante considerar que se a DP não tivesse qualquer influência na perda auditiva periférica, se essa perda fosse a resultante da sinergia com o envelhecimento, ou ainda, se fosse o reflexo de uma pior resposta central identificada nos homens, o sentido da associação seria em direção a piores resultados no grupo DP. No entanto, essa inversão sugere que, aparentemente, os homens avaliados parecem ter algum fator protetor para os prejuízos na sensibilidade de frequências altas.

Uma hipótese diz respeito ao que foi comentado anteriormente em relação à resposta da levodopa no sistema auditivo, a qual poderia interagir com questões hormonais pertinentes ao sexo masculino, protegendo as estruturas periféricas dos danos relacionados ao envelhecimento e fatores associados.

Outra possibilidade é a de que os homens com DP talvez sejam mais protegidos por serem menos expostos a níveis elevados de pressão sonora ocupacional ou permaneçam expostos por menor período. Sabe-se que a exposição a sons intensos é um dos principais fatores de risco para a presbiacusia (YAMASOBA et al., 2013), contribuindo para a maior prevalência de perda auditiva relacionada ao envelhecimento no sexo masculino. (MENESES-BARRIVIERA; MELO; MARCHIORI, 2013) Contudo, é possível que nos homens com DP as implicações motoras da doença determinem aposentadorias mais precoces, reduzindo a interação entre os prejuízos da exposição a sons intensos com os processos degenerativos relacionados ao envelhecimento.

### 10.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Considera-se que o número amostral, que é ponto crítico em diversas investigações, em especial naquelas conduzidas com populações portadoras de doenças neurodegenerativas. Assim, é possível que essa condição tenha interferido, prioritariamente, nas análises estratificadas, bem como nas comparações com as medidas das EOAE-PD, onde houve redução da amostra em ambos os grupos em função de condições técnicas de realização do procedimento.

Ressalta-se ainda que em estudos seccionais existem limitações quanto a inferências causais entre exposição(DP) e agravo(perda auditiva), devido à contemporaneidade da obtenção das medidas, a qual não nos permite identificar se o surgimento da perda auditiva precedeu ou não a doença de Parkinson. Apesar do estabelecimento de uma relação causal da DP com a perda auditiva não ser um dos objetivos do presente estudo, a existência de perda auditiva antes do diagnóstico da DP não impossibilita a sua associação com a doença, uma vez que as manifestações não motoras podem preceder em anos o quadro motor da doença ou, ainda, pode ocorrer um agravamento da perda auditiva precedente após o surgimento dos comprometimentos motores.

É possível supor ainda a influencia do viés de seleção nos achados, devido a inclusão de um maior número de indivíduos com alguma queixa auditiva ou com quadros clínicos mais graves, acompanhados com maior frequência nos centros especializados. Por outro lado, já que muitas recusas em participar do estudo foram motivadas por limitações associadas a gravidade dos prejuízos motores, deve-se levar em conta a possibilidade de que os sujeitos com DP avaliados apresentem quadros mais leves da doença.

Outro ponto diz respeito à obtenção das medidas de exposição e agravo, que pode incorrer em um viés de aferição. Acredita-se que esse aspecto tenha sido melhor controlado, pois o quadro audiológico foi estabelecido por meio de exames de diagnóstico com adequada reprodutibilidade intra e interobservador, realizado por profissional habilitado. Contudo, cabe ressaltar que diferenças nos parâmetros aplicados para a estimativa da perda auditiva culminam em limitações quanto a comparações entre diferentes estudos. Desta forma, acredita-se que a comparação com os resultados obtidos em um grupo de sujeitos sem DP, oriundos da mesma macropopulação que os sujeitos com a doença, e com distribuição semelhante quanto à idade, sexo, comorbidades e características educacionais, pode ter contribuído para minimizar este viés.

Apesar deste estudo não contar com exames de imagem para classificação dos indivíduos nos grupos DP e Não DP, salienta-se que foram incluídos sujeitos em acompanhamento e com diagnóstico da DP estabelecido por profissional experiente, com formação e expertise na área de doenças neurodegenerativas. Já em relação aos indivíduos do grupo não DP, buscou-se minimizar os efeitos de um possível viés

de classificação, incluindo neste grupo somente indivíduos que não apresentaram queixas e manifestações motoras que caracterizam o quadro clínico da DP.

Dada a clara expressão das manifestações motoras da DP, não foi possível o cegamento do profissional que realizou os procedimentos de avaliação audiológica. Entretanto, visando minimizar um possível viés, não foi realizada a interpretação manual dos resultados dos procedimentos, sendo as análises estabelecidas a partir do processamento digital do banco de dados, seguindo os mesmos critérios para todas as unidades de análise.

## **11 CONCLUSÕES**

Os achados do presente estudo permitem concluir que:

- 1) De cada 10 sujeitos com DP avaliados: oito apresentam perda auditiva do tipo sensorineural de configuração descendente e prejuízos no processamento auditivo temporal; ao menos cinco apresentam resultados dos exames sugestivos de lesões cocleares no mínimo em uma das orelhas, condição que não pode ser excluída nos demais; e em pelo menos dois indivíduos é observado o comprometimento do sistema auditivo eferente olivococlear medial;
- 2) O padrão audiológico identificado qualitativamente na DP é compatível com a presbiacusia, sendo que os prejuízos nas habilidades de processamento de aspectos temporais do estímulo ocorrem com maior frequência e intensidade do que em indivíduos na mesma faixa etária;
- 3) A DP está associada ao comprometimento da habilidade de ordenação temporal no sexo masculino e na faixa etária entre 42 e 64 anos. Também nessa faixa etária, há pior desempenho nesta habilidade entre os sujeitos com idade inferior a 55 anos na época da manifestação da doença, bem como em estágio inicial da DP;
- 4) A DP está associada à presença do Recrutamento Objetivo de Metz, especialmente na faixa etária entre 42 e 64 anos e idade de manifestação dos sinais motores da DP antes dos 55 anos;
- 5) Na faixa etária entre 65 e 86 anos, a DP está associada à perda auditiva nos indivíduos em que as primeiras manifestações da doença ocorreram após 55 anos;
- 6) Há uma correlação positiva entre a reposição dopaminérgica e a modulação da micromecânica coclear.

## 11.1 PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Considera-se que as conclusões deste trabalho são relevantes, e colaboram com questões pertinentes aos avanços no campo em favor da saúde da população acometida pela DP. Entretanto, algumas lacunas importantes ainda precisam ser preenchidas sobre o conhecimento acerca das implicações dos problemas auditivos na vida dos portadores da DP.

Desta forma, vislumbra-se então como perspectivas futuras a investigação do efeito da reposição dopaminérgica na funcionalidade do sistema auditivo, a associação entre os comprometimentos auditivos e dificuldades na produção da fala, bem como a influência das alterações auditivas na qualidade de vida dos sujeitos com DP.

## REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. **Neurology**, New York, US, v. 75, n. 12, p. 1062-1069, Sept. 2010.
- AIDAKHEEL, A.; KALIA, L. V.; LANG, A. E. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. **Neurotherapeutics**, Orlando, US, v. 11, n. 1, p. 6-23, Oct. 2014.
- AKIL, O. et al. Localization of synucleins in the mammalian cochlea. **J. Assoc. Res. Otolaryngol.**, New York, US, v. 9, n. 4, p. 452-463, Dec. 2008.
- ALLMAN, M. J. et al. Properties of the internal clock: first- and second-order principles of subjective time. **Ann. rev. physiol.**, Palo Alto, Calif., US, v. 65, p. 743-771, Sept. 2014.
- ALMEIDA, O. P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq. neuropsiquiatr.**, São Paulo, BR, v. 56, n. 3-B, p. 605-612, set. 1998.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer report 2010: the global economic impact of dementia**. London, 2011. Disponível em: <<http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2013.
- ANDÉOL, G. et al. Auditory efferents facilitate sound localization in noise in humans. **J. neurosci.**, Baltimore, US, Washington, DC, v. 31, n. 18, p. 6759–6763, May 2011.
- ANDERSON, G.; MAES, M. Neurodegeneration in Parkinson's disease: interactions of oxidative stress, tryptophan catabolites and depression with mitochondria and sirtuins. **Mol. neurobiol.**, New York, US, v. 49, n. 2, p. 771-783, Oct. 2013.
- ARTIEDA, J. et al. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. **Brain**, London, GB, v. 115, pt. 1, p. 199-210, Feb. 1992.
- ASHMORE, J. Cochlear outer hair cell motility. **Physiol. rev.**, Bethesda, US, v. 88, n. 1, p. 173-210, Jan. 2008.
- AZZOLINI, V. C.; FERREIRA, M. I. D. da C. Temporal auditory processing in elders. **Intl. arch. otorhinolaryngol.**, São Paulo, BR, v. 14, n. 1, p. 95-102, jan./fev./mar. 2010.
- BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). **Mov. disord.**, New York, US, v. 21, n. 6, p. 800–808, June 2006.
- BENDER, K.J.; FORD, C.P.; TRUSSELL, L.O. Dopaminergic modulation of axon initial segment calcium channels regulates action potential initiation. **Neuron**, Cambridge, GB, v. 68, n. 3, p. 500-511, Nov. 2010.
- BENDOR, J. T.; LOGAN, T. P.; EDWARDS, R. H. The function of alpha-synuclein. **Neuron**, Cambridge, GB, v. 79, n. 6, p. 1044-1066, Sept. 2013.

BERG, D. et al. Time to redefine PD? introductory statement of the MDS task force on the definition of Parkinson's disease. **Mov. disord**, New York, US, v. 29, n. 4, p. 454-462, Apr. 2014.

BETANCOURT, E. et al. The impact of biological sex and sex hormones on cognition in a rat model of early, pre-motor Parkinson's disease. **Neuroscience**, Oxford, GB, May 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.041>.

BOI, R. et al. Hearing loss and depressive symptoms in elderly patients. **Geriatr. gerontol. int.**, Tokyo, JP, v. 12, n. 3, p. 440-445, July 2012.

BRAAK, H. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell. tissue Res.**, Berlin, DE, v. 318, n. 1, p.121-134, Oct. 2004.

\_\_\_\_\_ et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol. aging.**, New York, US, v. 24, n. 2, p.197-211, Mar.-Apr. 2003.

BRAGA, B. H. C.; PEREIRA, L. D.; DIAS, K. Z. Critérios de normalidade dos testes de resolução temporal: random gap detection test e gaps-in-noise. **Rev. CEFAC**, São Paulo, BR, v. 17, n. 3, p. 836-846, June 2015.

BROWNELL, W. E. Outer hair cell electromotility and optoacoustic emissions. **Ear hear.**, Baltimore, US, v. 11, n. 2, p. 82-92, Apr. 1990.

BURIANOVA, J. et al. Age-related changes in GAD levels in the central auditory system of the rat. **Exp. gerontol.**, Oxford, GB, v. 44, n. 3, p. 161-169, Mar. 2009.

CALAIS, L. L. et al. Desempenho de idosos em um teste de fala na presença de Ruído. **Pró-fono**, Barueri, BR, v. 20, n. 3, p.147-152, Jul/Set. 2008.

CARMO, L. C. et al. Estudo audiológico de um população idosa brasileira. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, BR, v. 74, n. 3, p. 342-349, maio/jun. 2008.

CASTOR, X. et al. Influence of aging on active cochlear micromechanical properties and on the medial olivocochlear system in humans. **Hear. res.**, Amsterdam, NL, v. 77, n. 1-2, p.1-8, June 1994.

CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA, A. H. V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. **Lancet neurol.**, London, GB, v. 8, n. 5, p. 464-474, May 2009.

CHIA, L. G., et al. Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. **J. neurol. sci.**, Amsterdam, NL, v. 133, n. 1-2, p. 73-78, Nov. 1995.

CLINKARD, D. et al. Changes in the cochlear vasculature and vascular endothelial growth factor and its receptors in the aging C57 mouse cochlea. **ISRN Otolaryngol.**, Cairo, EGY, v. 2013, p. 1-6, June, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA. **Manual de procedimentos em audiometria tonal limiar, logaudiometria e medidas de imitância acústica.** [Brasília, DF], 2013. Disponível em:

<<http://fonoaudiologia.org.br/publicacoes/Manual%20de%20Audiologia%20.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2013.

CORAZZA, M. C. A. **Avaliação do processamento auditivo central em adultos: teste de padrões tonais auditivos de frequência e teste de padrões tonais auditivos de duração**. 1998. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1998.

CRUZ, M. S. et al. Deficiência auditiva referida por idosos no município de São Paulo, Brasil: prevalência e fatores associados (Estudo SABE, 2006). **Cad. saúde pública**, Rio de Janeiro, BR, v. 28, n. 8, p. 1479-1492, ago. 2012.

DE LAU, L. M.; BRETELER, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet neurol.**, London, GB, v. 5, n. 6, p. 525-535, June 2006.

DEVOS, D. New pharmacological options for treating advanced Parkinson's disease. **Clin. ther.**, Princeton, US, v. 35, n. 10, p. 1640-1652, Oct. 2013.

DOELLING, K. B. et al. Acoustic landmarks drive delta–theta oscillations to enable speech comprehension by facilitating perceptual parsing. **Neuroimage**, Orlando, US, v. 85, pt. 2, p. 761–768, Jan. 2014.

DOUGLAS, P. M.; DILLIN, A. Protein homeostasis and aging in neurodegeneration. **J. cell. biol.**, New York, US, v. 190, n. 5, p. 719-729. Sept. 2010.

ENGLER-CHIURAZZI, E. B. et al. Estrogens as neuroprotectants: estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. **Prog. neurobiol.**, Oxford, GB, Feb. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.008>.

EVANS, J. R. et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, GB, v. 82, n. 10, p. 1112-1118, Oct. 2011.

FEARON, C. et al. Audiovisual processing is abnormal in Parkinson's disease and correlates with freezing of gait and disease duration. **J. Parkinsons dis.**, Amsterdam, NL, v. 5, n. 4, p. 925-936, Oct. 2015.

FERGUSON, L. W.; RAJPUT, A. H.; RAJPUT, A. Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: a clinical-pathological study. **Can. j. neurol. sci.**, Winnipeg, CA, v. 43, n. 1, p. 113-119, Jan. 2016.

FERREIRA, J. J. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. **Eur. j. neurol.**, Oxford, US, v. 20, n. 1, p. 5-15, Jan. 2013.

FITZGIBBONS, P. J.; GORDON-SALANT, S. Age effects in discrimination of repeating sequence intervals. **J. acoust. soc. am.**, New York, US, v. 129, n. 3, p. 1490-1500, Mar. 2011.

FONTES, R. et al. Time perception mechanisms at central nervous system. **Neurol. Int.**, Pavia, IT, v. 8, n. 1, p. 14-22, Apr. 2016.

FRADIS, M. et al. Brainstem auditory evoked potentials to different stimulus rates in parkinsonian patients. **Eur. neurol.**, Basel, CH, v. 28, n. 4, p. 181-186, 1988.

FRITSCH, T. et al. Parkinson disease: research update and clinical management. **South med. j.**, Birmingham, US, v. 105, n. 12, p. 650-656, Dec. 2012.

FU, B. et al. Age-related synaptic loss of the medial olivocochlear efferent innervations. **Mol. neurodegener.**, London, GB, v. 5, n. 53, Nov. 2010. Não paginado.

GATES, G. A.; MILLS, J. H. Presbycusis. **Lancet**, London, GB, v. 366, n. 9491, p. 1111-1120, Sept. 2005.

GEISER, E.; KAELIN-LANG, A. The function of dopaminergic neural signal transmission in auditory pulse perception: evidence from dopaminergic treatment in Parkinson's patients. **Behav. brain res.**, Amsterdam, NL, v. 225, n.1, p. 270-275, Nov. 2011.

GHITZA, O. Linking speech perception and neurophysiology: speech decoding guided by cascaded oscillators locked to the input rhythm. **Front. psychol.**, Pully, SW, v. 2, n. 130, p. 1-14, Jun. 2011.

\_\_\_\_\_. On the role of theta-driven syllabic parsing in decoding speech: intelligibility of speech with a manipulated modulation spectrum. **Front. psychol.**, Pully, SW, v. 3, n. 238, p. 1-12, Jul. 2012.

GILLIES, G. E. et al. Sex differences in Parkinson's disease. **Front. neuroendocrinol.**, Orlando, US, v. 35, n. 3, p. 370-384, Aug. 2014.

GITTELMAN, J. X.; PERKEL, D. J.; PORTFORS, C. V. Dopamine modulates auditory responses in the inferior colliculus in a heterogeneous manner. **J. Assoc. Res. Otolaryngol.**, New York, US, v. 14, n. 5, p.719-729, Oct. 2013.

GOLD, M.; LIGHTFOOT, L. A; HNATH-CHISOLM, T. Hearing loss in a memory disorders clinic. **Arch. neurol.**, Chicago, US, v. 53, n. 9, p. 922-928, Sept. 1996.

GONDIM, L. M. A. et al. Study of the prevalence of impaired hearing and its determinants in the city of Itajaí, Santa Catarina state Brasil. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, BR, v. 78, n. 2, p. 27-34, mar./abr. 2012.

GRAHN, J. A.; BRETT, M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. **Cortex**, Varese, IT, v. 45, n. 1, p. 54-61, Jan. 2009.

GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA. **Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes**: aspectos clínicos e laboratoriais. 3. ed. São Paulo, 2009. Posicionamento oficial. Disponível em:<[http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentos\\_sbd\\_3\\_jan09.pdf](http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentos_sbd_3_jan09.pdf)>. Acesso em: 3 nov. 2013.

GUEHL, D. et al. Auditory temporal processing in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, Oxford, GB, v. 46, n. 9, p. 2326-2335, 2008.

GUINAN, J. J. Jr. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. **Ear hear.**, Baltimore, US, v. 27, n. 6, p. 589-607, Dec. 2006.

GULBERTI, A. et al. Predictive timing functions of cortical beta oscillations are impaired in Parkinson's disease and influenced by L-DOPA and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. **Neuroimage. clin.**, Amsterdam, NL, v. 25, n. 9, p. 436-449, Sept. 2015.

HARKRIDER, A. W.; BOWERS, C. D. Evidence for a cortically mediated release from inhibition in the human cochlea. **J. Am. Acad. Audiol.**, Hamilton, CA, v. 20, n. 3, p. 208-215, Mar. 2009.

HORTON, R. Hearing loss: an important global health concern. **Lancet**, London, GB, v. 387, n.10036, p. 2371, June, 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30777-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30777-2).

HINDLE, J. V. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. **Age and ageing**, London, GB, v. 39, n. 2, p. 156-161, Jan. 2010.

HIRSH, I. Auditory perception of temporal order. **J. acoust. soc. am.**, New York, US, v. 31, n. 6, p. 759-766, Jun. 1959.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, New York, US, v. 17, n. 5, p. 427-442, May 1967.

HUDSPETH, A. J. Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. **Neuron.**, Cambridge, GB, v. 59, n. 4, p. 530-545, Aug. 2008.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. **J. Neurol. neurosurg. psychiatry**, London, GB, v. 55, n. 3, p.181-184, Mar. 1992.

HUMES, L. E. et al. Measures of hearing threshold and temporal processing across the adult lifespan. **Hear. res.**, Amsterdam, NL, v. 264, n. 1-2, p. 30-40, June 2010.

IBGE. Contagem populacional. [S. l.: 2010]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 14 set. 2013.

JERGER, J.; OLIVER, T. A.; JENKINS, H. Suprathreshold abnormalities of the stapedius reflex in acoustic tumor: a series of case reports. **Ear hear.**, Baltimore, US, v. 8, n. 3, p.131-139, June 1987.

JOHN, A. B.; HALL, J. W.; KREISMAN, B. M. Effects of advancing age and hearing loss on gaps-in-noise test performance. **Am. j. audiol.**, Rockville, US, v. 21, n. 2, p. 242-250, Dec. 2012.

JONES, C. R. G. et al. Basal ganglia, dopamine and temporal processing: Performance on three timing tasks on and off medication in Parkinson's disease. **Brain cogn.**, New York, US, v. 68, n. 1, p. 30-41, Oct. 2008.

KEMP, D.T. Stimulated acoustic emission from within the human auditory system. **J. Acoust. Soc. Am.**, New York, US, v. 64, n. 5, p. 1386-1391. Nov. 1978.

KIDD, I. A. R.; BAO, J. Recent advances in the study of age related hearing loss: a mini-review. **Gerontology**, Basel, CH, v. 58, n. 6, p. 490-496, Sept. 2012.

KIM, H. J. Alpha-synuclein expression in patients with Parkinson's disease: a clinician's perspective. **Exp. neurobiol.**, Seoul, KO, v. 22, n. 2, p. 77-83, June 2013.

KIM, S. H.; FRISINA, R. D.; FRISINA, D. R. Effects of age on speech understanding in normal hearing listeners: relationship between the auditory efferent system and speech intelligibility in noise. **Speech Communication**, Amsterdam, NL, v. 48, n. 7, p. 855-862, July 2006.

KOŁODZIEJCZYK, I., SZELSQ, E. Auditory perception of temporal order in centenarians in comparison with young and elderly subjects. **Acta neurobiol. exp.**, Warsaw, PL, v. 68, n.3, p. 373-381, June 2008.

KRISHNAN, S. et al. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? **Mov. disord.**, New York, US, v. 26, n. 11, p. 2110-2113, Sept. 2011.

KU, S.; GLASS, G. A. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. **Mov. disord.**, New York, US, v. 25, n. 9, p. 1177-1182, July 2010.

LAI, S. W. et al. Hearing loss may be a non-motor feature of Parkinson's disease in older people in Taiwan. **Eur. j. neurol.**, Oxford, US, v. 21, n. 5, p. 752-757, May 2014.

LAPPOINT, J.; HEIKIMI, S. When a theory of aging ages badly. **Cell. mol. life sci.**, Basel, CH, v. 67, n. 1, p.1-8, Jan. 2010.

LAVASANI, A. N. et al. Auditory temporal processing in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav.**, San Diego, US, v. 60, p. 81-85, July 2016.

LEES, A. J.; HARDY, J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. **Lancet**, London, GB, v. 373, n. 9680, p. 2055-2066, June, 2009.

LENDVAI, B. et al. Chemical neuroprotection in the cochlea: the modulation of dopamine release from lateral olivocochlear efferents. **Neurochem. int.**, Oxford, GB, v. 59, n. 2, p. 150-158, Aug. 2011.

LI-KOROTKY, H. S. Age-related hearing loss: quality of care for quality of life. **Gerontologist**, Washington, US, v. 52, n. 2, p. 265-271, 2012.

LIMONGI, J. C. P. Principais sintomas, causas e formas clínicas. In: LIMONGI, J. C. P. (Org.). **Conhecendo melhor a doença de Parkinson: uma abordagem multidisciplinar com orientações práticas para o dia-a-dia**. São Paulo: Plexus, 2001. p. 13-35.

LIN, F. R et al. Hearing loss prevalence and risk factors among older adults in the United States. **J. gerontol. Ser. A, Biol. sci. med. sci.**, Washington, US, v. 66, n. 5, p. 582-590, May. 2011.

\_\_\_\_\_; METTER, E. Jeffrey; O'BRIEN, Richard J. Hearing loss and incident dementia. **Arch. neurol.**, Chicago, US, v. 68, n. 2, p. 214-220, Feb. 2011.

LIPORACI, F. D.; FROTA, S. M. M. C. Resolução temporal auditiva em idosos. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, São Paulo, BR, v. 15, n. 4, p. 533-539, dez. 2010.

LITIM, N.; MORISSETTE, M.; DI PAOLO, T. Neuroactive gonadal drugs for neuroprotection in male and female models of Parkinson's disease. **Neurosci. biobehav. rev.**, New York, US, v. 67, p. 79-88, Aug. 2016.

LOPES, M. S. et al. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico na doença de Parkinson: revisão sistemática. **Rev. ciênc. méd. biol.**, Salvador, BR, v. 12, n. 4, p. 492-500, dez. 2013.

LUKHANINA, E. P. et al. Correlations between indices of P300 EEG potential, cognitive tests, and variational pulsometry in Parkinsonian patients. **Neurophysiology**, Kiev, UA, v. 40, n. 1, p. 39-47, Jan. 2008.

MAISON, S. F. et al. Dopaminergic signaling in the cochlea: receptor expression patterns and deletion phenotypes. **J. neurosci.**, Baltimore, US, v. 32, n. 1, p. 344-355, Jan. 2012.

MARTIN, G. M. Modalities of gene action predicted by the classical evolutionary biological theory of aging. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, US, v. 1100, p. 14-20, Apr. 2007.

MARTIN, G. M. The biology of aging: 1985–2010 and beyond. **FASEB j.**, Bethesda, v. 25, n. 11, p. 3756-3762, Nov. 2011.

MATSUI, H. et al. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: Prominent correlation with attention. **Parkinsonism relat. disord.**, Kidlington, US, v. 13, n. 7, p. 394-398, Oct. 2007.

MECK, W. H.; BENSON, A. M. Dissecting the brain's internal clock: how frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. **Brain cogn.**, New York, US, v. 48, n.1, p. 195-211, Feb. 2002.

MENEGUELLO, J.; LEONHARDT, F.D.; PEREIRA, L. D. Processamento auditivo em indivíduos com epilepsia de lobo temporal. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, BR, v. 72, n. 4, p. 496-504, jul./ago. 2006.

MENESES-BARRIVIERA, C. L.; MELO, J. J.; MARCHIORI, L. L. de. Hearing loss in the elderly: history of occupational noise exposure. **Int. arch. otorhinolaryngol.**, São Paulo, BR, v. 17, n. 2, p. 179-183, Apr./June 2013.

MESQUITA, L. G. de; PEREIRA, L. D. Processamento temporal em idosos: o efeito da habilidade de resolução temporal em tarefas de ordenação de série de sons. **Rev. CEFAC**, São Paulo, BR, v. 15, n. 5, p. 1163-1169, out. 2013.

METZ, O. Threshold of reflex contractions of muscles of middle ear and recruitment of loudness. **Arch. otolaryngol.**, Chicago, US, v. 55, n. 5, p. 536-543, May. 1952.

MIRANDA, E. S. et al. Avaliação do processamento auditivo de sons não-verbais em indivíduos com doença de Parkinson. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, BR, v. 70, n. 4, p. 534-539, jul./ago. 2004.

MUKARI, S. Z.; MAMAT, W. H. Medial olivocochlear functioning and speech perception in noise in older adults. **Audiol. neurootol.**, Basel, CH, v.13, n. 5, p. 328-334, July 2008.

MUSIEK, F. E. et al. GIN (Gaps-In-Noise) test performance in subjects with confirmed central auditory nervous system involvement. **Ear hear.**, Baltimore, US, v. 26, n. 6, p. 608-618, Dec. 2005.

\_\_\_\_\_; BARAN, J. A.; PINHEIRO, M. L. Durations pattern recognition in normal subjects and patients with cerebral and cochlear lesions. **Audiology.**, Basel, CH, v. 29, n. 6, p. 304-313, 1990.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.). Committee on Hearing, Bioacoustics, and Biomechanics, Commission on Behavioral and Social Sciences and Education. Working Group on Speech Understanding and Aging. Speech Understanding and Aging. **J. acoust soc. am.**, New York, US, v. 83, n. 3, p. 859-895, Mar.1998.

NEVUE, A. A. et al. Dopaminergic Input to the Inferior Colliculus in Mice. **Front. neuroanat.**, Lausanne, CH, v. 21, n. 168, p.1-9, Jan. 2016.

NEWMAN, D. L. et al. GRM7 variants associated with age-related hearing loss based on auditory perception. **Hear. res.**, Amsterdam, NL, v. 294, n. 1-2, p. 125-132, Dec. 2012.

OLIVEIRA, J. R. M. de; FERNANDES, J. C.; COSTA FILHO, O. A. Age impact on the efferent system activities in cochlear mechanical properties in normal hearing individuals. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, BR, v. 75, n. 3, p. 340-344, maio/jun. 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Resumo: relatório mundial de envelhecimento e saúde. [S. l.: 2015]. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186468/6/WHO\\_FWC\\_ALC\\_15.01\\_por.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186468/6/WHO_FWC_ALC_15.01_por.pdf)> . Acesso em: 16 nov. 2016.

PAGANO, G. et al. Age at onset and Parkinson disease phenotype. **Neurology**, New York, US, v. 86, n. 15, p. 1400-1407, Apr. 2016.

PAIVA, K. M. et al. Envelhecimento e deficiência auditiva referida: um estudo de base populacional. **Cad. saúde pública**, Rio de Janeiro, BR, v. 27, n. 7, p. 1292-1300, jul. 2011.

PARK, S. N. et al. Alpha-synuclein deficiency and efferent nerve degeneration in the mouse cochlea: a possible cause of early-onset presbycusis. **Neurosci. res.**, Limerick, US, v. 71, n. 3, p. 303-310, Nov. 2011.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. **J. neuropsychiatry clin. neurosci.**, Washington, US, v. 14, n. 2, p. 223-236, Spring 2002.

PARRA, V. M. et al. Testes de padrão de frequência e de duração em idosos com sensibilidade auditiva normal. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, BR, v. 70, n. 4, p. 517-523, ago. 2004.

PEREIRA, L. D.; SCHOCHAT, E. **Processamento auditivo central**: manual de avaliação. São Paulo: Lovise, 1997.

PEREZ, P.; BAO, J. Why do hair cells and spiral ganglion neurons in the cochlea die during aging? **Aging dis.**, California, US, v. 2, n. 3, p. 231-241, June 2011.

PERROT, X. et al. Evidence for corticofugal modulation of peripheral auditory activity in humans. **Cereb. Cortex.**, New York, US, v. 16, n. 7, p. 941-948, July 2006.

PINEROLI, J. C. A. et al. Avaliação auditiva central com BERA e P300 na doença de Parkinson. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, BR, v. 68, n. 4, p. 462-466, jul./ago. 2002.

PISANI, V. et al. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: a preliminary study. **Parkinsonism relat. disord.**, Kidlington, GB, v. 21, n. 8, p. 987-991, Aug. 2015.

PODOSHIN, L. et al. Brainstem auditory evoked potentials with and without increased stimulus rate as diagnostic tool in brainstem minor transient changes. **ORL**, Basel, CH, v. 49, n. 6, p. 287-293, 1987.

POEWE, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Eur. j. neurol.**, Oxford, US, v. 15, suppl. 1, p. 14-20, Abr. 2008.

PROFANT, O. et al. Metabolic changes in the auditory cortex in presbycusis demonstrated by MR spectroscopy. **Exp. gerontol.**, Oxford, GB, v. 48, n. 8, p. 795-800, Aug. 2013.

RAMANAN, V. K.; SAYKIN, A. J. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. **Am. j. neurodegener. dis.**, Madison, US, v. 2, n. 3, p. 145-175, Sept. 2013.

RAMMSAYER, T.; CLASSEN, W. Impaired temporal discrimination in Parkinson's disease: Temporal processing of brief durations as an indicator of degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. **Int. j. neurosci.**, London, GB, v. 91, n. 1-2, 45-55, Sept. 1997.

ROTH, T. N.; HANEBUTH, D.; PROBST, R. Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. **Eur. arch. otorhinolaryngol.**, Heidelberg, v. 268, n. 8, p.1101-1107, Aug. 2011.

RUAN, Q. et al. Current status of auditory aging and anti-aging research. **Geriatr. gerontol. int.**, Tokyo, JP, v. 14, n. 1, p. 40-53, Jan. 2014.

RUSSO, I. C. P. et al. Encaminhamentos sobre a classificação do grau de perda auditiva em nossa realidade. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, São Paulo, BR, v. 14, n. 2, p. 287-288, 2009.

SAEIDNIA, S.; ABDOLLAHI, M. Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. **Toxicol. appl. pharmacol.**, New York, US, v. 273, n. 3, p. 442-455, Oct. 2013.

SAMELLI, A. G.; SCHOCHAT, E. Estudo da vantagem da orelha direita em teste de detecção de gap. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, BR, v. 74, n. 2, p. 235-240, mar./abr. 2008.

SCHON, E. A.; PRZEDBORSKI, S. Mitochondria: the next (neurode) generation. **Neuron**, Cambridge, GB, v. 70, n. 6, p. 1033-1053, June 2011.

SCHRAMM, J. M. de A. et al. Transição epidemiológica e o estudo da carga de doença no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, BR, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.

SELUAKUMARAN, K. et al. Unmasking effects of olivocochlear efferent activation on responses of inferior colliculus neurons. **Hear. res.**, Amsterdam, NL, v. 243, n. 1-2, p. 35-46, May 2008.

\_\_\_\_\_.; MULDER, W. H. A. M.; ROBERTSON, D. Unmasking effects of olivocochlear efferent activation on responses of inferior colliculus neurons. **Hear. res.**, Amsterdam, NL, v. 243, n. 1-2, p. 35-46, Sept. 2008.

SMITH, J. G. et al. The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. **Brain cogn.**, New York, US, v. 64, n. 2, p.130-143, July 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia: pocket book 2011-2013**. 5. ed. Rio de Janeiro, [2014]. p. 62-94. Disponível em: <[http://publicacoes.cardiol.br/consenso/pocketbook/2011-2013/Livro\\_Pocket\\_Book\\_Completo\\_interativa.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/pocketbook/2011-2013/Livro_Pocket_Book_Completo_interativa.pdf)>. Acesso em: 3 nov. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Diabetes Mellitus: Classificação e Diagnóstico. **Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, Jun. 2004. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/4\\_volume/06-Diabetes-c.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/06-Diabetes-c.pdf). Acesso em: 3 nov. 2013.

SOMMERS, M. S. et al. Listening comprehension across the adult lifespan. **Ear hear.**, Baltimore, US, v. 32, n. 6, p. 775-781, Nov./Dec. 2011.

SRINIVASAN, S. et al. Effects of cross-modal selective attention on the sensory periphery: cochlear sensitivity is altered by selective attention. **Neuroscience**, Oxford, GB, v. 223, p. 325-332, Oct. 2012.

SZYMASZEK, A.; SZELAG, E.; SLIWOWSKA, M. Auditory perception of temporal order in humans: the effect of age gender listener practice and stimulus presentation mode. **Neurosci. lett.**, Amsterdam, NL, v. 403, n. 1-2, p. 190-194, July 2006.

TACHIBANA, H.; TAKEDA, M.; SUGITA, M. Short-latency somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in patients with Parkinson's disease. **Int. j. neurosci.**, London, GB, v. 44, n. 3-4, p. 321-326, Feb. 1989.

TROCHE, J. et al. Tone discrimination as a window into acoustic perceptual deficits in Parkinson's disease. **Am. j. speech lang. pathol.**, Rockville, US, v. 21, n. 3, p. 258-263, Aug. 2012.

UC, E. Y. et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. **Neurology**, New York, US, v. 73, n. 18, p. 1469-1477, Nov. 2009.

VITALE, C. et al. Hearing Impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype. **Mov. disord.**, New York, US, v. 27, n. 12, p. 1530-1535, Oct. 2012.

\_\_\_\_\_ et al. Speech discrimination is impaired in parkinsonian patients: expanding the audiologic findings of Parkinson's disease. **Parkinsonism relat. disord.**, Kidlington, US, v. 22, p. S138-S143, Jan. 2016.

WALTON, J. P. Timing is everything: temporal processing deficits in the aged auditory brainstem. **Hear. res.**, Amsterdam, NL, v. 264, n. 1-2, p. 63-69, Jun. 2010.

WEIHING, J. A.; MUSIEK, F. E.; SHINN, J. B. The effect of presentation level on the Gaps-In-Noise (GIN) test. **J. Am. Acad. Audiol.**, Hamilton, CA, v. 18, n. 2, p. 141-150, Feb. 2007.

WILLIAMS-GRAY, C. H. et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. **J. neurol. neurosurg. psychiatry**, London, GB, v. 84, n. 11, p.1258-1264, Nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Good health adds life two years:** global brief for world health day 2012. Geneva, 2012. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70853/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2012.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70853/1/WHO_DCO_WHD_2012.2_eng.pdf)>. Acesso em: 14 set. 2013.

YAMASOBA, T. et al. Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. **Hear. Res.**, Amsterdam, NL, v. 303, p. 30-38, Sept. 2013.

YILMAZ, S. T. et al. Effect of age on speech recognition in noise and on contralateral transient evoked otoacoustic emission suppression. **J. laryngol. otol.**, London, GB, v. 121, n. 11, p. 1029-1034, Nov. 2007.

YÍLMAZ, S. et al. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. **Eur. arch. otorhinolaryngol.**, Heidelberg, GER, v. 266, n. 5, p. 669-671, May 2009.

ZHOU, M. Z. et al. The association between non-motor symptoms in Parkinson's disease and age at onset. **Clin. neurol. neurosurg.**, Assen, NL, v. 115, n. 10, p. 2103-2107, Oct. 2013.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
 Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e  
 Sistemas  
 Divisão de Neurologia e Epidemiologia- DINEP



### APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e pré-esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente do estudo **“PRESBIACUSIA NA DOENÇA DE PARKINSON”** que tem como objetivo determinar o quadro auditivo de pessoas com e sem doença de Parkinson. A doença de Parkinson é crônica e degenerativa, afetando em média 1 a 3% da população de indivíduos acima de 60 anos. Nesta faixa etária, a frequência de perda auditiva relacionada a idade, denominada presbiacusia, é de aproximadamente 30%. Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa é avaliar se a presbiacusia compõem o quadro de manifestações da doença de Parkinson. **Antes de concordar em participar desta pesquisa é importante ler este documento.**

Você poderá sair desse estudo a qualquer momento, caso decida. Os investigadores não serão remunerados para a realização desse estudo, assim como os participantes voluntários não receberão benefícios financeiros pela sua participação.

Este termo foi elaborado em duas vias, sendo uma entregue ao sujeito da pesquisa ou ao seu representante legal e a outra será arquivada pelo pesquisador.

Ressalta-se que em cada etapa da coleta o participante será orientado sobre as condições que envolvem os procedimentos, possíveis desconfortos e benefícios, bem como será reforçado o direito de se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum ônus ao tratamento recebido nos ambulatórios especializados.

Serão realizadas algumas perguntas sobre seus dados de identificação, condições de saúde geral e dificuldades auditivas no desempenho de atividades diárias. Se você já tiver o diagnóstico de doença de Parkinson, realizaremos algumas **perguntas sobre** tempo de desenvolvimento da doença e de uso de medicamentos, **suas dificuldades motoras e em atividades da vida diária**, bem como alguns **testes em que você deverá realizar tarefas solicitadas**. Durante os questionamentos desta entrevista haverá o risco de lembrar situações constrangedoras e dolorosas vivenciadas. Contudo não será necessário descrever a situação ocorrida e, tampouco, relatar particularidades que possam aumentar o desconforto.

Será necessária a medição dos seus níveis sanguíneos de ‘açúcar’ (glicemia) e gordura (colesterol) e, portanto, o senhor(a) **deverá comparecer às avaliações em jejum de 12 horas** favorecendo que permaneça algum período com fome. As avaliações serão realizadas no período da manhã e será oferecida uma refeição leve logo após a coleta do sangue para

reduzir o desconforto provocado pelo jejum. Na retirada da amostra de sangue haverá a introdução superficial de uma agulha no seu braço, realizada por profissional experiente e hábil para a tarefa, o que causará certa dor comumente tolerável pela maioria dos sujeitos submetidos ao procedimento. Em alguns casos poderão permanecer manchas arroxeadas mesmo por alguns dias após o procedimento. Para minimizar o risco de contaminação será utilizada agulha e seringa descartáveis.

Na avaliação das suas condições auditivas você será convidado a realizar **testes que identificarão sua capacidade de detectar diferentes apitos e palavras, realizados em uma cabina audiométrica fechada** para que sons do ambiente não interfiram nos resultados dos exames. A sensação de isolamento na cabina pode causar algum nível de desconforto, principalmente naqueles indivíduos com fobias a ambientes fechados, que podem não tolerar a permanência nessas condições e, neste caso, a cabina permanecerá aberta. Depois desta testagem, serão realizados dois procedimentos nos quais será necessária a colocação de uma borrachinha macia que vedará a sua orelha, da qual serão emitidos alguns sons intensos e outros fracos. A apresentação dos sons intensos poderá provocar desconforto durante a situação teste, no entanto a apresentação desses estímulos sonoros será realizada por período extremamente breve, sendo o procedimento interrompido a qualquer momento caso o examinado solicite.

Antes de cada procedimento você será informado sobre o que irá ocorrer e será adequadamente orientado sobre o que deverá fazer. **Os procedimentos realizados não provocam dor nem efeitos colaterais e tampouco irão interferir no seu tratamento, não envolvendo riscos à sua saúde.** Vale ressaltar ainda que os participantes do estudo obterão como benefício direto a investigação minuciosa das suas condições de saúde audiológica e níveis metabólicos, o que favorecerá a intervenção terapêutica imediata nos casos em que forem identificadas alterações. Aqueles cujos resultados das avaliações audiológicas forem condizentes com perda auditiva, passível de concessão de aparelho auditivo de reabilitação sonora individual, serão encaminhados para o serviço público de referência na cidade de Salvador (CEPRED- Centro de Prevenção e Reabilitação das Deficiências). Adicionalmente, os participantes que apresentarem alterações metabólicas serão encaminhados para atendimento endocrinológico no Ambulatório Professor Magalhães Neto da Universidade Federal da Bahia.

Salientamos que todas as informações obtidas durante este estudo, assim como o resultado dos exames serão acessados apenas pelos pesquisadores. Todo esforço será realizado no sentido de resguardar a sua identificação nos dados fornecidos por você, bem como o resultado de seus exames.

Eu,.....,fui procurado(a) pela fonoaudióloga Marcia Lopes sobre o Projeto de pesquisa denominado “**PRESBIACUSIA NA DOENÇA DE PARKINSON**” coordenado pela Dra. Ana Caline Nóbrega da Costa, pesquisadora da DINEP, Universidade Federal da Bahia. Declaro que minha participação no estudo é voluntária e que estarei contribuindo para o melhor entendimento da doença de Parkinson. Estou esclarecido de que minha recusa em participar do estudo ou a minha desistência no curso do mesmo não afetará a qualidade e a disponibilidade da assistência médica que será prestada a mim ou aos meus familiares.

Qualquer dúvida que me ocorra no transcurso deste estudo, eu poderei contatar a Fga. Marcia Lopes ou a Dra. Ana Caline Nóbrega da Costa pelo telefone (71)3283-8137/9983-9774 ou o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) pelo telefone 3283-8140.

Como tenho dificuldade para ler ( sim ou não ) , o escrito acima, atesto também que o(a) Dr(a) ....., realizou leitura pausada desse documento, esclareceu todas minhas dúvidas e como dou minha concordância para participar do estudo, coloco abaixo a impressão do meu dedo polegar.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou representante legal

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Investigador

**APÊNDICE B - Ficha de coleta**  
**Projeto “PRESBIACUSIA NA DOENÇA DE PARKINSON”**

<b>1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO</b>	
<b>Nome:</b>	
<b>Sexo:</b> [0] Feminino [1] Masculino	<b>Data de</b>
Nascimento: / /	
<b>Contato:</b>	

<b>2. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS</b>	
<b>Renda Familiar:</b> [0] <= 1 salário mínimo	<b>Número de sujeitos na moradia:</b> [0] 1
[1] >1e <= 2 salários mínimos	[1] >=2 e <3
[2] > 2 e <=3 salários mínimos	[2] >=3 e <4
[3] > 3	[3] >=4
<b>Nível Educacional:</b>	<b>Ocupação Atual:</b>
[0] Analfabeto	<b>Ocupação progressa:</b>
[1] até primário completo	
[2] até secundário completo	
[3] Graduação completa ou superior	

<b>3. QUADRO CLÍNICO (relativo a doença de Parkinson)</b>	
<b>Diagnóstico de DP:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se DP Sim, Tratamento:</b>
<b>Estágio de H&amp;Y:</b>	<b>Medicação:</b>
[0] Sem doença	Dose por comprimido:
[1] Estágio I	Comprimidos/dia:
[2] Estágio II	<b>Medicação:</b>
[3] Estágio III	Dose por comprimido:
[4] Estágio IV	Comprimidos/dia:
[5] Estágio V	<b>Medicação:</b>
Tempo de doença: meses	Dose por comprimido:
Período do início dos sintomas: mês/ ano	Comprimidos/dia:

<b>4. HISTÓRICO OTOLÓGICO</b>			
<b>No momento</b>			
<b>Hipoacusia:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Otalgia:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Autofonia:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Plenitude:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Zumbido:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Tontura:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Perfuração MT:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>Otite:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, desde quando?</b>	<b>Há</b>	<b>anos</b>
<b>História Progressa</b>			
<b>Otite:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, quantos episódios?</b>	<b>Período do último episódio?</b>	
<b>Tontura:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, tipo de tontura:</b>	[0] não-rotatória [1] rotatória [2] flutuação [3] sensação de desmaio	
<b>Flutuação da audição, zumbido e tontura:</b> [0] Não [1] Sim			

5. EXPOSIÇÃO A SONS INTENSOS	
[0] Não exposto [1] 50 dB- ambiente tranquilo, rua tranquila [2] 60 dB- conversação normal a 1 metro de distância [3] 70 dB- trânsito local, toque de telefone [4] 80 dB- rua movimentada, alarme [5] 90 dB- máquinas de uma fábrica a 1 metro de distância [6] 100 dB- secador de cabelo [7] 110 dB- música alta, criança chorando	
<b>Frequente:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, quando:</b> [0] Pgressa [1] Atual [2] Ambos
	<b>Frequência:</b> [0] 01 dia/semana [1] 02 dias/semana [2] 03 dias/semana [3] > 3 dias por semana

6. QUADRO CLÍNICO (relativo aos níveis metabólicos e tensão arterial)	
<b>Diagnóstico de Diabetes:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, há quanto tempo?</b> <b>Tratamento:</b> [0] Não [1] Sim
<b>Diagnóstico de Hipertensão:</b> [0] Não [1] Sim	<b>Se sim, há quanto tempo?</b> <b>Tratamento:</b> [0] Não [1] Sim
<b>Níveis Glicêmicos Sugestivo de Diabetes:</b>	<b>[0] Não [1] Sim</b>
Glicemia em jejum: * referência normal < 126 mg/dl	Hemoglobina glicada: * referência normal < 7%
<b>Níveis Lipidêmicos Sugestivo de Dislipidemia:</b>	<b>[0] Não [1] Sim</b>
Colesterol total:	Triglicérides: * referência normal < 200 mg/dl
Colesterol LDL: * referência normal < 160 mg/dl	Colesterol HDL:
<b>Pressão Arterial Sugestivo de Hipertensão:</b>	<b>[0] Não [1] Sim</b>
PA sistólica: * referência normal 140 mmHg	PA diastólica:

7. MEEM	
<b>Pontuação:</b> * Referência para normal: Não alfabetizados: >= 18 pontos Alfabetizados: >= 24 pontos	<b>Alterado:</b> [0] Não [1] Sim

8. AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA BÁSICA												
MEATOSCOPIA												
MAE Livre: [0] Sim [1] Não						Tipo de obstrução: [0] parcial [1] total						
IMITANCIOMETRIA												
Volume equivalente:						Curva timpanométrica:						
Pressão no Pico de Admitância:						[0] tipo A ou Ad [1] tipo Ar [2] C [3] Tipo B						
Reflexos Acústico-Estapedianos Contralaterais												
Frequencia	500			1000			2000			4000		
	Refl.	Lt	Dif	Refl.	Lt	Dif	Refl.	Lt	Dif	Refl.	Lt	Dif
Contra OD												
Contra OE												
<b>Classificação</b>	[0] [1] [2] [3]			[0] [1] [2] [3]			[0] [1] [2] [3]			[0] [1] [2] [3]		
Classificação do Reflexo: [0] Normal (diferencial >=70 e <=100 em todas as frequências) [1] Reduzido (diferencial < 70 em pelo menos 1 frequência) [2] Aumentado (diferencial > 100 em pelo menos 1 frequência)												

[3] Inconclusivo (em todas as frequências)										
AUDIOMETRIA TONAL LIMINAR										
ORELHA DIREITA										
FREQ	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000
V.A.										
V.O.										
LRF:	dB									
IRF:	%	dB MONO		%	dB DISS		%	dB TRISS		
ORELHA ESQUERDA										
FREQ	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000
V.A.										
V.O.										
LRF:	dB									
IRF:	%	dB MONO		%	dB DISS		%	dB TRISS		
	ORELHA DIREITA				ORELHA ESQUERDA					
Classificação	[0] Normal [1] Perda auditiva isolada [2] Perda auditiva				[0] Normal [1] Perda auditiva isolada [2] Perda auditiva					
Tipo	[0] Normal ou não classificável [1] Condutiva [2] Sensorineural [3] Misto				[0] Normal ou não classificável [1] Condutiva [2] Sensorineural [3] Misto					
Grau Média 500, 1000 e 2000 Hz: dB	[0] Normal [1] Leve [2] Moderado [3] Moderadamente Severo [4] Severo [5] Profundo				[0] Normal [1] Leve [2] Moderado [3] Moderadamente Severo [4] Severo [5] Profundo					
Nível médio/agudo Média de 2, 3 e 4 kHz: dB	[0] Nível 0 [1] Nível 1 [2] Nível 2				[0] Nível 0 [1] Nível 1 [2] Nível 2					
Nível agudo Média de 6 e 8 kHz: dB	[0] Nível 0 [1] Nível 1 [2] Nível 2				[0] Nível 0 [1] Nível 1 [2] Nível 2					

### 9. AVALIAÇÃO DO PROCESSAMENTO AUDITIVO

#### DPS- Reconhecimento de Padrões de Duração

Resultado	ORELHA DIREITA	ORELHA ESQUERDA
Nº acertos		
Percentual de acertos		

#### TDD- Teste Dicótico de Dígitos

Resultado	ORELHA DIREITA	ORELHA ESQUERDA
Nº acertos		
Percentual de acertos		

#### GIN- Percepção de Gaps no Ruído

	ORELHA DIREITA	ORELHA ESQUERDA
Limiar *referência normal < 4,19 ms	Limiar: Classificação: [0] Normal [1] Alterado	Limiar: Classificação: [0] Normal [1] Alterado
Percentual de acertos *referência normal >78,5%	Percentual: Classificação: [0] Normal [1] Alterado	Percentual: Classificação: [0] Normal [1] Alterado
Classificação Alterado	[0] Não [1] Sim	[0] Não [1] Sim





HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PRESBIACUSIA NA DOENÇA DE PARKINSON

**Pesquisador:** Marcia da Silva Lopes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31126414.1.0000.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 843.890

**Data da Relatoria:** 27/08/2014

**Apresentação do Projeto:**

A perda auditiva se configura como a segunda maior incapacidade dentre os vários comprometimentos funcionais em idosos, acometendo aproximadamente 1/3 das pessoas com mais de 65 anos. Assim como a perda auditiva, a doença de Parkinson (DP) também esta associada a degeneração celular decorrente do envelhecer e embora prevalente em sujeitos com idade acima de 65 anos, pouco tem sido investigado sobre a presbiacusia na doença, sendo identificadas algumas lacunas importantes no conhecimento sobre as condições funcionais do sistema auditivo dos doentes. Desta forma, o objetivo deste estudo e investigar a associação entre presbiacusia e doença de Parkinson em idosos. Para tanto, sera desenvolvido um estudo de corte transversal analítico, em indivíduos com e sem DP, idade acima de 60 anos e acompanhados no Ambulatório Prof. Magalhães Neto- UFBA, atendidos no período entre 03/2014 e 09/2015.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Investigar a associação entre presbiacusia e doença de Parkinson em idosos com idade acima de 60 anos acompanhados em um serviço ambulatorial.

**Objetivo Secundário:**

1) Estimar a prevalência de presbiacusia na DP;

2) Comparar a prevalência de presbiacusia em idosos com DP e idosos sem a doença, considerando

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 843.800

faixas etárias restritas, com intervalos de 10 anos;

- 3) Caracterizar os comprometimentos auditivos funcionais em idosos com e sem DP;
- 4) Investigar a frequência de comprometimento funcional do sistema auditivo eferente olivococlear medial em idosos com e sem doença de Parkinson;
- 5) Investigar a associação entre alterações do processamento auditivo e comprometimento do sistema auditivo eferente olivococlear medial em idosos com e sem doença de Parkinson;
- 6) Verificar a relação entre o perfil audiométrico de indivíduo com DP e grau do handicap auditivo apresentado por estes.
- 7) Caracterizar o handicap auditivo em indivíduos com DP e presbiacusia, com idade acima de 60 anos.
- 8) Investigar a relação entre o estadiamento da DP e o handicap auditivo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

É importante considerar que todos os procedimentos previstos no estudo são rotineiramente aplicados na prática clínica em saúde e, embora possam ocorrer algumas situações especiais como as descritas a seguir, envolvem condições bem toleradas pela maior parte da população, sem implicações graves a sua saúde física e mental. Contudo, durante a Audiometria Tonal Liminar, Testes com fala (LRF e IRF) e avaliação do processamento auditivo o sujeito deve permanecer em cabina audiométrica, acusticamente tratada e adequadamente hermetica, de forma a impedir a penetração de sons ambientais que possam prejudicar a percepção dos sons teste. Desta forma, indivíduos com fobias a ambientes fechados podem não tolerar a permanência nessas condições, o que pode ser resolvido mantendo a porta da cabina entreaberta havendo o devido controle do ruído do ambiente externo para que não influencie na testagem. Especialmente em sujeitos com hipersensibilidade a sons intensos, a apresentação dos tons puros supraliminares na pesquisa dos limiares dos reflexos acústico-estapedianos podem provocar desconforto durante a situação teste. É importante salientar, entretanto, que os estímulos sonoros são apresentados durante período extremamente breve e o procedimento pode ser interrompido a qualquer momento caso o examinado solicite. A aplicação do questionário Hearing Handicap Inventory for the Elderly (HHIE) envolve a evocação de experiências em situações cotidianas que podem produzir lembranças de condições constrangedoras e dolorosas vivenciadas pelo sujeito. Contudo, estes deverão classificar objetivamente a ocorrência de uma situação ('sim', 'não' e 'às vezes') sem que seja necessário descrevê-la ou relatar particularidades que possam aumentar o desconforto. Por fim, para a realização dos exames que fornecerão a medida dos níveis plasmáticos de metabólitos é necessário que os idosos permaneçam em jejum por 12 horas, o que pode ser uma condição

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 843.890

desagradável para a maioria dos participantes. Desta forma, optaremos por realizar as avaliações no período da manhã de forma que a maior parte do jejum seja cumprido durante o sono, e logo após a coleta a equipe de pesquisa providenciara o desjejum dos participantes. Além disso, a coleta do sangue será realizada em laboratório especializado na Universidade Federal da Bahia, por profissional capacitado e habilitado para a tarefa, visando o mais rigoroso controle para a utilização de material descartável, esteril e adequado para o armazenamento e análise do sangue coletado. Ressalta-se que em cada etapa da coleta o participante será orientado sobre as condições que envolvem os procedimentos, possíveis desconfortos e benefícios, bem como será reforçado o direito de se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum ônus ao tratamento recebido nos ambulatórios especializados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide conclusões e pendências.

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

Vide conclusões.

**Recomendações:**

Vide conclusões e pendências.

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

Os autores realizaram as adequações solicitadas no TCLE.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 843.890

pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 23 de Outubro de 2014

---

Assinado por:  
**NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE**  
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

## ANEXO B - Mini exame do estado mental

### Projeto “PRESBIACUSIA NA DOENÇA DE PARKINSON”

#### Orientação

1. Em que dia da semana estamos? (1 ponto)
2. Em que dia do mês estamos? (1 ponto)
3. Em que mês estamos? (1 ponto)
4. Em que ano estamos? (1 ponto)
5. Hora aproximada (1 ponto)
6. Local específico (apartamento/setor) (1 ponto)
7. Instituição (residência/ hospital/clínica) (1 ponto)
8. Bairro ou rua próxima (1 ponto)
9. Em que cidade estamos? (1 ponto)
10. Em qual estado? (1 ponto)

#### Registro de dados

Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras.

Dê um ponto por cada palavra repetida corretamente (3 pontos)

#### Atenção e Cálculo

Subtraia 7 de 100 (1 ponto)

Do resultado, subtraia 7 de novo e assim por diante quatro vezes (4 pontos)

#### Memória

Você se lembra das três palavras que falamos ainda há pouco? (3 pontos, sendo 1 para cada uma)

#### Linguagem

O que é isso? Mostrar uma caneta (1 ponto)

O que é isso? Mostrar um relógio (1 ponto)

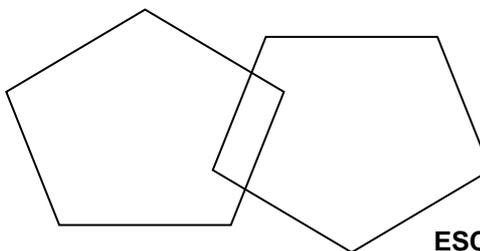
Repita “nem aqui, nem alie, nem lá” (1 ponto)

Realize as três ordens: tome esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão (3 pontos, um por comando realizado corretamente)

Leia e faça o que está escrito “Feche os olhos” (1 ponto)

Escreva uma frase nesta folha de papel (1 ponto)

#### Atividade Motora



**ESCORE FINAL:** \_\_\_\_ pontos

**ANEXO C – Declaração de tradução do resumo**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



### DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Declaro que realizei a tradução para idioma Inglês do resumo da tese de título **"Doença de Parkinson e Alterações Auditivas"** de autoria de: Márcia da Silva Lopes – Professora Assistente do Departamento de Fonoaudiologia-Lagarto Universidade Federal de Sergipe – Campus Prof. Antônio Garcia Filho, Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA.

Curitiba-PR, 22 de novembro de 2016.

Nélia Maria Pinheiro Padilha von Tempski-Silka  
Tradutora: Inglês, Francês e Espanhol.

Tradutora Juramentada de Língua Francesa pela Junta Comercial do Estado do Paraná - Jucepar





UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



PROCESSOS INTERATIVOS  
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO - ICS - UFBA



### DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Declaro, para os devidos fins, que realizei a normalização da tese *Doença de Parkinson e alterações auditivas* de autoria da doutoranda Marcia da Silva Lopes desenvolvida como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, da Universidade Federal da Bahia

Salvador, 25 de novembro de 2016.

*Sônia Chagas Vieira*  
Sônia Chagas Vieira  
Bibliotecária  
CRB-5/313





UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



PROCESSOS INTERATIVOS  
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



### DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Declaro que realizei a revisão ortográfica da tese intitulada **"Doença de Parkinson e Alterações Auditivas"** de autoria de: Márcia da Silva Lopes, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA.

Salvador, 23 de janeiro de 2017

*Adriana Guma Lopes*  
Profa. Adriana Conceição Guma Lopes  
Licenciatura em Letras Português-Espanhol  
pela Universidade Federal do Rio Grande