

Potenciais evocados auditivos em indivíduos com hipotireoidismo congênito: uma revisão sistemática da literatura científica

Auditory evoked potentials in individuals with congenital hypothyroidism: a systematic review of scientific literature

Hélida Braga de Oliveira¹, Luciene Fernandes²,
Helton Estrela Ramos³, Crésio de Aragão Dantas Alves⁴

¹Fonoaudióloga. Mestranda do Programa de Pós-graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

²Professora Adjunto. Departamento de Fonoaudiologia, ICS – UFBA

³Professor Adjunto. Departamento de Biorregulação.

Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

⁴Professor Adjunto. Departamento de Biofunção.

Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

Resumo

Objetivo: Avaliar o uso dos Potenciais Evocados Auditivos - (PEAs) de tronco encefálico como método avaliativo do sistema nervoso auditivo central – (SNAC) em indivíduos com Hipotireoidismo Congênito (HC). **Metodologia:** Revisão sistemática, pesquisando artigos nos bancos de dados MEDLINE/PUBMED e LILACS-BIREME, publicados entre julho de 1986 a julho de 2013, utilizando palavras-chave: 1. *Auditory Evoked Potentials (BRA) AND Congenital Hypothyroidism*, 2. *Congenital Hypothyroidism AND Event - related potential (EPRs)*, 3. *Brainstem Auditory Response AND Congenital Hypothyroidism*. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos, avaliando os PEAs de tronco encefálico em seres humanos, de qualquer idade, publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. **Resultados:** De acordo com os critérios de seleção, quatro artigos foram incluídos. Todos os artigos científicos apresentaram alterações retrococleares nos pacientes com hipotireoidismo congênito, sendo que três utilizaram a avaliação eletrofisiológica com início terapêutico de reposição hormonal adequada ($n = 3$); enquanto outro relacionou os achados ao início tardio do tratamento ($n = 1$). **Conclusão:** Apesar de poucas evidências científicas sobre o assunto, em humanos, estudos mostraram que o PEATE pode ser útil para avaliar os efeitos do HC sobre o sistema nervoso central e para monitorizar a resposta do sistema ao tratamento.

Palavras-chave: Hipotireoidismo congênito. Audição.

Abstract

Objective: To measure the use of AEPs - (PEAs) of the brainstem as evaluation method of auditory central nervous system - (SNAC) in individuals with Congenital Hypothyroidism (CH). **Methodology:** A systematic review by searching articles in MEDLINE / PUBMED and LILACS-BIREME published between July 1986 and July 2013, using keywords: 1. *Auditory Evoked Potentials (BRA) AND Congenital Hypothyroidism*, *Hypothyroidism AND 2. Congenital Event - related potential (EPRs)* 3. *Auditory Brainstem Response AND Congenital Hypothyroidism*. **Inclusion criteria** were clinical trials evaluating the AEP brainstem in humans of any age, published in English, Portuguese or Spanish. **Results:** According to the selection criteria, four articles were included. All papers presented retrocochlear alterations in patients with congenital hypothyroidism, and three used the electrophysiological evaluation starting hormone replacement therapy adequate ($n = 3$), while other findings related to the late start of treatment ($n = 1$). **Conclusions:** Although little scientific evidence regarding the subject in human studies showed that the AEP may be useful to evaluate the effect of HC on the central nervous system and to monitor the system's response to treatment.

Keywords: Congenital Hypothyroidism. Hearing.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é definido como uma síndrome clínica decorrente da síntese e secreção insuficiente dos hormônios tireoidianos causado por diversas etiologias como: disormonogênese, desordens do desenvolvimento da glândula tireoide (e.g., dis-

genesia, ectopia, hipoplasia), distúrbios extra-tireoidianos (e.g., insuficiência hipotálamo-hipofisária, síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos) e causas transitórias (e.g., administração de iodetos durante gestação, prematuridade e deficiência do iodo) (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 1992), afetando em geral 2% das mulheres adultas e 0,2% dos homens (JAIME, 2006; MOLINA, 2007).

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso tanto na vida in-

Correspondência / Correspondence: Hélida Braga de Oliveira.
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. Avenida
Reitor Miguel Calmon, S/N. Vale do Canela. Sala 400. Salvador-BA, Brasil.
Telefone: +55 71 3283.8959

trauterina quanto no período pós-natal, pois interferem em processos neurobiológicos como: síntese de proteínas e enzimas; neurogênese, migração neuronal, formação de axônios e dendritos, hipoplasia dos neurônios corticais, gerando atraso na mielinização, redução da vascularização e sinaptogênese; regulação do nível lipídico no sistema nervoso central, podendo comprometer o metabolismo energético (AHMED et al., 2008; WILLIAMS, 2008; SETIAN, 2007; BERNAL; NUNEZ, 1995).

A taxa de incidência do HC é 1 em cada 3000-4000 nascidos vivos, tornando-se o distúrbio endócrino congênito mais comum e eminentemente tratável por reposição da tiroxina, sendo que a dosagem e o planejamento terapêutico dependem do grau de deficiência hormonal (GILLAM; KOPP, 2001; SOHMER; FREEMAN, 1996).

Em animais, estudos demonstraram que, quando não diagnosticada e tratada precocemente, esta patologia reflete em diversas alterações no sistema nervoso auditivo, como desenvolvimento coclear anormal, degeneração do epitélio sensorial, distorção da membrana tectórica e disfunção pré-sináptica nas células da cóclea (UZIEL et al., 1983; 1986; DI LORENZO et al., 1985; CANTOS et al., 2003; BEN TOVIM et al., 1985; MEYHERHOFF, 1979). Logo, é possível que no hipotireoidismo, a deficiência auditiva possa ter origem periférica (cóclea) e retrococlear (vias auditivas centrais).

Após as possíveis relações genéticas e metabólicas (FORREST, 1996; PERONE et al., 2004), foram relatadas alterações auditivas periféricas e centrais em humanos hipocongênitos (LAUREAU et al., 1986; FIGUEIREDO et al., 2003; BELLMAN et al., 1996; MARTI et al., 2006). Outros autores puderam relacionar a reposição de tiroxina como benefício aos limiares auditivos em indivíduos com HC, avaliados por meio da audiometria (WANIEWSKA et al., 2002; ROVET et al., 1996).

O sistema auditivo é subdividido entre a porção periférica, responsável pela detecção e transmissão dos sons, composto pela orelha externa e média (componente condutivo) e a orelha interna – órgão de Corti (componente sensorial com função de transformar o impulso sonoro em elétrico). A porção central é composta por vias aferentes que transportam por ascendência as informações geradas no ramo coclear do nervo auditivo, na forma de potencial de ação, até o sistema nervoso central em direção ao córtex, enquanto que as vias nervosas eferentes retornam a resposta do tronco encefálico por vias subcorticais, córtex auditivo, lobo temporal e corpo caloso à periferia (OLIVEIRA, 2003; HOOD, 1999). O sistema nervoso auditivo central, por toda sua complexidade, é responsável por ações cognitivas e temporais como discriminação do som, localização sonora, reconhecimento do som, compreensão, atenção seletiva e memória auditiva.

Algumas alterações fisiológicas são resultantes do hipotireoidismo, entre elas, a redução na absorção de

cálcio em pacientes com esta patologia. Sabe-se que o cálcio é um importante elemento de influência direta na transmissão sináptica do sistema nervoso (ROZOV et al., 2011), logo, o sistema auditivo central em pacientes com hipotireoidismo tardiamente tratados, poderiam apresentar características peculiares no seu percurso entre a porção distal do nervo auditivo até o lemnisco lateral superior contralateral, ratificando os achados nos estudos anteriormente supracitados.

Além dos exames psicoacústicos, os exames eletrofisiológicos da audição, como potenciais evocados auditivos (PEAs) e emissões otoacústicas (EOAT) têm sido utilizados para avaliar a integridade das estruturas das vias auditivas desta população, informando sobre o funcionamento do sistema nervoso auditivo, por meio de fenômenos bioelétricos, registráveis e passíveis de análise. Didaticamente, à medida que correspondem respectivas regiões a serem estimuladas, ao longo de toda a via auditiva, são denominados em potenciais evocados de curta, média e longa latência.

Os potenciais de curta latência correspondem às respostas auditivas evocadas na região do nervo auditivo (VIII par craniano) até o tronco encefálico, razão por qual a nomenclatura mais utilizada é “potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE)” ou ABR (*auditory brainstem response*), anteriormente conhecido como BERA (*Brainstem evoked response audiometry*) (OLIVEIRA, 2003). Esta é a razão em citarmos diversas palavras-chave neste artigo de revisão. O tempo de condução do tronco cerebral, ou o intervalo interpico I-V, é uma precisa medida para detecção de lesões abaixo do tronco cerebral (MUSIEK; GOLLEGLY, 1985), assim, o principal objetivo dos PEATE está em ratificar a sincronia dos disparos neurais no nervo auditivo até a região do colículo inferior.

Existem poucos estudos relacionados à avaliação da acuidade auditiva do indivíduo com hipotireoidismo congênito. Boa parte das pesquisas enfoca o benefício do tratamento de reposição hormonal na diminuição dos sintomas e na melhoria dos limiares audiométricos, porém, devemos lembrar que a audição não se limita apenas à acuidade auditiva, existem habilidades intimamente relacionadas com este sentido, as quais nos possibilitam ouvir, discriminar, acessar nossa memória auditiva e decodificar o tipo de som, por qual caminho e qual fonte sonora o produziu. A integridade do SNC é intrinsecamente responsável por essa capacidade, denominada: processamento auditivo – PA (PEREIRA; SCHOCHAT, 1997).

Esta revisão sistemática objetiva descrever todos os estudos clínicos que utilizaram os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos hipocongênitos como método avaliativo principal ou complementar, buscando maior conhecimento e reflexão acerca da fisiologia hormonal sob a maturação do sistema nervoso auditivo central.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática de artigos que utilizaram o potencial evocado auditivo de tronco encefálico como método principal ou coadjuvante para avaliação eletrofisiológica do sistema nervoso auditivo central – SNAC, em indivíduos diagnosticados com hipotireoidismo congênito. Os artigos foram buscados nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE e LILACS-BIREME, associando o termo “Congenital Hypothyroidism” com outros: 1. “Auditory Evoked Potentials” (BRA); 2. “Brainstem auditory evoked potentials”; 3. “Event - related potential (EPRs)” e por fim “ Evoked response audiometry”, publicados durante o período entre julho de 1986 a julho de 2013.

Filtros adicionais como: ensaios clínicos, apenas seres humanos, idade amostral de 0 a 80 anos, e publicação em língua inglesa, portuguesa ou espanhola nos últimos 25 anos, foram também utilizados. Os artigos foram inseridos em planilha, sendo que os duplicados na busca das diferentes bases de dados foram mantidos em apenas uma delas.

A avaliação qualitativa dos artigos selecionados seguiu os critérios descritos por Jadad e colaboradores (1996), sendo questionados os seguintes pontos:

- 1 - O estudo foi descrito como randomizado?;
- 2 - Foi descrito como duplo cego?;
- 3 - Descreveram-se *drop outs*?;
- 4 - O método utilizado descreveu a randomização e foi apropriada?;
- 5 - O método duplo cego foi descrito e foi apropriado?;
- 6 - O método utilizado para randomização foi descrito e foi inapropriado?;
- 7 - O estudo foi descrito como duplo cego, mas o método de cegamento foi inapropriado?

Para se analisar as possibilidades de vieses de cada estudo, utilizaram-se alguns critérios do protocolo sugerido por Higgins e Green (2006). Questionamentos em relação ao método de seleção, descrevendo-os como: - claro, quando toda a randomização foi detalhada e nenhum tipo de interferência ocorreu; - inadequado, quando o autor teve qualquer tipo de interferência na aleatorização; - não explícito, quando a descrição dos critérios de seleção não foi clara; - não descrito, quando apenas se referiram a amostra, sem detalhar como se chegou a ela. Esses parâmetros foram verificados a partir dos métodos utilizados para alocação, como os sujeitos foram selecionados e distribuídos em grupos (portador de hipotireoidismo ou não), como demonstrado no Quadro 01.

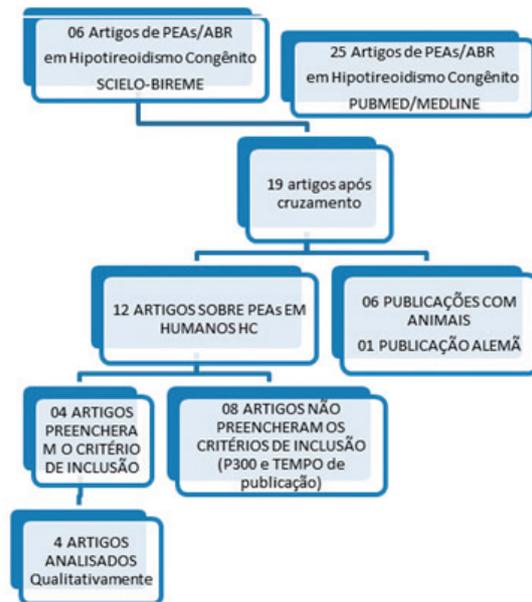
RESULTADOS

A partir da pesquisa bibliográfica, chegou-se a 25 artigos na base PubMed/Medline e 06 na base LILACS-BIREME, inicialmente analisados pelos resumos, a partir dos quais, excluiram-se doze de PEAs ou ABR repetitiva. Além desses, foram eliminados cinco trabalhos com potenciais evocados de longa latência e dois por tempo de publicação; enquanto seis outros tratavam de pesquisas com animais e um disponível no idioma alemão. Sendo assim, após analisada a amostra e julgamento após análise dos critérios de inclusão, quatro artigos foram considerados para efeito desta revisão.

Assim, os artigos incluídos neste estudo foram analisados seguindo os critérios sugeridos no estudo de Jadad et al. (1996). Entre os trabalhos analisados, a randomização, que proporciona uma confiabilidade maior de aleatorização na pesquisa clínica, foi realizada na maioria dos estudos, conforme demonstra o Quadro 1. Um artigo não esclareceu adequadamente o critério de seleção, que do ponto de vista metodológico, é inadequado, pois não garante uma confiabilidade.

O mascaramento, os sinais de *drop-out* e efeitos adversos durante a realização de cada estudo não foram referidos em nenhum dos trabalhos citados. Quanto aos métodos de seleção foram utilizados as escalas de Higgins e Green (2006).

Figura 1. Fluxograma do trabalho.



Quadro 1. Características dos estudos e critérios de seleção.

Artigos	Randomização		Duplo cego Mascaramento		Drop-out		Seleção				
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	C	I	NE	D	
--											
1. Hébert et al.	x			x		x	x				
2. Norcross-Nechay et al.	x			x	x				x		
3. Bellman et al.		x		x		x	x				
4. Chou et al.	x			x		x	x				

Legenda: c= claro, i=inadequado, ne= não explícita, d= desconhecida

O Quadro 2 descreve os principais achados dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos com HC, verificando-se variabilidade quanto o número da amostra de cada publicação.

Quadro 2. Características dos estudos e as possíveis alterações do grupo experimental em relação ao grupo controle.

Artigo	Tipo de Hipotireoidismo Congênito	Casos de alteração do PEATE no GE	PEATE	Possibilidades de Limiares auditivos	Avaliação Audiológica Complementar	Faixa etária
Hébert et al (1986)	Hipotireoidismo primário	32 (7 alterados)	Prolongamento da LA I e LIP I-IV	Perda auditiva sensorioneural (06) e LAN (01)	PEATE (Predição do limiar psicoacústico e integridade do SNAC/TE)	05 a 12 anos
Norcross-Nechay et al. (1989)	Hipotireoidismo Primário	7 (3 alterados)	Prolongamento da LA I e normalidade após os 06 meses.	Não houve avaliação audiológica periférica	Emissões otoacústicas Peate VEP SESS	02 meses - 06 meses
Bellman et al (1996)	Hipotireoidismo primário	38 (2 alterados)	Prolongamento da LA I e LIP I-IV	Perda auditiva sensorioneural (01) LAN (01)	Audio. Tonal Limiar Imitancimetria Peate Aval. Vestibular	10 a 12 anos
Chou et al. (2002)	Hipotireoidismo primário	32(8 alterados)	Discreto aumento da LA III e LIP I-IV Aumento das latências absolutas.	Perda auditiva sensorioneural e LAN	Peate (Predição do limiar psicoacústico e integridade do SNAC/TE)	3 a 5 anos

LIP – Latência interpícos
LA – Latência absoluta da onda
LAN – Limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade
GE- Grupo experimental

DISCUSSÃO

O Quadro 2, demonstra as principais características dos estudos selecionados segundo os critérios de inclusão. Inicialmente, Laureau et al.(1986) consideraram que, funcionalmente, o tronco cerebral intacto ou a atividade cortical poderia ser um marcador confiável do nível hormonal da tireóide no sistema nervoso central.

Posteriormente, estudos referenciaram a utilização dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico nos indivíduos com o diagnóstico de hipotireoidismo congênito tardiamente tratados (HEBERT et al., 1986), objetivando estudar os efeitos da reposição hormonal em crianças de 5 a 12 anos de idade. Esta pesquisa não utilizou a Audiometria Tonal Limiar para documentar a extensão da perda auditiva ou a Imitancimetria para analisar a função da orelha média. Ainda assim, quanto a análise dos potenciais, os autores relataram possíveis alterações em três crianças do sexo feminino, que cursaram com prolongamento de latência absoluta da onda I bilateralmente e o encurtamento da latência interpíco I – V, sem o aumento no período de latência da onda I, em outros sete pacientes.

Autores (NORCROSS-NECHAY; RICHARDS; CAVALLO, 1989) utilizaram a captação dos PEATE como exame coadjuvante para avaliar o efeito congênito da patologia no desenvolvimento do sistema nervoso em sete crianças. No primeiro momento, as crianças não receberam tratamento e encontravam-se na faixa de 3 a 8 semanas de idade. O prolongamento da latência absoluta da Onda I em 03 das 07 crianças foi descrito evidenciando atrasos na condução bilateral em regiões do tronco cerebral caudal associado com outros métodos avaliativos (Potenciais evocados visuais - VEP e Potenciais evocados somatosensoriais - PESS). Após as 24 semanas de reposição com tiroxina, o PEATE demonstrou características dentro dos padrões de normalidade.

Outro estudo (CHOU; WANG, 2002) com pacientes com HC na faixa etária de 3 a 5 anos que também receberam a terapia de reposição hormonal precoce, foram segregadas por anormalidade tipo I (comprometimento auditivo neurosensorial, considerado pelo aumento da latência absoluta da onda I) e tipo II (disfunção cerebral, considerada pelo aumento da latência absoluta da onda III ou V). No segundo tipo, foram encontrados

altos valores para a latência interpico das ondas I-V (entre 4,59 milissegundos e até 5,80 milissegundos), evidenciando claramente alterações retrococleares. Disfunções neurológicas foram encontradas em 05 de 08 pacientes que apresentaram desvios nos PEATE traçados e em 06 de 24 pacientes com PEATE dentro do padrão de normalidade.

Alterações retrococleares também foram encontradas em crianças na faixa etária de 10 a 12 anos tratadas precocemente, no estudo de Bellman et al. (1996). Uma amostra de 18 crianças hipocongênicas com perda auditiva sensorioneural não demonstrou alterações eletrofisiológicas de curta latência, entretanto, outras 02 crianças, uma com perda auditiva unilateral e outra com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade bilateralmente, apresentaram prolongamento da latência interpico das ondas I-V com valor acima de 4,37 milissegundos, evidenciando alterações ao nível do tronco encefálico.

Os geradores de ondas I, II, III, IV e V do PEATE envolvem as estruturas do nervo auditivo, núcleo coclear, complexo olivar superior, e o lemnisco lateral superior ipsilateral e contralateral, respectivamente. De acordo com o estudo de Luo e colaboradores (2012), os PEATE evidenciaram alterações que refletem a hierarquia do desenvolvimento ou os estágios de maturação do SNC de acordo com a faixa etária: A diminuição no pico de latência das ondas I, III e V; Redução no intervalo interpico das ondas I-III, III-V e I-V; Aumento na amplitude da onda I e onda V. Estas respostas são padronizadas a partir dos dois anos de idade, ao passo que ocorre a finalização na maturação do tronco encefálico.

Sobre as funções dos sítios geradores, podemos enfatizar sobre o complexo olivar superior (Onda III) o qual é responsável por gerenciar algumas habilidades auditivas (como a discriminação da intensidade sonora e sua localização espacial) na presença de ruído competitivo e na seletividade de frequências. Outro comprometimento neste complexo poderia afetar o comando neural do nervo facial na contração do músculo estapédio (em orelhas que não apresentem comprometimento tímpano-ossicular). Estas alterações ou a própria ausência do reflexo estapediano poderia gerar prejuízos nas habilidades dos indivíduos, relacionadas ao processamento auditivo central, devido efeito antimascarante (FERREIRA et al., 2011).

Sabe-se que a mielinização no sistema nervoso facilita a velocidade de condução da informação, então a divergência no tempo das respostas encontradas nos pacientes hipocongênicos poderia ser reflexo de uma maturação nervosa diferenciada e logo, ter influência em sítios geradores que possuem importantes habilidades diretamente relacionadas ao processamento da informação auditiva (BERNAL; NUNEZ, 2001).

Considerando que a função do sistema auditivo é importante para o desenvolvimento pleno do indivíduo no meio social e que as alterações neurocognitivas são

comuns em portadores de HC, as possíveis alterações ao nível do tronco encefálico que foram encontradas por meio dos potenciais evocados auditivos de curta latência, nesta revisão, tanto para indivíduos hipocongênicos tratados precocemente quanto aos que receberam o tratamento de reposição hormonal tardiamente, poderiam auxiliar a explicação deste fenômeno.

CONCLUSÃO

Após a revisão sistemática dos artigos avaliados, verificou-se escassez na publicação de artigos científicos sobre a avaliação eletrofisiológica da audição, por auxílio dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico em humanos. Os estudos, apesar dos números pequenos de amostra, imprecisão do tempo diagnóstico e da média nos níveis séricos hormonais no momento da avaliação, demonstram alterações retrococleares independente do tratamento precoce, evidenciando comprometimento no sistema auditivo em nível de tronco encefálico. Esta situação clínica pode implicar em alterações no processamento perceptual da informação auditiva pelo sistema nervoso central (SNC) e outros futuros distúrbios de comunicação (ex: déficit de atenção; atraso de linguagem; problemas de aprendizagem).

Faz-se necessário a realização de trabalhos com amostras amplas e melhor controle na qualidade metodológica, a fim de que a avaliação audiológica periférica e central dos indivíduos com HC seja analisada com mais segurança no dia-a-dia da clínica especializada e assim poder realizar relações confiantes a respeito da influência hormonal tireoidiana e os impactos auditivos e extra-auditivos, nesta população.

REFERÊNCIAS

- AHMED, O. M. et al. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int. J. Dev. Neurosci.*, Oxford, v. 26, n. 2, p. 147-209, Apr. 2008.
- BELLMAN, S. C. et al. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 74, n. 3, p. 215-8, Mar. 1996.
- BEN-TOVIM, R. et al. Auditory brain stem response in experimentally induced hypothyroidism in albino rats. *Laryngoscope.*, St. Louis, v. 95, n. 8, p. 982-6, Aug. 1985.
- BERNAL, J.; NUNEZ, J. Thyroid hormones and brain development. *Euro J. Endocrinol.*, Basel, v. 133, n. 4, p. 390-8, Oct. 1995. ISSN 0804-4643.
- CANTOS, R. et al. Olivocochlear efferent innervation of the organ of corti in hypothyroid rats. *J. Comp. Neurol.*, New York, v. 459, n. 4, p. 454-67, May 2003.
- CHOU, Y. H.; WANG, P. J. Auditory brainstem evoked potentials in early-treated congenital hypothyroidism. *J. Child Neurol.*, London, v. 17, n. 7, p. 510-4, Jul. 2002.
- DI LORENZO, L. et al. Auditory brainstem responses in thyroid diseases before and after therapy. *Horm. Res.*, Basel, v. 43, n. 5, p. 200-5, 1995.
- FERREIRA, L.P.; BEFI-LOPES, D.M., LIMONG, S.C. **Tratado de fonoaudiologia**. São Paulo. Ed. Roca, 2010.

- FIGUEIREDO, L. M. S. et al. Alterações na audiometria de tronco encefálico em mulheres adultas com hipotireoidismo subclínico. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 69, n. 4, Aug. 2003.
- FORREST, D. et al. Thyroid hormone receptor B is essential for development of auditory function. **Nat. Gen.**, New York, v. 13, July 1996.
- FRANÇOIS, M. et al. Audiological assessment of eleven congenital hypothyroid infants before and after treatment. **Acta Otolaryngol.**, London, v. 113, n.1, p. 39-42, Jan. 1993.
- GILLAM, M. P.; KOPP, P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. **Curr. Opin. Pediatr.**, v. 13, n. 4, p. 364-72, Aug. 2001.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2008. 649 p. (Cochrane Book Series)
- HOOD, L. J. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. **Laryngoscope.**, St. Louis, v. 109, n. 11, p. 1745-8, Nov. 1999.
- HÉBERT, R. et al. Auditory brainstem response audiometry in congenitally hypothyroid children under early replacement therapy. **Pediatr. Res.**, Salt Lake City, v. 20, n. 6, p. 570-3, Jun. 1986.
- JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin. Trials.**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-12, Feb 1996.
- JAIME, J.C. Auto-imunidade endócrina. In: Greenspan FS & Gardner DG (Ed.). **Endocrinologia Básica e Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 71-87.
- KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Hipotiroidismo. In: WAJCHENBERG, B.L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. São Paulo: Roca, 1992. p. 308-329.
- LAUREAU, E. et al. Somatosensory evoked potentials and auditory brain-stem responses in congenital hypothyroidism. I. A longitudinal study before and after treatment in six infants detected in the neonatal period. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Sydney, v. 64, n. 6, p. 501-10, Dec. 1986.
- LUO, J. J.; KHURANA, D. S.; KOTHARE, S. V. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in young children. **J. Clin. Neurosci.**, v. 20, n. 3, p. 383-8, Mar. 2013.
- MARTI, S. et al. Effects of early high-dose levothyroxine treatment on auditory brain event-related potentials at school entry in children with congenital hypothyroidism. **Horm. Res.**, Basel, v. 66, n. 5, p. 240-8, 2006
- MEYERHOFF, W. L. Hypothyroidism and the ear: electrophysiological, morphological, and chemical considerations. **Laryngoscope.**, St. Louis, v. 89, n. 10 Pt 2 Suppl 19, p. 1-25, Oct. 1979.
- MOLINA, P.E. Glândula tireóide. In: Molina PE, Editora. **Fisiologia endócrina**. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. p. 69-94
- MUSIEK, F. E.; GOLLEGLY, K. M. Maturational considerations in the neuroauditory evaluation of children. In: BESS, H. **Hearing impairment in children**. Maryland: York Press, 1985. Cap. 15, p. 231-250.
- NORCROSS-NECHAY, K.; RICHARDS, G. E.; CAVALLLO, A. Evoked potentials show early and delayed abnormalities in children with congenital hypothyroidism. **Neuropediatrics.**, New York, v. 20, n. 3, p. 158-63, Aug. 1989.
- OLIVEIRA, J.A.A. Fisiologia da Audição - Cóclea ativa In: Figueiredo MS. **Emissões Otoacústicas e BERA**. São José dos Campos: Pulso Editorial; p.1-34, 2003.
- PERONE, D. et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 62-9, 2004.
- PEREIRA, L.D., SCHOCHAT, E. **Processamento Auditivo Central: manual de avaliação**. São Paulo: Lovise, 1997. p. 84-92.
- ROVET, J. et al. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. **J. Pediatr.**, St Louis,, v. 128, n. 6, p. 776-83, Jun. 1996.
- ROZOV, F. N. et al. [Cytotoxicity of lysomustine and its isomers, and their potential use for selection of cells]. **Bioorg. Khim.**, Moskva, v. 37, n. 6, p. 786-92, 2011.
- SETIAN, N. S. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **J. Pediatr.**, Rio Janeiro, v. 83, n. 5 Suppl, p. S209-16, Nov 2007. ISSN 0021-7557.
- SOHMER, H.; FREEMAN, S. The importance of thyroid hormone for auditory development in the fetus and neonate. **Audiol. Neurootol.**, Washington, v. 1, n. 3, p. 137-47, May-Jun 1996.
- UZIEL, A. et al. Maturational and degenerative processes in the organ of Corti after neonatal hypothyroidism. **Hear. Res.**, Amsterdam, v. 11, n. 2, p. 203-18, Aug 1983a.
- WASNIEWSKA, M. et al. Hearing loss in congenital hypothalamic hypothyroidism: a wide therapeutic window. **Hear. Res.**, Amsterdam, v. 172, n. 1-2, p. 87-91, Oct. 2002.
- WILLIAMS, G. R. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. **J. Neuroendocrinol.**, Basel, v. 20, n. 6, p. 784-94, Jun. 2008.

Submetido em 13.11.2013;

Aceito em 20.12.2013.