




Marina de Figueiredo Colla¹ 
Pamela Papile Lunardelo² 
Fernanda Abalen Martins Dias¹ 

Sinaptopatia coclear e perda auditiva oculta: uma revisão de escopo

Cochlear synaptopathy and hidden hearing loss: a scoping review

Descritores

Audição
Perda Auditiva Oculata
Sinaptopatia Coclear
Terminologia
Revisão

Keywords

Hearing
Hidden Hearing Loss
Cochlear Synaptopathy
Terminology
Review

Endereço para correspondência:

Marina de Figueiredo Colla
Departamento de Fonoaudiologia,
Pontifícia Universidade Católica de
Minas Gerais – PUC MG
Rua Dom José Gaspar, 500, Belo
Horizonte (MG), Brasil, CEP: 30535-
901
E-mail: marinafcolla@gmail.com

Recebido em: Fevereiro 17, 2023
Aceito em: Julho 10, 2023

RESUMO

Objetivo: Identificar as definições fisiopatológicas adotadas pelos estudos que investigaram a “sinaptopatia coclear” (SC) e “perda auditiva oculta” (PAO). **Estratégia de pesquisa:** Utilizou-se a combinação de unitermos “Auditory Synaptopathy” or “Neuronal Synaptopathy” or “Hidden Hearing Loss” com “etiology” or “causality” or “diagnosis” nas bases de dados EMBASE, Pubmed (MEDLINE), CINAHL (EBSCO) e Web of Science. **Critérios de seleção:** Incluiu-se estudos que investigaram a SC ou PAO em humanos com procedimentos comportamentais e/ou eletrofisiológicos. **Análise dos dados:** Realizou-se a análise e extração de dados quanto a terminologia, definição e população estudada. **Resultados:** Foram incluídos 49 artigos. Destes, 61,2% utilizaram a terminologia SC, 34,7% ambos os termos e 4,1% utilizaram PAO. As condições mais estudadas foram exposição ao ruído e zumbido. **Conclusão:** A terminologia SC foi empregada na maioria dos estudos, com referência ao processo fisiopatológico de desaferenciação entre as fibras do nervo coclear e as células ciliadas internas

ABSTRACT

Purpose: To identify the pathophysiological definitions adopted by studies investigating “cochlear synaptopathy” (CS) and “hidden hearing loss” (HHL). **Research strategies:** The combination of keywords “Auditory Synaptopathy” or “Neuronal Synaptopathy” or “Hidden Hearing Loss” with “etiology” or “causality” or “diagnosis” was used in the databases EMBASE, Pubmed (MEDLINE), CINAHL (EBSCO), and Web of Science. **Selection criteria:** Studies that investigated CS or HHL in humans using behavioral and/or electrophysiological procedures were included. **Data analysis:** Data analysis and extraction were performed with regard to terminology, definitions, and population. **Results:** 49 articles were included. Of these, 61.2% used the CS terminology, 34.7% used both terms, and 4.1% used HHL. The most-studied conditions were exposure to noise and tinnitus. **Conclusion:** CS terminology was used in most studies, referring to the pathophysiological process of deafferentiation between the cochlear nerve fibers and inner hair cells.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MG - Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹ Departamento de Fonoaudiologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MG - Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Psicobiologia, Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – USP RP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Fonte de financiamento: nada a declarar.

Conflito de interesses: nada a declarar.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

A sinaptopatia coclear (SC) é caracterizada pela desaferenciação entre as fibras do nervo coclear e as células ciliadas internas (CCI) no gânglio espiral (GE). Os neurônios cocleares e suas vulneráveis conexões sinápticas são os principais alvos de alguns agentes patológicos, com acometimento predominante de fibras de baixa taxa espontânea e alto limiar⁽¹⁾. Este processo patológico é extra-axial e precede a mudança permanente do limiar auditivo, desta forma, a deterioração sináptica ocorre mesmo quando as CCI permanecem íntegras^(2,3).

Ao longo dos anos, diferentes nomenclaturas foram atribuídas ao perfil auditivo caracterizado pela presença de audição normal e déficits supraliminares⁽⁴⁾, isto porque, esta manifestação pode estar associada a diferentes doenças que acometem o sistema auditivo. Atualmente, as designações mais comuns atribuídas a desaferenciação supracitada são SC ou perda auditiva oculta (PAO).

As principais manifestações clínicas da SC são a dificuldade de compreensão de fala no ruído, zumbido e hiperacusia na presença de audição normal^(3,5-11). Entretanto, deve-se ressaltar que tais manifestações são comuns a variados processos patológicos auditivos e/ou otológicos e não apenas à SC.

Diferentes fatores são apontados como causa da SC, sendo a exposição ao ruído e o envelhecimento os principais deles^(1,3,4,8,12,13). A exposição a níveis de pressão sonora elevados pode gerar danos entre as sinapses das CCI e as terminações nervosas do nervo auditivo^(1,14), pois ocasiona liberação excessiva de glutamato no receptor pós-sináptico do nervo coclear, promovendo excitotoxicidade e inchaço nas fibras terminais do GE^(1,15), iniciando uma cascata degenerativa, marcada pela elevação temporária do limiar auditivo, considerada transitória⁽¹⁾.

Outro possível fator causal é o envelhecimento. A partir da análise do osso temporal em estudos *post-mortem*⁽¹⁶⁾ identifica-se a perda de fibras do nervo auditivo mesmo na ausência de morte das CCI, ou ainda, perda mais acentuada destas fibras quando já existe morte celular. As mudanças no limiar auditivo ocorrem apenas quando a perda neuronal excede cerca de 80% a 90%^(2,17). Embora este seja o procedimento “padrão ouro” para indicar a SC, a quantificação de sinapses cocleares em humanos vivos não é uma medida possível⁽¹⁶⁾.

Diferentes procedimentos não invasivos de avaliação do sistema auditivo são utilizados para compreender como a SC se manifesta em humanos⁽¹⁸⁾. Até o presente momento, assume-se a diminuição da amplitude da onda I do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) como um dos principais achados que poderia indicar a presença de SC em indivíduos com audição normal e queixa de compreensão de fala no ruído^(4,7,12,18-20). Entretanto, outras medidas também são amplamente investigadas, como o potencial *Frequency Following Response*, o reflexo acústico do músculo da orelha média, a eletrococleografia e alguns testes comportamentais psicoacústicos⁽²¹⁻²⁴⁾.

Ainda que a literatura especializada tenha avançado nos estudos sobre a SC, é necessário ter cautela ao indicar a possibilidade de sua presença, pois se trata de uma lesão em um mecanismo auditivo muito específico e a sua principal manifestação,

também está presente em outros transtornos, o que inclui o já bem estabelecido transtorno do processamento auditivo central.

Atualmente, a ruptura sináptica entre a fita das CCI e os neurônios auditivos primários é denominada de SC e PAO ou até mesmo de “neuropatia auditiva”. Alguns autores apontam o termo PAO, cunhado por Schaette e McAlpine⁽³⁾, como genérico para se referir a diferentes disfunções auditivas com presença de limiares auditivos dentro da normalidade. A falta de consenso quanto ao termo mais adequado pode dificultar o processo de diagnóstico desta patologia que ainda não está bem definida, tornando-se uma problemática. Uma das formas de contribuir para o consenso clínico e reduzir a confusão entre questões idiopáticas, é identificar qual a terminologia adotada na literatura especializada para o que se pretende investigar.

OBJETIVO

Identificar as definições fisiopatológicas adotadas pelos estudos que investigaram a SC e a PAO.

Estratégia de pesquisa

O presente estudo baseou-se no delineamento de revisão de escopo a partir das recomendações da *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis for Scoping Reviews*⁽²⁵⁾ e do *PRISMA for Scoping Reviews*⁽²⁶⁾.

A pergunta de pesquisa foi elaborada utilizando-se a sigla PCC: POPULAÇÃO - estudos que se propuseram a investigar a SC e/ou a PAO; Conceito – a definição fisiopatológica atribuída ao termo utilizado; Contexto – estudos com humanos, hígidos ou com alguma condição ou exposição considerada patológica, com testes eletrofisiológicos e/ou comportamentais. Formulou-se a pergunta: Quais definições fisiopatológicas adotadas pelos estudos que propuseram a investigação da SC e/ou da PAO em humanos?

O período de busca nas bases de dados correspondeu aos meses de janeiro e fevereiro de 2022, sendo a data da última busca o dia 30 de fevereiro. Os unitermos selecionados foram extraídos do vocabulário de indexação da PubMed, *Medical Subject Headings* (MeSH Terms) e na biblioteca de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), no idioma inglês. Os descritores foram combinados da seguinte forma: “*Auditory Synaptopathy*” or “*Neuronal Synaptopathy*” or “*Hidden Hearing Loss*” com “*etiology*” or “*causality*” or “*diagnosis*” (Apêndice 1). As bases de dados pesquisadas foram a EMBASE, Pubmed (MEDLINE), CINAHL (EBSCO) e Web of Science. Estipulou-se como filtro o período de 01 de janeiro de 2010 até 30 de fevereiro de 2022 devido ao termo “*Hidden Hearing Loss*” ter sido cunhado apenas em 2011 por Schaette e McAlpine⁽³⁾. Ainda, selecionou-se estudos em humanos e o tipo do estudo (estudos observacionais – caso-controle, coortes, transversais – e ensaio clínico randomizado ou não controlado), sem restrições de idioma.

Critérios de seleção

A seleção dos estudos foi realizada de forma cega e independente, por dois revisores. Os artigos foram triados a partir de seu título e resumo, sendo selecionados para leitura

na íntegra aqueles que objetivaram investigar a SC ou PAO em humanos por meio de procedimentos de avaliação do sistema auditivo, comportamentais e/ou eletrofisiológicos.

Análise dos dados

A análise dos artigos foi conduzida de forma independente por dois autores. As informações coletadas foram divididas em diferentes tópicos, a fim de possibilitar a compreensão dos dados coletados: a) autor e ano da publicação; b) tipo de estudo; c) população alvo; d) terminologia adotada; e) definição fisiopatológica.

Os dados estão apresentados de forma descritiva e a análise realizada no formato descritivo.

RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados foram identificados inicialmente 518 artigos como apresentados na Figura 1, dos quais 116 foram excluídos por duplicidade. Foram triados pelo título e resumo 402 artigos e selecionados para leitura na íntegra 52. Durante a segunda fase de seleção, três artigos foram excluídos por incluírem apenas a população *post-mortem*, com isto, foram selecionados para análise 49 artigos.

Características dos estudos

A Tabela 1 apresenta as características dos estudos incluídos, em ordem cronológica de publicação.

Quanto ao tipo ou desenho de estudo, verificou-se que 31 (63,2/100%) eram do tipo caso-controle e 36,7% (18/49) eram observacionais transversais.

Terminologia utilizada e sua aplicação

Dos 49 artigos selecionados, 61,2% (30/49) utilizaram a terminologia SC para designar o fenômeno que estava pesquisando, 4,1% (02/49) utilizaram apenas o termo PAO e 34,7% (17/49) utilizaram os dois termos.

Dos artigos que adotaram a terminologia SC (estudos 3, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 29, 31, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 47, 48 e 49), as definições mais utilizadas foram as de Kujawa e Liberman⁽¹⁾, Makary et al.⁽⁵⁸⁾, Sergeyenko et al.⁽⁵⁹⁾ e Liberman e Kujawa⁽⁶⁰⁾. Segundo as definições adotadas nestes artigos, a SC seria a perda de sinapses entre as CCI e as fibras do nervo auditivo, que produz lesões em fibras de baixa taxa de descarga espontânea e alto limiar, na ausência de alteração permanente do limiar auditivo⁽¹⁾. Foi também citada a definição de redução na inervação eferente coclear e a perda de sinapses aferentes entre o nervo coclear e as células sensoriais^(59,60). Estes autores concordam que a SC tem sido evidenciada em estudos com animais, roedores e primatas, principalmente como consequência da exposição a níveis elevados de intensidade sonora^(1,27-29). Devido o comprometimento das sinapses com as fibras eferentes, ocorre comprometimento da codificação do estímulo acústico, uma vez que este inicia o *input* auditivo no Sistema Auditivo Nervoso Central. Com isto, pode-se

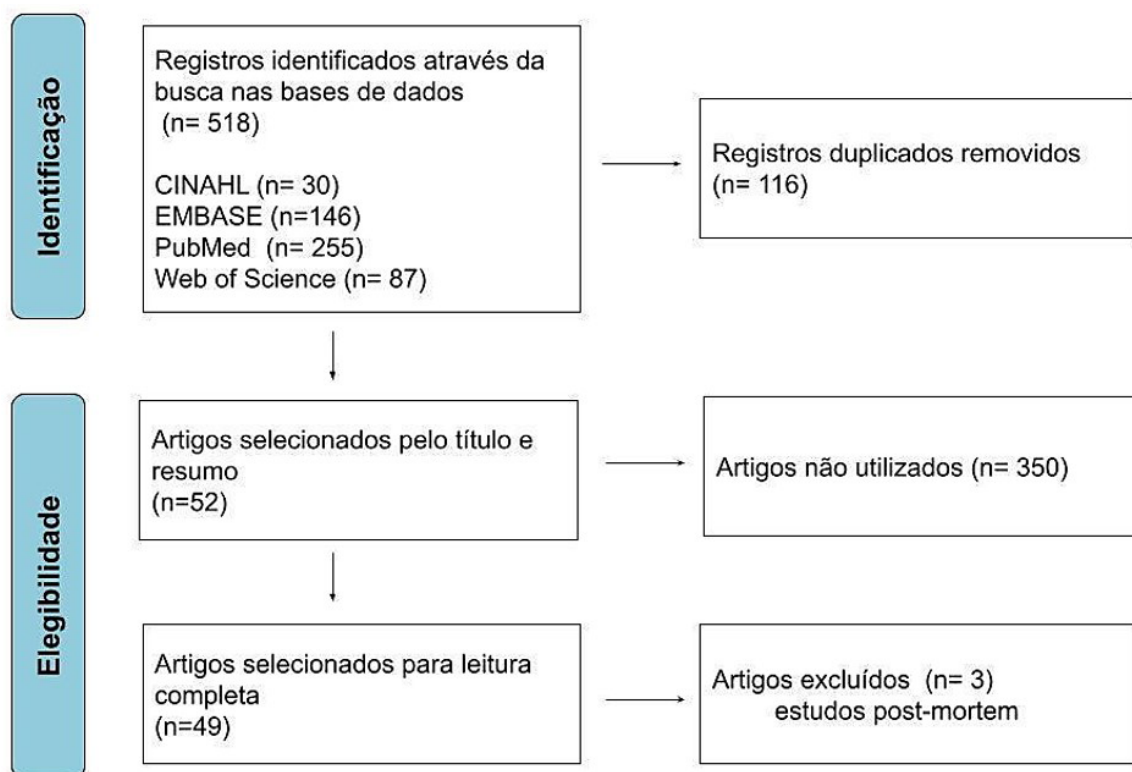


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção

Tabela 1. Caracterização dos artigos incluídos na revisão

	Autor (Ano)	Tipo do estudo	Terminologia adotada		Definição
				população estudada	
1	Schaette et al. ⁽³⁾ -2011	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • PAO • Zumbido 		“Desaferenciação após dano por ruído, afetando predominantemente as fibras do NA de alto limiar, enquanto um número suficiente de fibras de baixo limiar permanece responsivo ao som.”
2	Mehraei et al. ⁽²⁷⁾ -2016	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Hígidos 		“Perda das sinapses e de terminais do nervo coclear que inervam as CCI.”
3	Bramhall et al. ⁽¹⁹⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Perda parcial das sinapses das CCI das fibras nervosas auditivas.”
4	Prendergast et al. ⁽²⁸⁾ -2017	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“A SC promovida pela exposição ao ruído (muitas vezes referida como “PAO”) foi demonstrada em um camundongo por Kujawa e Liberman (2009).”
5	Grin et al. ⁽²⁹⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“Lesão sinaptopática que acomete as FMTE, que têm limiares de resposta mais altos e são responsáveis por codificar sons de maior intensidade.”
6	Paul et al. ⁽²¹⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Zumbido 		“Danos nas fibras do NA que não alteram os limiares auditivos.”
7	Wojtczak et al. ⁽³⁰⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido 		“Perda difusa e permanente entre as conexões sinápticas das CCI e do NA após a exposição ao ruído de forte intensidade, sem alterações permanentes mensuráveis na função coclear ou sensibilidade auditiva.”
8	Shim et al. ⁽³¹⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>causa/sintoma</i> • Zumbido 		“A “PAO” caracteriza-se como um dano ao SA que não é suficiente para produzir uma mudança de limiar, o SA se recupera parcialmente a medida em que os limiares são restaurados, apesar do dano físico residual. A perda seletiva de fibras do NA de alto limiar ou SC pode ocorrer sem alteração do limiar auditivo devido às fibras de baixo limiar intactas.”
9	Paul et al. ⁽²²⁾ -2017	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Dano das sinapses cocleares necessárias para as habilidades supraliminares, mesmo quando as estruturas cocleares necessárias para a detecção auditiva permanecem inalteradas.”
10	Grose et al. ⁽⁴⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Déficits supraliminares na presença limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade. Em que existe a ruptura sináptica entre as CCI e os neurônios auditivos primários.”
11	Guest et al. ⁽⁵⁾ -2017	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido 		“Perda preferencial de fibras do NA com baixa taxa de disparo espontâneo e alto limiar.”
12	Prendergast et al. ⁽³²⁾ -2017	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Perda das sinapses entre as CCI e as fibras do NA.”
13	Valderrama et al. ⁽³³⁾ -2018	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“Teoria conhecida como “PAO”, em que a SC em humanos é a hipótese para explicar déficits de inteligibilidade de fala na presença de audiograma normal.”
14	Guest et al. ⁽³⁴⁾ -2018	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Dificuldade de compreensão de fala 		“Perda de sinapses entre as CCI e as fibras do NA, que pode ocorrer sem perda de células ou elevação permanente do limiar.”
15	Bramhall et al. ⁽⁶⁾ -2018	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Dano seletivo das sinapses do nervo auditivo aferente nas CCI, com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade.”
16	Guest et al. ⁽³⁵⁾ -2019	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido 		“Perda de sinapses entre as CCI e as fibras do NA.”
17	Ridley et al. ⁽³⁶⁾ -2019	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>causa/sintoma</i> • PASN 		“Dano nas FBTE e FMTE do NA, que estão envolvidos no processamento de sons de intensidade moderada a forte e são mais resistentes ao mascaramento por ruído de fundo. Uma possível causa para a PAO é a SC.”
18	Grose et al. ⁽¹²⁾ -2019	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Envelhecimento 		“Dano permanente nas sinapses entre as CCI e as fibras do NA, insuficiente para resultar em uma elevação permanente dos limiares auditivos.”
19	Bhatt and Wang ⁽³⁷⁾ -2019	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Danos irreversíveis nas conexões sinápticas entre as CCI e NA. Esta SC induzida por ruído não pode ser detectada avaliando-se limiares auditivos porque a exposição ao ruído nem sempre causa perda de CCI ou CCE.”

Legenda: SC = Sinaptopatia Coclear; PAO = Perda Auditiva Oculta; PAC = Processamento Auditivo Central; PASN = Perda Auditiva Sensori neural; NA = Nervo Auditivo; CCI = Célula Ciliada Interna; FMTE = Fibras de Média Taxa Espontânea; FBTE = Fibras de Baixa Taxa Espontânea; SA = Sistema Auditivo; CCE = Célula Ciliada Externa.

Tabela 1. Continuação...

Número	Autor (Ano)	Tipo do estudo	Terminologia adotada		Definição
			população estudada		
20	Johannesen et al. ⁽³⁸⁾ -2019	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Hígidos 		“Estudos em animais mostraram que o número de fibras do NA diminui com o aumento da idade de cócleas saudáveis. Alguns autores especulam que a SC e/ou a desaferenciação podem ser responsáveis por dificuldades na compreensão de fala em idosos.”
21	Risato-Lago et al. ⁽³⁹⁾ -2019	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • PAO • Anemia Falciforme 		“Condição na qual o dano do SA não produz mudança de limiar ou há recuperação parcial a medida em que os limites são restaurados aos níveis originais, apesar do dano físico residual.”
22	Guest et al. ⁽¹⁸⁾ -2019	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Hígidos 		“Perda de sinapses entre as CCI da cóclea e fibras do NA, sem perda generalizada de células ciliadas.”
23	Prendergast et al. ⁽⁴⁰⁾ -2019	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 		“Kujawa e Liberman (2009) ⁽¹⁾ descreveram o fenômeno hoje conhecido como SC (...) perda de sinapses com limiares absolutos inalterados, mas associada à redução da Onda I.”
24	Megha et al. ⁽⁴¹⁾ -2019	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“Mudança temporária do limiar, com dano nas conexões entre as fibras do NA e as CCI da cóclea, causando SC. Esse tipo de dano à sinapse, que não causa elevação permanente do limiar, é denominado PAO.”
25	Keshishzadeh et al. ⁽⁴²⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Dificuldade de compreensão de fala 		“Perda irreversível de sinapses do NA e degeneração de neurônios cocleares, sem lesão das células ciliadas sensoriais cocleares.”
26	Mepani et al. ⁽⁴³⁾ -2020	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Hígidos 		“É “oculta” porque a degeneração neural não eleva os limiares comportamentais e eletrofisiológicos até se tornar extrema.”
27	Couth et al. ⁽⁴⁴⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“Perda de sinapses entre as CCI e os neurônios do gânglio espiral.”
28	Parker et al. ⁽¹⁰⁾ -2020	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>causa/sintoma</i> • Hígidos 		“Perda da conexão sináptica entre as CCI e as fibras do NA, prejudicando a capacidade de compreensão em situações adversas de escuta.”
29	Grant et al. ⁽⁹⁾ -2020	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Hígidos 		“Dano das sinapses entre fibras nervosas cocleares e as CCI, mesmo quando as células ciliadas e os limiares se recuperam.”
30	Kara et al. ⁽⁴⁵⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Zumbido 		“Perda das sinapses das CCI sem qualquer evidência de aumento dos limiares auditivos.”
31	Bramhall et al. ⁽⁶⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido e exposição ao ruído 		“Perda das conexões sinápticas entre as CCI e seus alvos de fibras nervosas auditivas aferentes.”
32	Shehorn et al. ⁽⁴⁶⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Dificuldade de compreensão de fala 		“Perda de conexões entre as CCI e as fibras nervosas auditivas, na ausência de mudança permanente do limiar.”
33	Okada et al. ⁽⁴⁷⁾ -2020	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • PAC 		“Redução na inervação eferente coclear e uma perda de sinapses aferentes entre o NA e as células sensoriais.”
34	Washnik et al. ⁽⁴⁸⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“Danos irreversíveis às conexões sinápticas entre as CCI da cóclea e as fibras do NA. Esse tipo de perda auditiva periférica pode levar à percepção prejudicada da fala e tem sido chamada de “PAO” .”
35	Carcagno & Plack ⁽⁴⁹⁾ -2020	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Envelhecimento 		“Perda permanente de sinapses entre as CCI e as fibras do NA.”
36	Marmel et al. ⁽⁵⁰⁾ -2020	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Zumbido 		“Patologia auditiva subclínica que poderia explicar algumas dificuldades auditivas observadas apesar dos limiares audiométricos (quase) normais.”
37	Carcagno & Plack ⁽⁵¹⁾ -2021	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Envelhecimento 		“Perda permanente de sinapses entre as CCI e as fibras do NA.”
38	Shim et al. ⁽⁵²⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido unilateral 		“A perda seletiva de fibras de alto limiar e/ou sinaptopatia de alto limiar.”
39	Bal et al. ⁽¹¹⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 		“Dano às fibras do nervo coclear, especialmente nas FBTE, com interrupção da comunicação sináptica entre as CCI sensoriais e subconjuntos de fibras do nervo coclear.”
40	Suresh et al. ⁽²⁰⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>causa/sintoma</i> • Exposição ao ruído 		“Redução do número de fitas sinápticas entre as CCI e as fibras do NA sem afetar os limiares audiométricos.”

Legenda: SC = Sinaptopatia Coclear; PAO = Perda Auditiva Oculta; PAC = Processamento Auditivo Central; PASN = Perda Auditiva Sensorioneural; NA = Nervos Auditivos; CCI = Célula Ciliada Interna; FMTE = Fibras de Média Taxa Espontânea; FBTE = Fibras de Baixa Taxa Espontânea; SA = Sistema Auditivo; CCE = Célula Ciliada Externa.

Tabela 1. Continuação...

Autor (Ano)	Tipo do estudo	Terminologia adotada		Definição
		população estudada		
41	Nam et al. ⁽⁵³⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído 	“Quando as sinapses são danificadas, as fibras nervosas posteriormente se degeneram.”
42	Megha et al. ⁽¹³⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC e PAO - <i>sinônimos</i> • Exposição ao ruído e envelhecimento 	“Perda de sinapses e terminais nervosos cocleares que inervam as CCI.”
43	Wang et al. ⁽⁷⁾ -2021	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 	“Disfunção permanente nas junções entre as CCI e as fibras do NA causada por trauma de baixo grau na orelha interna, tipicamente associado à exposição ao ruído, insuficiente para elevação permanente dos limiares.”
44	Vasilkov et al. ⁽⁵⁴⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Envelhecimento 	“Degeneração dos terminais sinápticos das células ganglionares espirais, que precede o dano das CCI no processo de envelhecimento.”
45	Bramhall et al. ⁽²³⁾ -2021	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 	“Perda da conexão entre as CCI e seus aferentes alvos de fibra do NA.”
46	Chen et al. ⁽⁵⁵⁾ -2021	Observacional transversal	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Envelhecimento 	“Afeta a conexão entre as CCI, com disfunção nas FBTE, reduzindo a capacidade de percepção da fala em um ambiente ruidoso.”
47	Edvall et al. ⁽⁵⁶⁾ -2022	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido 	“Perda da conexão sináptica entre as CCI e as fibras aferentes do NA.”
48	Turner et al. ⁽⁵⁷⁾ -2022	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Zumbido 	“Alteração sináptica entre as CCI e as fibras nervosas auditivas.”
49	Bramhall et al. ⁽²⁴⁾ -2022	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> • SC • Exposição ao ruído 	“Perda das sinapses entre as CCI e as fibras do nervo auditivo aferente.”

Legenda: SC = Sinaptopatia Coclear; PAO = Perda Auditiva Oculata; PAC = Processamento Auditivo Central; PASN = Perda Auditiva Sensorioneural; NA = Nervo Auditivo; CCI = Célula Ciliada Interna; FMTE = Fibras de Média Taxa Espontânea; FBTE = Fibras de Baixa Taxa Espontânea; SA = Sistema Auditivo; CCE = Célula Ciliada Externa.

inferir que os estudos que utilizaram a terminologia SC de fato objetivaram estudar um fenômeno que se restringe a um local específico de lesão ou mecanismos auditivos. Além disso, não há divergências entre os autores em relação à definição desta^(1,58-60).

O termo PAO isolado foi utilizado pela minoria dos estudos (estudo 1 e 21). Dentre os dois artigos que o adotaram para designar seu objetivo de estudo, um deles o descreveu como uma condição na qual há alteração no sistema auditivo sem que haja mudança no limiar auditivo (estudo 21). Desta forma, os autores consideram a PAO como um sinal de uma doença auditiva e não como a causa em si. No outro artigo (estudo 1) a PAO foi descrita como a desaferenciação entre as fibras do nervo coclear e o GE, em que os limiares auditivos permanecem dentro da normalidade e existe função prejudicada de fibras eferentes que se projetam do tronco encefálico para a cóclea.

Os termos SC e PAO foram adotados em conjunto nos estudos 2,4, 5, 6, 8, 13, 17, 24, 27, 28, 30, 34, 36, 39, 40, 41 e 42. Dos 17 artigos, 76,5% (13/17) assumem a PAO como sinônimo de SC (estudos 2,4, 5, 6, 13, 24, 27, 30, 34, 36, 39, 41 e 42), utilizando as definições de Schaette e colaboradores⁽³⁾, Kuwaja e Liberman⁽¹⁾. Enquanto, 23,5% (04/17) os diferenciam quanto ao fenômeno patológico e o sinal deste (estudos 8, 17, 28 e 40). Em outras palavras, estes autores assumem que uma possível causa para a PAO é a SC.

O termo PAO é utilizado como designação genérica para ao menos 14 doenças que acometem o sistema auditivo e promovem queixa de compreensão de fala no ruído na ausência de perda auditiva periférica. Este termo é amplamente aceito

para diferentes descrições fisiopatológicas, desde que não haja alterações no limiar auditivo. Por este motivo, é necessária cautela ao associá-lo como sinônimo da SC, que é caracterizada de forma muito específica, principalmente ao que diz respeito ao seu processo fisiopatológico.

Ainda é necessário acrescentar, que durante a busca dos artigos, em dois dos selecionados, observou-se o uso do termo “transtorno do espectro da neuropatia auditiva” fazendo menção a desaferenciação coclear. A neuropatia auditiva é uma condição bem estabelecida, em que há comprometimento do VIII par craniano, devido a alteração de sincronia neural durante a transmissão sináptica. O local de comprometimento do nervo auditivo é variável e pode haver perda auditiva periférica de diferentes graus, unilateral ou bilateral, simétrica ou não. Desta forma, a neuropatia auditiva é uma condição diferente da SC⁽⁶¹⁾.

População estudada

Os estudos selecionados investigaram diferentes populações e/ou condições. A população exposta a níveis elevados de pressão sonora foi objetivo de pesquisa de 44,8% (22/49) dos estudos, seguida da população com zumbido uni ou bilateral em 24,4% (12/49), 12,2% (06/49) nas condições envelhecimento e 10,2% (05/49) de saúde “hígida”. Perda auditiva condutiva, perda auditiva sensorioneural e Anemia Falciforme representaram 2,0% (01/49) dos estudos. Cabe ressaltar que três artigos estudaram mais de uma condição, dois deles abordaram a exposição a níveis elevados de pressão sonora e zumbido e um artigo as condições de exposição a níveis elevados de pressão sonora e envelhecimento.

A maioria das condições abordadas pelos estudos são apontadas como de risco para a presença da SC (exposição ao ruído, envelhecimento, zumbido). A condição de exposição a níveis elevados de pressão sonora foi a mais estudada (estudos 3, 4, 5, 6, 10, 12, 13, 15, 16, 19, 23, 24, 27, 31, 34, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 49), possivelmente por apresentar mecanismos de dano fisiológico conhecidos e relativamente passíveis de controle no que diz respeito ao estudo da SC. E ainda, por ser o fator etiológico mais fundamentado desta patologia. A segunda condição mais investigada foi o zumbido (estudos 1, 7, 8, 9, 11, 13, 30, 31, 36, 38, 47, 48), que também é apontado como um sintoma da SC. Entretanto, algumas considerações quanto a esta condição são necessárias, por se tratar de um sintoma heterogêneo em etiologia, localização, características acústicas, comorbidades associadas, entre outros⁽⁶²⁾. O zumbido frequentemente é associado a perda auditiva, trauma acústico, exposição a níveis elevados de pressão sonora, uso de ototóxicos, alterações cardiovasculares, alteração temporomandibular ou a ausência de causas aparentes⁽³¹⁾. Desta forma, para inferir que o zumbido se deve a SC, outros possíveis fatores devem ser excluídos. Os estudos sobre zumbido incluídos nesta revisão, não referiram excluir ou documentar a presença destas outras condições em sua amostra, com exceção da perda auditiva. O mesmo ocorre para as condições de envelhecimento (estudos 18, 35, 37, 42, 44, 46), de saúde “hígida” (estudos 2, 20, 22, 26, 28, 29) e de queixa de compreensão de fala (14, 25, 32). Para afirmar a presença de SC nestas populações, seria necessária a exclusão das alterações do sistema auditivo nervoso central, pois as mesmas também promovem alterações em habilidades supralimbiares⁽⁶³⁾.

As condições de perda auditiva condutiva (estudo 33), perda auditiva sensorioneural (estudo 17) e de Anemia Falciforme (estudo 21), também foram encontradas na busca do presente estudo. O estudo que investigou indivíduos com perda auditiva condutiva utilizou o termo SC. Entretanto, o estudo apenas indicou que a perda auditiva condutiva crônica em adultos pode ser um risco para o desenvolvimento da sinaptopatia coclear. O estudo sobre perda auditiva sensorioneural utilizou os termos SC e PAO como sinônimos e aplicáveis à condição estudada. Entretanto na SC não há alteração de limiar auditivo⁽¹⁾, desta forma, a designação do se investigava pode ter sido equivocada. Por fim, o estudo de indivíduos com Anemia Falciforme utilizou o termo PAO apenas de forma genérica para indicar alterações no sistema auditivo que não promovem alteração no audiograma.

CONCLUSÃO

A terminologia SC foi a mais empregada pelos estudos incluídos, sendo que todos eles faziam referência ao processo fisiopatológico de desafereciação entre as fibras do nervo coclear e as CCI. A maioria dos estudos que adotou ambos os termos, os utilizou como sinônimo, enquanto os outros estudos descreveram a PAO como sendo uma possível consequência da SC. A menor parte dos estudos utilizou apenas o termo PAO, considerando como um sinal de uma alteração auditiva.

REFERÊNCIAS

1. Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *J Neurosci*. 2009;29(45):14077-85. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>. PMID:19906956.
2. Woellner RC, Schuknecht HF. Hearing loss from lesions of the cochlear nerve: an experimental and clinical study. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1955;59(2):147-9. PMID:14373749.
3. Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci*. 2011;31(38):13452-7. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>. PMID:21940438.
4. Grose JH, Buss E, Hall JW 3rd. Loud music exposure and cochlear synaptopathy in young adults: isolated auditory brainstem response effects but no perceptual consequences. *Trends Hear*. 2017;21. <http://dx.doi.org/10.1177/2331216517737417>. PMID:29105620.
5. Guest H, Munro KJ, Prendergast G, Howe S, Plack CJ. Tinnitus with a normal audiogram: relation to noise exposure but no evidence for cochlear synaptopathy. *Hear Res*. 2017;344:265-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.002>. PMID:27964937.
6. Bramhall NF, Konrad-Martin D, McMillan GP. Tinnitus and auditory perception after a history of noise exposure: relationship to auditory brainstem response measures. *Ear Hear*. 2018;39(5):881-94. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000000544>. PMID:29337762.
7. Wang Q, Yang L, Qian M, Hong Y, Wang X, Huang Z, et al. Acute recreational noise-induced cochlear synaptic dysfunction in humans with normal hearing: a prospective cohort study. *Front Neurosci*. 2021;15:659011. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.659011>. PMID:33897366.
8. Bramhall NF, Niemczak CE, Kampel SD, Billings CJ, McMillan GP. Evoked potentials reveal noise exposure-related central auditory changes despite normal audiograms. *Am J Audiol*. 2020;29(2):152-64. http://dx.doi.org/10.1044/2019_AJA-19-00060. PMID:32182128.
9. Grant KJ, Mepani AM, Wu P, Hancock KE, de Gruttola V, Liberman MC, et al. Electrophysiological markers of cochlear function correlate with hearing-in-noise performance among audiometrically normal subjects. *J Neurophysiol*. 2020;124(2):418-31. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00016.2020>. PMID:32639924.
10. Parker MA. Identifying three otopathologies in humans. *Hear Res*. 2020;398:108079. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.108079>. PMID:33011456.
11. Bal N, Derinsu U. The possibility of cochlear synaptopathy in young people using a personal listening device. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48(6):1092-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2021.03.015>. PMID:33824035.
12. Grose JH, Buss E, Elmore H. Age-related changes in the auditory brainstem response and suprathreshold processing of temporal and spectral modulation. *Trends Hear*. 2019;23:2331216519839615. <http://dx.doi.org/10.1177/2331216519839615>. PMID:30977442.
13. Megha KN, Kappadi S, Kaverappa GM, Konadath S. Effects of aging versus noise exposure on auditory system in individuals with normal audiometric thresholds. *J Int Adv Otol*. 2021;17(4):335-42. <http://dx.doi.org/10.5152/iao.2021.8789>. PMID:34309555.
14. Valero MD, Burton JA, Hauser SN, Hackett TA, Ramachandran R, Liberman MC. Noise-induced cochlear synaptopathy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Hear Res*. 2017;353:213-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2017.07.003>. PMID:28712672.
15. Reijntjes DOJ, Pyott SJ. The afferent signaling complex: regulation of type I spiral ganglion neuron responses in the auditory periphery. *Hear Res*. 2016;336:1-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.03.011>. PMID:27018296.
16. Wu PZ, Liberman LD, Bennett K, de Gruttola V, O’Malley JT, Liberman MC. Primary neural degeneration in the human cochlea: evidence for hidden hearing loss in the aging ear. *Neuroscience*. 2019;407:8-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.053>. PMID:30099118.

17. Lobarinas E, Salvi R, Ding D. Insensitivity of the audiogram to carboplatin induced inner hair cell loss in chinchillas. *Hear Res.* 2013;302:113-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2013.03.012>. PMID:23566980.
18. Guest H, Munro KJ, Prendergast G, Plack CJ. Reliability and interrelations of seven proxy measures of cochlear synaptopathy. *Hear Res.* 2019;375:34-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.018>. PMID:30765219.
19. Bramhall NF, Konrad-Martin D, McMillan GP, Griest SE. Auditory brainstem response altered in humans with noise exposure despite normal outer hair cell function. *Ear Hear.* 2017;38(1):e1-12. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000000370>. PMID:27992391.
20. Suresh CH, Krishnan A. Search for electrophysiological indices of hidden hearing loss in humans: click auditory brainstem response across sound levels and in background noise. *Ear Hear.* 2021;42(1):53-67. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000000905>. PMID:32675590.
21. Paul BT, Bruce IC, Roberts LE. Evidence that hidden hearing loss underlies amplitude modulation encoding deficits in individuals with and without tinnitus. *Hear Res.* 2017;344:170-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.11.010>. PMID:27888040.
22. Paul BT, Waheed S, Bruce IC, Roberts LE. Subcortical amplitude modulation encoding deficits suggest evidence of cochlear synaptopathy in normal-hearing 18-19 year olds with higher lifetime noise exposure. *J Acoust Soc Am.* 2017;142(5):EL434-40. <http://dx.doi.org/10.1121/1.5009603>. PMID:29195459.
23. Bramhall NF, McMillan GP, Kampel SD. Envelope following response measurements in young veterans are consistent with noise-induced cochlear synaptopathy. *Hear Res.* 2021;408:108310. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2021.108310>. PMID:34293505.
24. Bramhall NF, Reavis KM, Feeney MP, Kampel SD. The impacts of noise exposure on the middle ear muscle reflex in a veteran population. *Am J Audiol.* 2022;31(1):126-42. http://dx.doi.org/10.1044/2021_AJA-21-00133. PMID:35050699.
25. Aromataris E, Munn Z. JBI manual for evidence synthesis [Internet]. Adelaide: JBI; 2020 [citado em 2016 Dez 16]. JBI systematic reviews; p. 406-451. Disponível em: https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4685874/Downloadable+PDF+-+current+version?attachment=/rest/api/content/4685874/child/attachment/att4691824/download&type=application/pdf&filename=JBIMES_2021April.pdf.
26. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. <http://dx.doi.org/10.7326/M18-0850>. PMID:30178033.
27. Mehraei G, Hickox AE, Bharadwaj HM, Goldberg H, Verhulst S, Liberman MC, et al. Auditory brainstem response latency in noise as a marker of cochlear synaptopathy. *J Neurosci.* 2016;36(13):3755-64. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4460-15.2016>. PMID:27030760.
28. Prendergast G, Millman RE, Guest H, Munro KJ, Kluk K, Dewey RS, et al. Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms II: behavioral measures. *Hear Res.* 2017;356:74-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2017.10.007>. PMID:29126651.
29. Grinn SK, Wiseman KB, Baker JA, Le Prell CG. Hidden hearing loss? No effect of common recreational noise exposure on cochlear nerve response amplitude in humans. *Front Neurosci.* 2017;11:465. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2017.00465>. PMID:28919848.
30. Wojtczak M, Beim JA, Oxenham AJ. Weak middle-ear-muscle reflex in humans with noise-induced tinnitus and normal hearing may reflect cochlear synaptopathy. *eNeuro.* 2017;4(6):ENEURO.0363-17.2017. <http://dx.doi.org/10.1523/ENEURO.0363-17.2017>. PMID:29181442.
31. Shim HJ, An YH, Kim DH, Yoon JE, Yoon JH. Comparisons of auditory brainstem response and sound level tolerance in tinnitus ears and non-tinnitus ears in unilateral tinnitus patients with normal audiograms. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189157. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189157>. PMID:29253030.
32. Prendergast G, Guest H, Munro KJ, Kluk K, Léger A, Hall DA, et al. Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: electrophysiology. *Hear Res.* 2017;344:68-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.028>. PMID:27816499.
33. Valderrama JT, Beach EF, Yeend I, Sharma M, Van Dun B, Dillon H. Effects of lifetime noise exposure on the middle-age human auditory brainstem response, tinnitus and speech-in-noise intelligibility. *Hear Res.* 2018;365:36-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.003>. PMID:29913342.
34. Guest H, Munro KJ, Prendergast G, Millman RE, Plack CJ. Impaired speech perception in noise with a normal audiogram: no evidence for cochlear synaptopathy and no relation to lifetime noise exposure. *Hear Res.* 2018;364:142-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.008>. PMID:29680183.
35. Guest H, Munro KJ, Plack CJ. Acoustic middle-ear-muscle-reflex thresholds in humans with normal audiograms: no relations to tinnitus, speech perception in noise, or noise exposure. *Neuroscience.* 2019;407:75-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.019>. PMID:30579832.
36. Ridley CL, Kopun JG, Neely ST, Gorga MP, Rasetshwane DM. Using thresholds in noise to identify hidden hearing loss in humans. *Ear Hear.* 2018;39(5):829-44. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000000543>. PMID:29337760.
37. Bhatt IS, Wang J. Evaluation of dichotic listening performance in normal-hearing, noise-exposed young females. *Hear Res.* 2019;380:10-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2019.05.008>. PMID:31167151.
38. Johannesen PT, Buzo BC, Lopez-Poveda EA. Evidence for age-related cochlear synaptopathy in humans unconnected to speech-in-noise intelligibility deficits. *Hear Res.* 2019;374:35-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.017>. PMID:30710791.
39. Rissatto-Lago MR, Cruz Fernandes L, Lyra IM, Terse-Ramos R, Teixeira R, Salles C, et al. Hidden hearing loss in children and adolescents with sickle cell anemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;116:186-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.10.042>. PMID:30554696.
40. Prendergast G, Couth S, Millman RE, Guest H, Kluk K, Munro KJ, et al. Effects of age and noise exposure on proxy measures of cochlear synaptopathy. *Trends Hear.* 2019;23. <http://dx.doi.org/10.1177/2331216519877301>. PMID:31558119.
41. Megha KN, Divyashree KN, Lakshmi A, Adithya S, Keerthana KP, Pushpalatha ZV, et al. Narrow-band chirp and tone burst auditory brainstem response as an early indicator of synaptopathy in industrial workers exposed to occupational noise. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8(3):179-86. <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2019.01073>. PMID:31523595.
42. Keshishzadeh S, Garrett M, Vasilkov V, Verhulst S. The derived-band envelope following response and its sensitivity to sensorineural hearing deficits. *Hear Res.* 2020;392:107979. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.107979>. PMID:32447097.
43. Mepani AM, Kirk SA, Hancock KE, Bennett K, de Gruttola V, Liberman MC, et al. Middle ear muscle reflex and word recognition in "normal-hearing" adults: evidence for cochlear synaptopathy? *Ear Hear.* 2020;41(1):25-38. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000000804>. PMID:31584501.
44. Couth S, Prendergast G, Guest H, Munro KJ, Moore DR, Plack CJ, et al. Investigating the effects of noise exposure on self-report, behavioral and electrophysiological indices of hearing damage in musicians with normal audiometric thresholds. *Hear Res.* 2020;395:108021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.108021>. PMID:32631495.
45. Kara E, Aydın K, Akbulut AA, Karakol SN, Durmaz S, Yener HM, et al. Assessment of hidden hearing loss in normal hearing individuals with and without tinnitus. *J Int Adv Otol.* 2020;16(1):87-92. <http://dx.doi.org/10.5152/iao.2020.7062>. PMID:32209515.
46. Shehorn J, Strelcyk O, Zahorik P. Associations between speech recognition at high levels, the middle ear muscle reflex and noise exposure in individuals with normal audiograms. *Hear Res.* 2020;392:107982. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.107982>. PMID:32454368.
47. Okada M, Welling DB, Liberman MC, Maison SF. Chronic conductive hearing loss is associated with speech intelligibility deficits in patients with normal bone conduction thresholds. *Ear Hear.* 2020;41(3):500-7. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000000787>. PMID:31490800.
48. Washnik NJ, Bhatt IS, Phillips SL, Tucker D, Richter S. Evaluation of cochlear activity in normal-hearing musicians. *Hear Res.* 2020;395:108027. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.108027>. PMID:32659614.

49. Carcagno S, Plack CJ. Effects of age on electrophysiological measures of cochlear synaptopathy in humans. *Hear Res.* 2020;396:108068. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.108068>. PMID:32979760.
50. Marmel F, Cortese D, Kluk K. The ongoing search for cochlear synaptopathy in humans: masked thresholds for brief tones in Threshold Equalizing Noise. *Hear Res.* 2020;392:107960. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.107960>. PMID:32334105.
51. Carcagno S, Plack CJ. Effects of age on psychophysical measures of auditory temporal processing and speech reception at low and high levels. *Hear Res.* 2021;400:108117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.108117>. PMID:33253994.
52. Shim HJ, Cho YT, Oh HS, An YH, Kim DH, Kang YS. Within-subject comparisons of the auditory brainstem response and uncomfortable loudness levels in ears with and without tinnitus in unilateral tinnitus subjects with normal audiograms. *Otol Neurotol.* 2021;42(1):10-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0000000000002867>. PMID:33177407.
53. Nam GS, Kim JY, Hong SA, Kim SG, Son EJ. Limitation of conventional audiometry in identifying hidden hearing loss in acute noise exposure. *Yonsei Med J.* 2021;62(7):615-21. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2021.62.7.615>. PMID:34164959.
54. Vasilkov V, Garrett M, Mauermann M, Verhulst S. Enhancing the sensitivity of the envelope-following response for cochlear synaptopathy screening in humans: the role of stimulus envelope. *Hear Res.* 2021;400:108132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2020.108132>. PMID:33333426.
55. Chen Z, Zhang Y, Zhang J, Zhou R, Zhong Z, Wei C, et al. Cochlear synaptopathy: a primary factor affecting speech recognition performance in presbycusis. *BioMed Res Int.* 2021;2021:6667531. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6667531>. PMID:34409106.
56. Edvall NK, Mehraei G, Claeson M, Lazar A, Bulla J, Leineweber C, et al. Alterations in auditory brain stem response distinguish occasional and constant tinnitus. *J Clin Invest.* 2022;132(5):e155094. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI1155094>. PMID:35077399.
57. Turner K, Moshtaghi O, Saez N, Richardson M, Djalilian H, Zeng FG, et al. Auditory brainstem response wave I amplitude has limited clinical utility in diagnosing tinnitus in humans. *Brain Sci.* 2022;12(2):142. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci12020142>. PMID:35203907.
58. Makary CA, Shin J, Kujawa SG, Liberman MC, Merchant SN. Age-related primary cochlear neuronal degeneration in human temporal bones. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2011;12(6):711-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10162-011-0283-2>. PMID:21748533.
59. Sergeenko Y, Lall K, Liberman MC, Kujawa SG. Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. *J Neurosci.* 2013;33(34):13686-94. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1783-13.2013>. PMID:23966690.
60. Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: manifestations and mechanisms. *Hear Res.* 2017;349:138-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>. PMID:28087419.
61. Berlin CI. Auditory neuropathy: using OAEs and ABRs from screening to management. *Semin Hear.* 1999;20(04):307-14. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1082946>.
62. Esmaili AA, Renton J. A review of tinnitus. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(4):205-8. <http://dx.doi.org/10.31128/AJGP-12-17-4420>. PMID:29621860.
63. AAA: American Academy of Audiology. American Academy of Audiology Clinical Practice Guidelines: diagnosis, treatment and management of children and adults with central auditory processing disorder [Internet]. Reston: AAA; 2010 [citado em 2016 Dez 16]. Disponível em: https://www.audiology.org/wp-content/uploads/2021/05/CAPD-Guidelines-8-2010-1.pdf_539952af956c79.73897613-1.pdf.

Contribuição dos autores

MFC participou da idealização do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito; PLL participou da idealização do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito; FAM participou da idealização do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e correção final do manuscrito.

APÊNDICE 1. ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA DE ACORDO COM A BASE DE DADOS

Base de dados	Estratégia de busca
PUBMED	((“Auditory Synaptopathy”[All Fields] OR (“neuron s”[All Fields] OR “neuronal”[All Fields] OR “neuronally”[All Fields] OR “neuronal s”[All Fields] OR “neurone s”[All Fields] OR “neurones”[All Fields] OR “neuronic”[All Fields] OR “neurons”[MeSH Terms] OR “neurons”[All Fields] OR “neuron”[All Fields] OR “neurone”[All Fields]) AND (“synaptopathies”[All Fields] OR “synaptopathy”[All Fields])) OR “Hidden Hearing Loss”[All Fields]) AND “etiology”[All Fields] OR “causality”[All Fields] OR “diagnosis”[All Fields].
EMBASE	(‘auditory synaptopathy’/exp OR ‘auditory synaptopathy’ OR ‘neuronal synaptopathy’ OR ‘hidden hearing loss’/exp OR ‘hidden hearing loss’) AND (‘etiology’/exp OR ‘etiology’) OR ‘causality’/exp OR ‘causality’ OR ‘diagnosis’/exp OR ‘diagnosis’
CINAHL	Auditory Synaptopathy” OR “Neuronal Synaptopathy” OR “Hidden Hearing Loss” AND etiology OR causality OR diagnosis.
Web of Science	“Auditory Synaptopathy” (All Fields) OR “Neuronal Synaptopathy” (All Fields) OR “Hidden Hearing Loss” (All Fields) AND etiology (All Fields) OR causality (All Fields) OR diagnosis (All Fields).