

Artigo Original
Original Article

Juliana Neves Leite¹
Vinicius Souza Silva¹
Byanka Cagnacci Buzo¹

Emissões otoacústicas em recém-nascidos com hipóxia perinatal leve e moderada

Otoacoustic emissions in newborns with mild and moderate perinatal hypoxia

Descritores

Recém-nascido
Hipóxia
Audição
Células Ciliadas Auditivas
Perda Auditiva

Keywords

Newborn
Hypoxia
Hearing
Auditory Hair Cells
Hearing Loss

RESUMO

Introdução: Atualmente, somente a hipóxia neonatal grave (evidenciada pelo valor do Apgar) é considerada risco para a deficiência auditiva. A hipóxia é uma das causas mais comuns de lesão e morte celular. Nos casos de hipóxia leve ou moderada, embora menor, a privação da oxigenação está presente e, dessa forma, algum dano ao sistema auditivo pode ocorrer. **Objetivo:** Investigar as amplitudes das emissões otoacústicas em recém-nascidos a termo sem risco para deficiência auditiva que apresentaram hipóxia leve ou moderada. **Métodos:** Foram selecionados 37 recém-nascidos de ambos os sexos, divididos em dois grupos: 25 do grupo controle, formado por recém-nascidos sem hipóxia, e 12 do grupo estudo, formado por recém-nascidos com hipóxia leve ou moderada. **Resultados:** Foram pesquisadas as EOAT e EOAPD em ambos os grupos e comparados os seus resultados. Nas EOAPD foram encontradas diferenças estatísticas entre as amplitudes nas frequências 1.000, 2.800, 4.000 e 6.000 Hz. Nas EOAT foram encontradas diferenças estatísticas nas bandas de frequência de 1.000, 1.400, 2.000, 2.800 e 4.000 Hz, sendo as EOA do grupo estudo menores que as do grupo controle. **Conclusão:** Embora a ocorrência de hipóxia neonatal leve e moderada não seja considerada risco para perda auditiva, a mínima privação do oxigênio durante o momento de hipóxia neonatal parece interferir no funcionamento das células ciliadas externas e, conseqüentemente, no nível de respostas das emissões otoacústicas. Dessa forma, faz-se necessário o acompanhamento longitudinal desses lactentes, a fim de identificar o possível impacto desses resultados na aquisição de linguagem e, futuramente, no desempenho escolar.

ABSTRACT

Introduction: Severe neonatal hypoxia (as evidenced by the *Apgar* value) is currently considered the only risk for hearing loss. Hypoxia is one of the most common causes of injury and cell death. The deprivation of oxygen in mild or moderate cases of hypoxia, although smaller, occurs and could cause damage to the auditory system. **Objective:** To investigate the amplitude of otoacoustic emissions in neonates at term with mild to moderate hypoxia and no risk for hearing loss. **Methods:** We evaluated 37 newborns, divided into two groups: a control group of 25 newborns without hypoxia and a study group of 12 newborns with mild to moderate hypoxia. TEOAE and DPOAE were investigated in both groups. **Results:** The differences between groups were statistically significant in the amplitude of DPOAE at the frequencies of 1000, 2800, 4000 and 6000 Hz. In TEOAE, statistically significant differences were found in all tested frequency bands. OAE of the study group were lower than those in the control group. **Conclusion:** Although the occurrence of mild and moderate neonatal hypoxia is not considered a risk factor for hearing loss, deprivation of minimum oxygen during neonatal hypoxia seems to interfere in the functioning of the outer hair cells and, consequently, alter the response level of otoacoustic emissions. Thus, these children need longitudinal follow-up in order to identify the possible impact of these results on language acquisition and future academic performance.

Endereço para correspondência:

Byanka Cagnacci Buzo
Rua Dr. Cesário Mota Junior, 61,
10º andar, Vila Buarque, São Paulo
(SP), Brasil, CEP: 01221-020.
E-mail: byankacb@gmail.com

Recebido em: Abril 01, 2015

Aceito em: Junho 02, 2015

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Santa Casa de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas - São Paulo (SP), Brasil.

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP – nº. 2013/14739-8.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Alguns recém-nascidos são considerados de risco para deficiência auditiva. De acordo com os critérios do Joint Committee on Infant Hearing⁽¹⁾ e do Comusa⁽²⁾, dentre outros riscos descritos somente a hipóxia neonatal grave, evidenciada pelo valor da escala Apgar⁽³⁾, é considerada risco para deficiência auditiva. Entretanto, alguns recém-nascidos podem apresentar hipóxia neonatal de grau leve ou moderada, indicando necessidade de cuidados especiais, porém sem grandes riscos à vida. Nesses casos, algum dano ao sistema auditivo já pode ser observado⁽⁴⁾.

A hipóxia perinatal pode ser definida de diversas formas. Uma delas diz respeito ao metabolismo e à nutrição entre a mãe e o feto, na qual a asfixia leva a alterações na homeostasia do feto. A diminuição dessa relação do metabolismo e da nutrição entre a mãe e o recém-nascido pode ter duas causas. A primeira refere-se a uma redução na quantidade de oxigênio e a segunda, à redução da quantidade de sangue que circula entre os diversos órgãos e tecidos⁽⁵⁾.

A gravidade da hipóxia varia, podendo causar até a morte da criança. A recuperação irá depender da capacidade de adaptação do feto. A hipóxia é uma das causas mais comuns que levam a lesões e morte celular. Cada célula resiste à privação do oxigênio durante um determinado tempo. Se exposta a períodos maiores de privação, os processos de alteração se iniciarão, levando a estrutura a lesões irreversíveis e morte celular⁽⁶⁾.

Estudos anteriores já mostraram que a hipóxia desempenha um papel significativo na morte de células ciliadas e consequente deficiência auditiva⁽⁷⁻¹⁰⁾.

As células ciliadas externas são os principais receptores dos sinais acústicos. No entanto são extremamente sensíveis à falta de oxigênio causada pela hipóxia. A morte dessas células causa perda de audição irreversível, ou seja, perda auditiva neurossensorial⁽¹¹⁾. Estudos recentes com cobaias mostraram significativa a redução no fluxo sanguíneo coclear durante os períodos de hipóxia^(12,13).

Yoshikawa et al.⁽¹⁴⁾ apontam que uma das hipóteses para a reversão do dano inicial se deve ao fato de a cóclea, por estar localizada muito próxima ao cérebro e, consequentemente, ao sistema nervoso central, ser privilegiada na redistribuição do sangue e oxigenação para os órgãos mais vitais. No entanto, se a hipóxia sistêmica persistir, dano coclear bem como danos no sistema nervoso central podem ocorrer⁽¹⁵⁾.

As perdas auditivas decorrentes de hipóxia têm se mostrado temporárias na maioria dos casos, no entanto faltam estudos na área que demonstrem como esse mecanismo se recupera. Estudos comprovam que ocorre uma alteração temporária do limiar auditivo, no entanto são necessárias mais pesquisas para comprovar as alterações dinâmicas do limiar. A variação auditiva e o tempo de recuperação variam ainda de acordo com a banda de frequência mensurada, sugerindo que determinadas regiões cocleares são mais sensíveis à hipóxia⁽¹⁶⁾.

Dessa forma, embora a ocorrência de hipóxia neonatal leve e moderada não seja considerada risco para perdas auditivas, já é conhecido o fato de que a privação de oxigênio pode culminar em lesões nas células ciliadas da cóclea. Portanto, a mínima privação de oxigênio durante o momento de hipóxia neonatal

poderá interferir no funcionamento das células ciliadas externas e, consequentemente, no nível de respostas das emissões otoacústicas.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi investigar as amplitudes das emissões otoacústicas evocadas (EOA) em recém-nascidos a termo, sem risco para deficiência auditiva, que apresentaram hipóxia neonatal classificadas pela equipe médica como leve ou moderada.

MÉTODO

O estudo teve a aprovação do comitê de ética em pesquisa do respectivo serviço, tendo o parecer favorável número 353.754. A casuística foi composta conforme a ocorrência de recém-nascidos, no Alojamento Conjunto da Maternidade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, que se enquadraram nos critérios de inclusão descritos a seguir. Foram selecionados 37 recém-nascidos de ambos os gêneros. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo controle, formado por 25 recém-nascidos a termo sem risco auditivo e sem hipóxia perinatal (Apgar 8 a 10), e grupo estudo, formado por 12 recém-nascidos a termo sem risco auditivo e com hipóxia perinatal leve ou moderada (Apgar 5 a 7).

Os participantes foram todos voluntários. Os responsáveis pelos recém-nascidos foram convidados a participar da pesquisa e foram esclarecidos a respeito dos objetivos e das condições do estudo. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos no estudo os recém-nascidos a termo (de 37 a 41 semanas completas) com ou sem hipóxia neonatal de grau leve e/ou moderado com no máximo 35 dias de vida, sem indicadores de risco para deficiência auditiva segundo o JCIH⁽¹⁾. Todos os participantes já tinham sido avaliados pelo programa de Triagem Auditiva Neonatal durante o período de internação no Alojamento Conjunto, com resultados satisfatório, ou seja, “Passa”. O teste de EOA para a pesquisa foi realizado no momento da alta do recém-nascido, na primeira consulta com o pediatra no Serviço de Pediatria ou, em último caso, foi agendado um retorno para essa finalidade. Foram excluídos do estudo recém-nascidos pré ou pós-termo com mais de 35 dias de vida ou com qualquer indicador de risco para deficiência auditiva.

Na Tabela 1 é possível observar a comparação dos grupos quanto à média de dias de vida e dos valores de Apgar para o 1º e 5º minutos de vida. O diagnóstico de hipóxia perinatal leve e/ou moderada, bem como os respectivos valores de Apgar considerados pelos pesquisadores foram determinados por médicos neonatologistas do serviço. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere aos dias de vida dos recém-nascidos. Com relação aos valores de Apgar, a diferença entre os grupos controle e estudo no 1º e no 5º minuto foram significantes, com valores de média de Apgar maiores no grupo controle, confirmando que os grupos são, de fato, estatisticamente diferentes.

Para o registro das emissões otoacústicas foi utilizado o equipamento Echoport ILO292 USBII, *software* ILO V6 Clinical. Inicialmente foram coletadas as emissões otoacústicas produto de distorção (EOAPD) gerando dessa forma o Dp-Gram na faixa de frequência de 1.000 a 8.000 Hz, mantendo-se o nível de L1 e L2 sempre constantes em L1 = 65 dBNPS e L2 = 55 dBNPS. A aquisição foi em intervalo de dois pontos por oitava. Todas as respostas das EOAPD foram registradas em f2, porém equivalem à relação de 2f1-f2. A razão de f2 e f1 foi de 1,22. Em seguida foram coletadas as emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) em janela de 20 ms. Foram pesquisados os níveis de respostas em cinco bandas de frequência: 1.000, 1.400, 2.000, 2.800 e 4.000 Hz. O exame foi interrompido quando atingidos 260 estímulos. O nível de estímulo utilizado foi entre 78 e 82 dBNPS_{pe}.

Foi realizada a análise estatística descritiva para as amplitudes das EOAPD e das EOAT para os dois grupos. Para verificar a

comparação entre as médias das amplitudes das EOAPD e EOAT utilizou-se o teste ANOVA. Para tanto foi definido um nível de significância de 0,05 (5%). É importante ressaltar que para todas as análises foram utilizados os dados das orelhas direita e esquerda conjuntamente.

RESULTADOS

A Figura 1 ilustra as médias das amplitudes das EOAPD por frequência pesquisada nos recém-nascidos do grupo controle (sem hipóxia) e nos do grupo estudo (com hipóxia leve ou moderada). É possível observar que houve diferença estatística nas f2 de 1.000, 2.800, 4.000 e 6.000 Hz, quando comparados os dois grupos, indicando uma diminuição nas amplitudes das EOAPD no grupo estudo, isto é, nos recém-nascidos com hipóxia leve e/ou moderada.

Tabela 1. Análise descritiva e p-valor dos dados de caracterização da população em relação aos dias de vida, peso ao nascimento e ao valor do Apgar no 1º e no 5º minuto de nascimento

Grupo	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	N	P-valor
Dias de vida	Controle	9,7	7	7,1	2	33	0,782
	Estudo	10,4	8,5	7,2	5	32	
Peso ao nascimento (g)	Controle	3273,0	3040,0	389,9	2740	4030	0,658
	Estudo	3467,5	3422,5	355,6	2755	3910	
Apgar 1º min	Controle	8,7	9	0,6	8	10	<0,001
	Estudo	5,8	7	1,6	4	7	
Apgar 5º min	Controle	9,7	10	0,5	9	10	<0,001
	Estudo	8,7	9	0,5	8	9	

Legenda: N = número de participantes

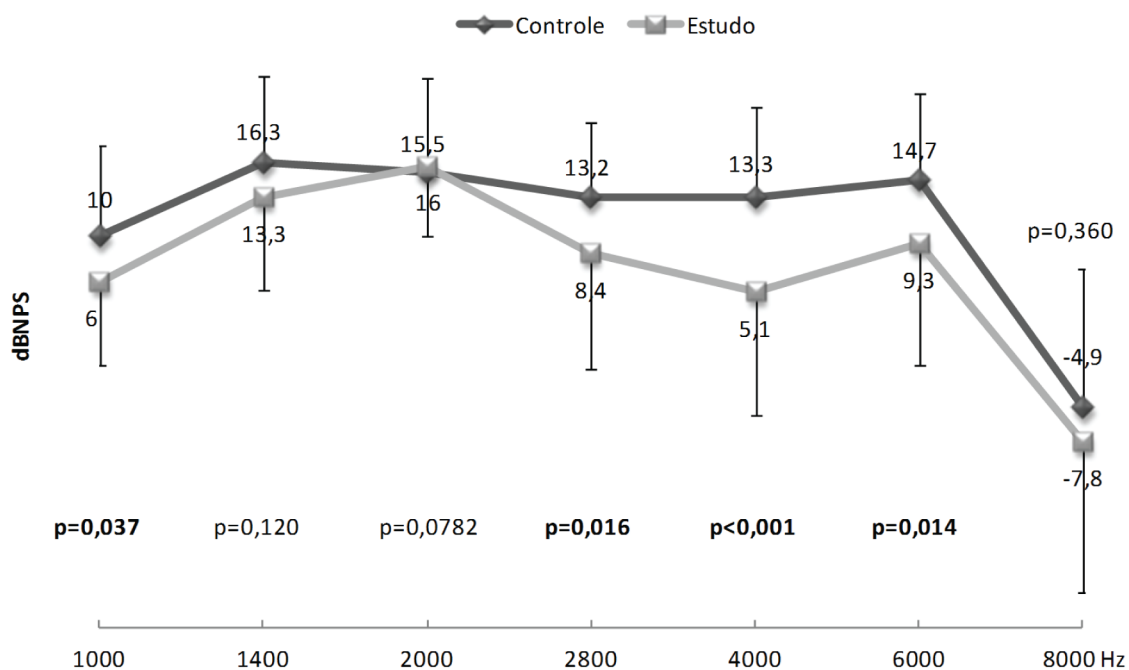


Figura 1. Média, desvio-padrão e p-valor das amplitudes das Emissões Otoacústicas Produto de Distorção por frequência pesquisada dos recém-nascidos do grupo controle (◆) (n = 50) e dos recém-nascidos do grupo estudo (■) (n = 24)

Com relação às amplitudes das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente, nota-se na Figura 2 que na comparação dos grupos controle e estudo observa-se diferença estatística em todas as bandas de frequência pesquisadas.

DISCUSSÃO

Estudos indicam que a incidência de hipóxia em recém-nascidos pode variar de 3 a 6 para cada 1.000 nascidos^(16,17). Apesar de a ocorrência de hipóxia ser significativamente alta, nota-se que parte desses recém-nascidos apresenta outros comprometimentos associados.

É importante relatar que houve dificuldade na composição da amostra do grupo estudo (hipoxiados leves e moderados) devido à ocorrência de outros indicadores de risco para deficiência auditiva, segundo os critérios^(1,2). De acordo com os critérios de exclusão deste estudo, a presença desses indicadores inviabilizaria a realização dos testes, podendo alterar os resultados do exame. Os resultados aqui encontrados poderiam ser mais robustos se a população do grupo estudo fosse maior.

De acordo com a publicação do JCIH⁽¹⁾, no ano de 2007, a hipóxia de grau leve ou moderada não é considerada fator indicativo de perda auditiva. No entanto, os resultados do presente estudo quanto aos testes de EOAPD e de EOAT (Figuras 1 e 2, respectivamente) indicam haver uma diminuição nos níveis de resposta das EOA nos recém-nascidos que foram expostos à privação de oxigênio. A diminuição no nível de respostas das EOA parece indicar a presença de alteração no funcionamento das células ciliadas externas, principais receptores dos sinais acústicos na orelha interna.

Resultados semelhantes foram relatados descrevendo a diferença quando comparados casos com e sem hipóxia⁽¹⁸⁻²¹⁾. Em estudo que investigou os efeitos da hipóxia na orelha interna

em adultos por meio das EOAPD, autores⁽¹⁸⁾ observaram uma diminuição significativa na amplitude das EOAPD durante a hipóxia em 5 das 16 pessoas testadas. A desestabilização do nível de EOAPD com flutuações consideráveis durante a hipóxia foi observada em outros nove indivíduos. Dessa forma os autores concluíram que os resultados observados parecem ser característicos de distúrbios cocleares metabólicos causados pela hipóxia.

A diminuição no nível de respostas das emissões otoacústicas demonstrada pela presente pesquisa indica alterações no funcionamento das células ciliadas externas decorrentes da hipóxia. Tais alterações demonstram que a mínima privação de oxigênio realmente pode afetar a audição de crianças⁽¹⁶⁾.

A sensibilidade das CCE à hipóxia e sua morte na presença de tal risco já foi descrita anteriormente⁽¹⁰⁾. Alterações temporárias de limiar podem ser encontradas e estariam associadas ao fato de que o corpo humano privilegia órgãos, como o cérebro, durante mudanças na homeostasia do recém-nascido. O fato de a cóclea estar localizada próximo ao cérebro pode explicar o motivo de preservação da audição e recuperação do limiar auditivo. Faz-se necessário o acompanhamento da audição de crianças expostas a tais riscos auditivos.

Estudo que explorou os efeitos em longo prazo da hipóxia na função auditiva de animais utilizando PEATE⁽¹⁸⁾ e estudo⁽²⁰⁾ que examinou as EOAPD em crianças com história de hipóxia também apresentaram resultados semelhantes ao presente estudo. Embora os métodos de avaliação auditiva utilizados tenham sido diferentes e diferentes partes da via auditiva tenham sido examinadas, a similaridade dos resultados obtidos sugere que os efeitos da hipóxia podem ocorrer tanto ao nível das células ciliadas externas quanto de tronco encefálico.

É importante apontar que as maiores diferenças observadas foram nas bandas de 2.800 e 4.000 ($p < 0,001$) para as EOAT

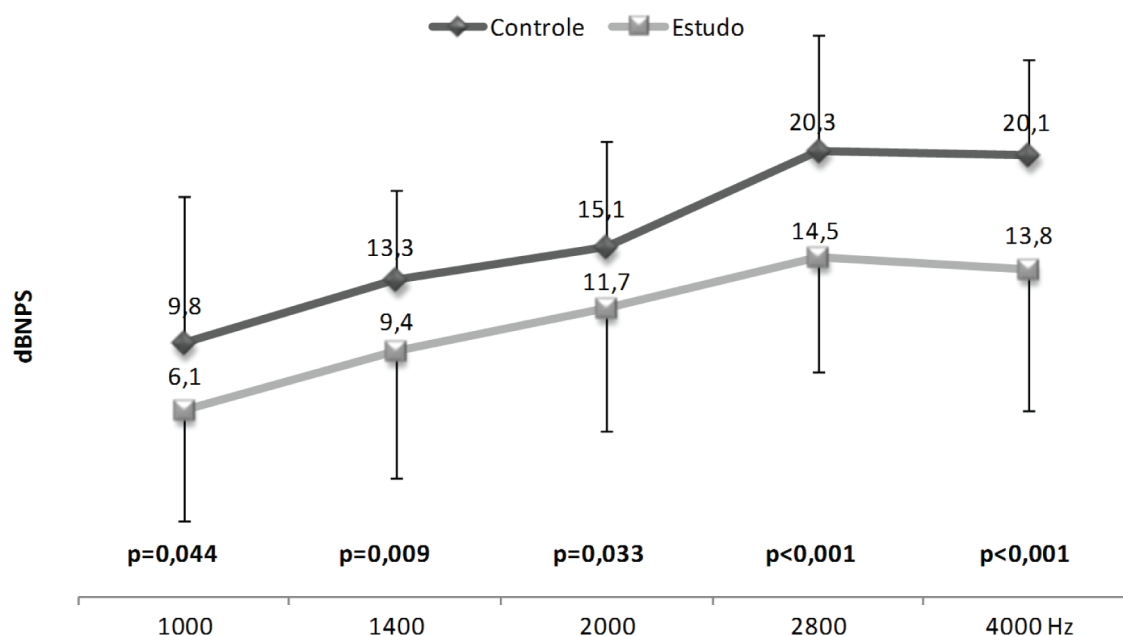


Figura 2. Média, desvio-padrão e p-valor das amplitudes das Emissões Otoacústicas Transientes por frequência pesquisada dos recém-nascidos do grupo controle (◆) (n = 50) e dos recém-nascidos do grupo estudo (■) (n = 24)

(Figura 2) e, para a $f/2$, foram na banda de 4.000 ($p < 0,001$) nas EOAPD (Figura 1). Sendo assim, a região coclear que mais se diferenciou entre os grupos foi delimitada tonotopicamente ente 2.500 a 4.000 Hz.

Também é interessante observar que essa região de frequência tem sido muito pesquisada em estudos que investigam a perda auditiva induzida por ruído, já que as primeiras frequências que apresentam perda auditiva no audiograma são 3.000, 4.000 e/ou 6.000 Hz^(22,23). Claramente, os caminhos que levam a exposição ao ruído a gerar lesões cocleares são numerosos e complexos. A exposição contínua a ruído excessivo já foi descrita por causar danos às células ciliadas da cóclea, inicialmente nas células ciliadas externas da porção mais basal da cóclea e em graus mais severos atingindo também as células ciliadas internas⁽²²⁾. A pressão parcial de oxigênio na perilínfa e endolínfa e o fluxo sanguíneo coclear foram encontrados diminuídos em cobaias expostas a ruídos intensos^(24,25). Hsu et al.⁽²⁶⁾ sugeriram que a lesão coclear induzida pelo som intenso seria composta por dois mecanismos diferentes: mecânicos e metabólicos⁽²⁶⁾. Os autores explicam que a superestimulação acústica poderia incitar a atividade metabólica, resultando no esgotamento das reservas de energia, o qual estaria relacionado com uma diminuição na atividade enzimática e na produção de energia, levando a disfunções e lesões morfológicas na cóclea. Esses mecanismos metabólicos observados na perda auditiva induzida por ruído podem estar intimamente relacionados à hipóxia e à isquemia celular, já que as células ciliadas são altamente exigentes em energia^(24,25).

Essas alterações podem ocorrer em todo o órgão espiral, porém as células ciliadas localizadas nas porções mais basais da cóclea parecem ser as mais vulneráveis e parecem ser atingidas inicialmente⁽²²⁾. Considerando o exposto e assumindo a vulnerabilidade coclear nessa região, é possível que as diferenças mais robustas observadas nas frequências de 2.800 e 4.000 dos lactentes com hipóxia sejam decorrentes de processos semelhantes diretamente relacionados à diminuição do oxigênio disponível durante privação leve ou moderada.

Em experimentos com ratos recém-nascidos⁽²⁷⁾, pesquisadores observaram que as alterações cocleares causadas pela hipóxia e/ou isquemia afetaram conjuntamente células ciliadas externas e internas, porém as alterações afetaram inicialmente as células ciliadas internas e, em seguida, com o aumento do grau da hipóxia, expandiram-se para as externas. Cheng et al.⁽²⁸⁾ observaram um decréscimo no número de células ciliadas em ratos após 10 horas de hipóxia em uma experiência *in vitro* e também alertam que tanto as células ciliadas externas quanto as internas foram consideradas igualmente susceptíveis à hipóxia, sendo que a perda celular aumentava do ápice para a base.

Se considerarmos o fato de que células ciliadas internas podem ser lesadas mais facilmente que as externas na presença de hipóxia, e constatando que não existe atualmente um teste clínico que possa mensurar pequenas lesões dessas células, o acompanhamento desses lactentes faz-se extremamente necessário, visto que tais estruturas desempenham papel fundamental na transdução sensorial auditiva.

Recém-nascidos expostos à hipóxia leve e moderada apresentaram neste estudo respostas a emissões otoacústicas de

amplitude menor que recém-nascidos sem hipóxia, apontando para possíveis alterações no funcionamento das células ciliadas externas decorrentes da privação de oxigênio. É extremamente relevante ponderar que todos os recém-nascidos avaliados no presente estudo obtiveram resultado “Passa” na triagem auditiva neonatal, isto é, em uma avaliação mais superficial, que é a proposta de um programa de triagem, esses recém-nascidos estariam dentro dos critérios de normalidade. Entretanto, cabe a discussão se, diante desses resultados, a presença de hipóxia leve e moderada deve, portanto, ser considerada como fator predisponente para alterações auditivas, necessitando de devido acompanhamento, visando monitorar o desenvolvimento auditivo e de linguagem.

Obviamente, como já exposto anteriormente, uma limitação do estudo foi a casuística do grupo estudo reduzida, visto que isolar a presença de hipóxia perinatal leve e/ou moderada de outros riscos auditivos foi muito difícil. Seguimos com o propósito de continuar com o estudo, na tentativa de tornar os dados atuais mais robustos.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos conclui-se que as EOA apresentaram-se menores no grupo estudo que no grupo controle, sendo que as maiores diferenças e significância estatística localizaram-se nas frequências 2.800, 4.000 e 6.000 Hz nas EOAPD e em todas as bandas de frequência nas EOAT. Embora a ocorrência de hipóxia neonatal leve e moderada não seja considerada risco para perdas auditivas, a mínima privação do oxigênio durante o momento de hipóxia neonatal parece interferir no funcionamento das células ciliadas externas e, conseqüentemente, no nível de resposta das emissões otoacústicas.

Dessa forma, faz-se necessário o acompanhamento longitudinal desses lactentes, a fim de identificar o possível impacto desses resultados na aquisição de linguagem e, futuramente, no desempenho escolar.

REFERÊNCIAS

1. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention program. *Audiol Today*. 2007;12:7-27.
2. Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva - COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet] 2010 [citado em 2013 Mar 15];76(1):121-8. Disponível em: www.audiologiabrasil.org.br
3. Crawford JS. Apgar score and neonatal asphyxia. *Lancet*. 1982;1(8273):684-5. PMID:6121993.
4. Nuttall A, Lawrence M. Endocochlear potential and scala media oxygen tension during partial anoxia. *Am J Otolaryngol*. 1980;1(2):147-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0709\(80\)80008-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0709(80)80008-1). PMID:7446837.
5. Zaconeta CAM. Asfíxia perinatal. In: Margotto PR. *Assistência ao recém-nascido de risco*. 2. ed. Rio de Janeiro: Anchieta; 2004. p. 1255.
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Respostas Celulares ao estresse e aos estímulos tóxicos: adaptação, lesão e morte. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Patologia: bases patológicas das doenças*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 6-42.
7. Kim JS, Lopez I, Dipatre PL, Liu F, Ishiyama A, Baloh RW. Internal auditory artery infarction: clinicopathologic correlation. *Neurology*. 1999;52(1):40-4. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.52.1.40>. PMID:9921846.

8. Tsuji S, Tabuchi K, Hara A, Kusakari J. Long-term observations on the reversibility of cochlear dysfunction after transient ischemia. *Hear Res.* 2002;166(1-2):72-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(02\)00299-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(02)00299-X). PMID:12062760.
9. Koga K, Hakuba N, Watanabe F, Shudou M, Nakagawa T, Gyo K. Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils. *J Comp Neurol.* 2003;456:105-11.
10. Amarjargal N, Andreeva N, Gross J, Haupt H, Fuchs J, Szczepek AJ, et al. Differential vulnerability of outer and inner hair cells during and after oxygen-glucose deprivation in organotypic cultures of newborn rats. *Physiol Res.* 2009;58(6):895-902. PMID:19093732.
11. Morales TM, Garcia MAP. Apoptose em otorrinolaringologia. In: Sih T, coordenador. *VI Manual de otorrinolaringologia pediátrica da IAPO.* 1. ed. São Paulo: Lis Gráfica e Editora; 2006. p. 40-4.
12. Reif R, Qin J, Shi L, Dziennis S, Zhi Z, Nuttall AL, et al. Monitoring hypoxia induced changes in cochlear blood flow and hemoglobin concentration using a combined dual-wavelength laser speckle contrast imaging and doppler optical microangiography system. *PLoS One.* 2012;7(12):e52041. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0052041>. PMID:23272205.
13. Dziennis S, Reif R, Zhi Z, Nuttall AL, Wang RK. Effects of hypoxia on cochlear blood flow in mice evaluated using Doppler optical microangiography. *J Biomed Opt.* 2012;17(10):106003. <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.17.10.106003>. PMID:23224002.
14. Yoshikawa S, Ikeda K, Kudo T, Kobayashi T. The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31:361-8. PMID: 15571908.
15. Sohmer H, Freeman S, Malachie S. Multi-modality evoked potentials in hypoxemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989;73:328-33.
16. Jiang ZD, Zang Z, Wilkinson AR. Cochlear function in 1-year-old term infants born with hypoxia-ischemia or low Apgar scores. *J Paediatr Child Health.* 2012;160-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02066.x>.
17. Cruz ACS, Ceccon MEJ. Prevalência de asfíxia perinatal e encefalopatia hipóxico-iscêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos. *Rev Bras Cresc Desenvol Hum.* 2010;20:302-16.
18. Kissler U, Becker S, Feddersen B, Fischer R, Fesl G, Haegler K, et al. Complex level alterations of the 2f1-f2 distortion product due to hypoxia. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41(1):37-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2013.07.009>. PMID:23921076.
19. Daniel SJ, McIntosh M, Akinpelu OV, Rohlicek CV. Hearing outcome of early postnatal exposure to hypoxia in Sprague-Dawley rats. *J Laryngol Otol.* 2014;128(04):331-5. <http://dx.doi.org/10.1017/S002221511300265X>. PMID:24735907.
20. Zang Z, Wilkinson AR, Jiang ZD. Distorsion product otoacoustic emissions at 6 months in term infants after prenatal hypoxia-ischaemia or with low Apgar score. *Eur J Pediatr.* 2008;167(5):575-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-007-0511-2>. PMID:17541637.
21. Olzowy B, von Gleichenstein G, Canis M, Plesnila N, Strieth S, Deppe C, et al. Level alterations of the 2f (1)-f (2) distortion product due to hypoxia in the guinea pig depend on the stimulus frequency. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(3):351-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-009-1052-2>. PMID:19629511.
22. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear.* 2006;27(1):1-19. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aud.0000191942.36672.f3>. PMID:16446561.
23. Konings A, van Laer L, van Camp G. Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review. *Ear Hear.* 2009;30(2):151-9. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181987080>. PMID:19194285.
24. Thorne PR, Nuttall AL. Laser Doppler measurements of cochlear blood flow during loud sound exposure in the guinea pig. *Hear Res.* 1987;7(1):1-10. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90021-9](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(87)90021-9). PMID:2953704.
25. Thorne PR, Nuttall AL. Alterations in oxygenation of cochlear endolymph during loud sound exposure. *Acta Otolaryngol.* 1989;107(1-2):71-9. <http://dx.doi.org/10.3109/00016488909127481>. PMID:2929318.
26. Hsu CJ, Shau WY, Chen YS, Liu TC, Lin-Shiau SY. Activities of Na⁺K⁺-ATPase and Ca²⁺-ATPase in cochlear lateral wall after acoustic trauma. *Hear Res.* 2000;142:203-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00020-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00020-4). PMID:10748339.
27. Mazurek B, Winter E, Fuchs J, Haupt H, Gross J. Susceptibility of the hair cells of the newborn rat cochlea to hypoxia and ischemia. *Hear Res.* 2003;182(1-2):2-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00134-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00134-5). PMID:12948595.
28. Cheng AG, Huang T, Stracher A, Kim A, Liu W, Malgrange B, et al. Calcineurin inhibitors protect auditory sensory cells from hypoxia and neurotrophin-withdrawal induced apoptosis. *Brain Res.* 1999;850(1-2):234-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01983-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01983-6). PMID:10629769.

Contribuição dos autores

BCB participou da concepção e do delineamento do estudo, da redação do projeto, da análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito; JNL participou do delineamento e da redação do projeto, da coleta, análise e interpretação dos dados e da redação final; VSS participou da coleta, da análise e interpretação dos dados e da redação final.