LILIANE APARECIDA FAGUNDES SILVA

**A funcionalidade das vias auditivas periférica e central na síndrome
de Williams**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Gentile Matas

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Chong Ae Kim

São Paulo

2020

LILIANE APARECIDA FAGUNDES SILVA

**A funcionalidade das vias auditivas periférica e central na síndrome
de Williams**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Gentile Matas

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Chong Ae Kim

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Liliane Aparecida Fagundes

A funcionalidade das vias auditivas periférica e central na síndrome de Williams / Liliane Aparecida Fagundes Silva. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Carla Gentile Matas.

Coorientadora: Chong Ae Kim.

Descritores: 1.Síndrome de Williams 2.Perda auditiva 3.Hiperacusia 4.Cóclea 5.Eletrofisiologia 6.Audiologia

USP/FM/DBD-226/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*À **Deus** que me proporcionou mais do que eu mereço
e me permitiu alcançar além do que eu sonhava!*

*Ao meu filho **Gabriel** que me ensinou a ver a vida com outros olhos!*

Que me motiva a lutar todos os dias

E me dá o privilégio de experienciar bem de perto o verdadeiro significado da palavra

“AMOR”.

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar presente em todos os momentos da minha vida. Por nunca ter me desamparado, sempre aparecendo para me socorrer no momento exato! Só a sua mão forte e o seu infinito poder poderiam ter me conduzido até aqui!

À minha orientadora Prof^a Dr^a Carla Gentile Matas por ser muito mais que uma orientadora para mim! Por ter esse carinho ímpar e por me dar tantos ensinamentos valiosos todos os dias, como profissional, como pessoa e como mãe! Por “vestir a camisa” e encarar comigo as barreiras para fazer com que esse projeto fosse realizado. Não tenho palavras para agradecer pela sua inestimável contribuição, por todo o apoio e carinho durante todo o processo.

À minha co-orientadora, Dr. Chong Ae Kim, junto à equipe de profissionais da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas que me recebeu com carinho, dando valiosas dicas e ensinamentos, e possibilitando a execução do deste projeto.

Ao meu esposo Geazi por incentivar a continuidade dos meus estudos.... Pela compreensão, pelo amor e pelo carinho ímpar que tens comigo. Por ser meu braço direito e esquerdo, e por vibrar comigo nos momentos de conquistas e me incentivar a vencer as dificuldades do dia-a-dia...

*Aos meus pais **Jorge e Ivani** que cuidaram de mim com tanto amor e carinho desde os primeiros minutos de vida e, com seus valiosos conselhos, conduziram meus passos no caminho da sinceridade, do respeito, e da coragem ... Que mesmo com poucas condições nunca mediram esforços para me ver feliz... Que mesmo com pouca instrução sempre me incentivaram a lutar para conquistar meus objetivos.*

*À minha irmã **Livia** por ser uma pessoa tão especial e que carrega consigo um amor que não cabe no peito! Obrigada pela sincera amizade, pelo carinho e por ser meu “pronto-socorro” sempre que preciso de ajuda;*

*À minha querida amiga de todas as horas **Mariana Keiko Kamita** pela amizade, companheirismo e apoio... Por ter um coração tão grande, disponível a ajudar no que pode, e por nunca negar seus “ouvidos” quando precisava desabafar!*

*Aos meus(as) amigos(as) da pós-graduação **Clayton, Érika, Flávia, Jéssica, Camila Aquino e Nayara** por me incentivar, me apoiar e por tornarem os meus dias mais felizes;*

*À querida **Ivone Ferreira Neves Lobo** por todo incentivo, apoio, ajuda e carinho! Por todas as palavras de conforto e ânimo nos momentos de desespero. Pela amizade que temos, por todos os “cafés da manhã com PAC”... rrsrrs, e por todos os conselhos para a vida!*

À querida Fga. **Renata Rodrigues Moreira** que sempre me acolheu no Hospital Universitário, fazendo o possível para facilitar a coleta de dados, e muito mais do que isso, pela sua amizade e grande carinho!

À Prof^a Dr^a **Eliane Schochat** e às meninas do Laboratório de Processamento Auditivo, Dr^a **Taise Argolo Sena**, Dr^a **Mayra Pires Monteiro** e Dr^a **Camila Maia Rabelo**, por me acolherem e compartilharem experiências (e emoções... rsrsr) do Neuroscan. Agradeço pela amizade que partilhamos, pela paciência que tiveram comigo, e por todos os momentos de “socorro”! Não conseguiria sem a ajuda de vocês!

À Prof^a Dr^a **Eliane Schochat** e às Dr^{as} **Renata Rodrigues Moreira** e **Ivone Ferreira Neves Lobo** que participaram da banca de qualificação dando valiosas sugestões que contribuíram muito para a finalização deste trabalho;

À Dr^a **Caroline Rocha Muniz** que me deu grande força, me ajudou na estatística e partilhou experiências que favoreceram na interpretação dos resultados;

Ao Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional pela oportunidade e suporte em todas as etapas;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – por financiar a presente pesquisa (Código de Financiamento 001).

E finalmente.... Às **crianças e famílias** que aceitaram participar do meu estudo.... Sem vocês nada disso seria possível. Minha eterna gratidão!

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	22
2. OBJETIVOS	29
2.1. Objetivo Geral	29
2.2. Objetivos Específicos	29
3. REVISÃO DE LITERATURA	31
3.1. Fenótipo comportamental da SW	31
3.2. A hipersensibilidade auditiva	33
3.3. Os limiares auditivos, as medidas dos reflexos acústicos e a funcionalidade coclear	35
3.4. A funcionalidade das vias auditivas em tronco encefálico.....	42
3.5. A funcionalidade do sistema nervoso auditivo central.....	43
4. MÉTODOS	50
4.1. Tipo de estudo e aspectos éticos	50
4.2. Casuística	50
4.2.1. Grupo Estudo.....	50
4.2.2. Grupo Controle	52
4.3. Material	53

4.4.	Procedimentos	54
4.4.1.	Anamnese	55
4.4.2.	Meatoscopia	55
4.4.3.	Medidas de imitação acústica	55
4.4.4.	Audiometria tonal e vocal	56
4.4.5.	<i>Loudness Discomfort Level</i> (LDL).....	57
4.4.6.	Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT).....	58
4.4.7.	Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE) ...	58
4.4.8.	Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL)	60
4.5.	Análise dos dados	62
5.	RESULTADOS.....	66
5.1.	Limiares auditivos e a funcionalidade coclear	66
5.2.	Medidas dos reflexos acústicos	73
5.3.	Hipersensibilidade auditiva.....	77
5.4.	Funcionalidade das vias auditivas em tronco encefálico.....	82
5.5.	Funcionalidade do sistema nervoso auditivo central	84
6.	DISCUSSÃO	92
6.1.	Limiares auditivos e a funcionalidade coclear	92
6.2.	Medidas dos reflexos acústicos	99
6.3.	Hipersensibilidade auditiva.....	102
6.4.	Funcionalidade das vias auditivas em tronco encefálico.....	107
6.5.	Funcionalidade do sistema nervoso auditivo central	109
7.	CONCLUSÃO	117
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119
	ANEXOS	137

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Análise descritiva e comparação entre a orelha direita e esquerda dos limiares auditivos obtidos na audiometria tonal para cada frequência analisada.....	68
Tabela 2 - Porcentagens de respostas presentes das EOAT e o p-valor da associação da variável ‘presença de resposta’ em relação ao GE e GC para cada orelha.....	70
Tabela 3- Análise descritiva e comparação dos valores da relação S/R para cada frequência analisada	71
Tabela 4- Concordância entre a Response das EOAT e a presença de perda auditiva.....	72
Tabela 5- Porcentagem de reflexos acústicos ipsi e contralaterais presentes para cada orelha no GE	73
Tabela 6- Análise descritiva e comparação dos valores dos reflexos acústicos ipsilaterais em cada frequência analisada.....	74
Tabela 7- Análise descritiva e comparação dos valores dos reflexos acústicos contralaterais em cada frequência analisada	74
Tabela 8- Porcentagens de respostas presentes no LDL em cada grupo em ambas as orelhas e o p-valor da associação da variável ‘Presença de Resposta’ em relação aos GE e GC	77
Tabela 9- Análise descritiva e comparação dos valores do LDL para cada frequência analisada	78

Tabela 10- Associação entre ‘presença’ e ‘ausência’ dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais e a ‘presença’ e ‘ausência’ de hiperacusia para cada orelha do GE	81
Tabela 11- Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) para cada onda e para o interpico I-V e p-valor das associações entre a variável ‘Resposta do PEATE’ em relação aos grupos	82
Tabela 12- Análise descritiva e comparação entre os valores de latência das ondas I, III e V em cada grupo	83
Tabela 13- Análise descritiva e comparação entre os valores de latência dos interpicos I-III, III-V e I-V em cada grupo	83
Tabela 14- Estatística descritiva e p-valor para a comparação das latências dos componentes dos PEALL	85
Tabela 15- Estatística descritiva e p-valor para a comparação das amplitudes dos componentes dos PEALL	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma da seleção dos pacientes do GE	52
Figura 2- Média dos traçados dos PEALL em cada grupo para cada estímulo em ambas as orelhas	86
Figura 3- Topografia da ativação cortical para geração do P3 em ambos os grupos	90

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Média e erro padrão dos limiares auditivos obtidos em cada frequência no GE	67
Gráfico 2- Distribuição dos pacientes com ou sem perda auditiva de acordo com a idade cronológica	69
Gráfico 3- <i>Boxplot</i> e comparação das respostas da relação S/R para cada frequência das EOAT entre ambos os grupos.....	72
Gráfico 4- Intervalo de confiança para a média dos limiares dos reflexos acústicos ipsilaterais para cada frequência analisada em ambos os grupos ...	76
Gráfico 5- Intervalo de confiança para a média dos limiares dos reflexos acústicos contralaterais para cada frequência analisada em ambos os grupos	76
Gráfico 6- <i>Boxplot</i> dos limiares de desconforto (LDL) para cada frequência analisada e comparação entre ambos os grupos.....	79
Gráfico 7- Distribuição dos pacientes com ou sem hiperacusia de acordo com a idade cronológica	80
Gráfico 8- Comparação das latências obtidas no PEALL entre os grupos	88
Gráfico 9- Comparação das amplitudes obtidas no PEALL entre os grupos...	88
Gráfico 10- Distribuição das principais regiões corticais ativadas na geração do componente P3 dos PEALL de ambos os grupos para cada orelha	90

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas Transientes
et al.	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Estudo
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
LDL	<i>Loudness Discomfort Level</i>
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MMN	<i>Mismatch Negativity</i>
PEA	Potencial Evocado Auditivo
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
QI	Quociente de Inteligência
S/R	Relação sinal ruído
SW	Síndrome de Williams

LISTA DE SÍMBOLOS

μV	micro Volt
dB	Decibel
dB NA	decibel nível de audição
dBnNA	decibel nível de audição normalizado
dB NPS	decibel nível de pressão sonora
Hz	Hertz
kHz	kilo Hertz
kOhms	kilo Ohms
ms	Milissegundos

RESUMO

Silva LAF. *A funcionalidade das vias auditivas periférica e central na síndrome de Williams* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: a Síndrome de Williams (SW) é uma doença genética causada pela microdeleção na região cromossômica 7q11.23, sendo caracterizada por dismorfismo facial, cardiopatia congênita, deficiência intelectual, personalidade amigável e hiperacusia. Embora alguns estudos tenham avaliado as características audiológicas em indivíduos com SW, a funcionalidade da via auditiva ainda é pouco conhecida nessa síndrome. **OBJETIVO:** estudar a funcionalidade das vias auditivas periférica e central em indivíduos com SW. **METODOLOGIA:** estudo de caso-controle em 17 indivíduos com SW (Grupo Estudo - GE), sendo sete do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com faixa etária entre sete e 17 anos ($11,88 \pm 3,12$), quociente de inteligência médio de 54,53 e sem comprometimento de orelha média, e 17 indivíduos com desenvolvimento típico (Grupo Controle - GC) sem comprometimento audiológico, pareados por sexo e idade cronológica aos indivíduos do GE. No que se refere à avaliação audiológica, os indivíduos foram submetidos aos seguintes procedimentos: medidas de imitância acústica, audiometria tonal e vocal, pesquisa de limiar de desconforto, emissões otoacústicas transientes, potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo clique, e potencial evocado auditivo de longa latência com estímulo *tone burst*. A análise dos dados foi realizada por meio de análise estatística descritiva e inferencial, com testes paramétricos e não paramétricos, sendo valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo. **RESULTADOS:** observou-se perda auditiva neurosensorial em 35% dos indivíduos do GE, principalmente de grau leve e nas frequências acima de 3 kHz. As emissões otoacústicas transientes estiveram ausentes em mais de 41,2% dos indivíduos do GE, sendo que esta ausência não teve associação com a presença de perda auditiva; dentre os indivíduos que apresentaram respostas presentes, estas tiveram menor relação sinal/ruído em comparação às respostas obtidas no GC. Os reflexos acústicos estiveram presentes em mais de 64,71% dos pacientes do GE (variando de acordo com a frequência avaliada), no entanto, observou-se limiar aumentado para o GE em comparação ao GC. No que tange à pesquisa do limiar de desconforto, observou-se que o GE apresentou menor limiar em comparação ao GC; apesar disso, a hiperacusia foi observada em menos de 30% dos indivíduos. As respostas dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico não evidenciaram diferenças entre os grupos. Quanto aos potenciais evocados auditivos de longa latência, observou-se aumento da latência dos componentes P1, N1 e P3 e diminuição da amplitude de P2-N2 e N2-P3, em

comparação ao GC. **CONCLUSÃO:** indivíduos com SW apresentaram comprometimento da funcionalidade coclear, bem como disfunção dos mecanismos dos reflexos acústicos que pode estar associada com a hipersensibilidade auditiva. Quanto as vias auditivas centrais, embora não foi identificado comprometimento retrococlear específico para a síndrome, observou-se diminuição da velocidade de processamento dos sons, bem como, menor ativação neuronal para decodificação e discriminação dos estímulos acústicos.

Descritores: Síndrome de Williams; Perda auditiva; Hiperacusia; Cóclea; Eletrofisiologia; Audiologia.

ABSTRACT

Silva LAF. *The functionality of the peripheral and central auditory pathways in Williams syndrome* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

INTRODUCTION: Williams Syndrome (WS) is a genetic disease caused by microdeletion in the chromosomal region 7q11.23, being characterized by facial dysmorphism, congenital heart disease, intellectual disability, friendly personality and hyperacusis. Although some studies have evaluated the audiological characteristics in individuals with WS, little is known about the auditory pathway functionality in this syndrome. **OBJECTIVE:** to study the functionality of the peripheral and central auditory pathways in individuals with WS. **METHODOLOGY:** case-control study in 17 individuals with WS (Study Group- SG), seven females and 10 males, with chronological age between seven and 17 years old (11.88 ± 3.12), Intelligence Quotient average of 54.53 and without middle ear dysfunction, and 17 individuals with typical development (Control Group- CG) without audiological impairment, age- and gender-matched to the SG individuals. With regard to audiological evaluation, individuals were submitted to the following procedures: acoustic immittance measurements, pure-tone and speech audiometry, loudness discomfort level, transient otoacoustic emissions, auditory brainstem evoked potential with click stimulus, and long-latency auditory evoked potential with tone burst stimulus. Data analysis was performed using descriptive and inferential statistical analysis, with parametric and non-parametric tests, with p-value with statistical significance <0.05 . **RESULTS:** sensorineural hearing loss was observed in 35% of the SG individuals, mainly mild degree and at frequencies above 3 kHz. Transient otoacoustic emissions were absent in more than 41.2% of SG individuals, and this absence was not associated with the hearing loss; among the individuals with transient otoacoustic emissions present, these had a lower signal/noise ratio compared to the CG. Acoustic reflexes were present in more than 64.71% of the SG patients (according to the frequency evaluated), however higher threshold was observed for the SG compared to the CG. Regarding for the loudness discomfort level, it was observed lower threshold to the SG compared to the CG; despite this, hyperacusis was observed in less than 30% of SG individuals. No differences to the brainstem auditory evoked potentials responses was observed between the groups. As for long-latency auditory evoked potentials, longer P1, N1 and P3 latencies and smaller P2-N2 and N2-P3 amplitudes was observed to SG compared to CG. **CONCLUSION:** individuals with WS had cochlear impairment, as well as dysfunction of the acoustic reflex mechanisms that may be associated with auditory hypersensitivity. As for the central auditory pathways, although no specific retrocochlear impairment was identified for the WS, there was a decrease in the

speed of sound processing and neuronal activation for decoding and discrimination of acoustic stimuli.

Descriptors: Williams syndrome; Hearing loss; Hyperacusis; Cochlea; Electrophysiology; Audiology.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Williams (SW) é uma doença genética rara, decorrente de uma microdeleção no braço longo do cromossomo 7 (região 7q11.23), contendo aproximadamente 28 genes (Korenberg et al., 2000; Deutsch et al., 2007). A incidência desta síndrome é estimada entre 1:7.500 nascidos vivos e possui prevalência igual em ambos os sexos (Morris et al., 1988).

O fenótipo da SW é caracterizado por anormalidades físicas, dismorfismo facial (intumescência periorbitária, epicanto, íris estrelada, hipoplasia malar, lábios grossos e orelha de abano), cardiopatia congênita, principalmente estenose aórtica supralvar, alterações do tecido conjuntivo, hipercalcemia (Borg et al., 1995; Kotzot et al., 1995; Beust et al., 2000; Meyer-Lindenberg et al., 2006; Sugayama et al., 2007), problemas respiratórios, baixa estatura (Souza, 2003), microcefalia, hipertensão arterial, queixas geriturinárias e hipotireoidismo (Honjo, 2012). Quanto à avaliação neurológica, há descrição de prejuízo na coordenação motora e sinais de deficiências cerebelares e extrapiramidais leves, sendo que essas alterações se tornam mais evidentes com o avançar da idade (Gagliardi et al., 2007).

No que tange às características comportamentais, é observada elevada sociabilidade e empatia, apesar de deficiência intelectual em níveis variados (Mervis e Klein-Tasman, 2000; Tassabehji e Donnai, 2006), transtorno de ansiedade generalizada, déficit de atenção e hiperatividade (Levitin et al., 2005; Gothelf et al., 2006; Leyfer et al., 2009; Freeman et al., 2010; Nunes, 2010; Pober, 2010; Hayashiuchi et al., 2012, Osório et al., 2017), e elevado nível de estresse (Amaral et al., 2013).

Quanto aos aspectos cognitivos, os indivíduos com SW podem ter boa aptidão nas habilidades de linguagem, de memória verbal de curto prazo (Laing et al., 2005; Danielsson et al., 2016) e de reconhecimento de faces (Annaz et al., 2009); no entanto, estes indivíduos apresentam extrema dificuldade nas habilidades visuoespaciais (Bellugi et al., 2000; Carrasco et al., 2005; Jarrold et al., 2007; Rhodes et al., 2011).

Da mesma forma, os aspectos audiológicos são diversificados. Estudos têm demonstrado que indivíduos com SW têm grande interesse musical e podem apresentar boas aptidões, que são incompatíveis com os déficits cognitivos que apresentam (Lenhoff et al., 1997; Lenhoff et al., 2001; Lense e Dykens, 2013), incluindo a presença de ouvido absoluto em alguns casos (Levitin e Bellugi, 1998; Lenhoff et al., 2001; Levitin et al., 2004).

Por outro lado, existem relatos na literatura de que a presença de perda auditiva neurossensorial é muito comum em indivíduos com SW (Cherniske et al., 2004; Marler et al., 2005; Gothelf et al., 2006 e Marler et al., 2010). Este comprometimento aparece precocemente, é geralmente progressivo e frequentemente está relacionado a uma fragilidade coclear por disfunção das células ciliadas (Marler et al., 2005; Marler et al., 2010; Zarchi et al., 2011), principalmente nas regiões basais da cóclea (Barozzi et al., 2012).

Uma forma de mensurar a funcionalidade coclear é por meio da captação das Emissões Otoacústicas (EOA) que são respostas geradas pela liberação de energia das células ciliadas externas da cóclea, que podem ocorrer de forma espontânea ou evocada por meio de algum estímulo acústico (Carvallo, 2003).

Estudos com EOA também evidenciaram uma fragilidade colear, sendo que, mesmo indivíduos com limiares auditivos dentro da normalidade, podem apresentar alterações cocleares com sintomas sub-clínicos (Johnson et al., 2001; Gothelf et al., 2006; Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011).

Além disso, indivíduos com SW frequentemente apresentam queixa de hiperacusia, que trata-se de uma sensação anormal a sons, sendo que sons de baixa e média intensidade podem causar desconforto ou até dor, e fonofobia, que refere-se a uma reação de medo a certos sons (Jastreboff e Jastreboff, 2000; Jastreboff e Jastreboff, 2001; Baguely e McFerran, 2010). Desta forma, estes indivíduos podem apresentar limiar de desconforto a sons inferior ao esperado e maior porcentagem de ausência de reflexos acústicos (Gothelf et al., 2006; Zarchi et al., 2011).

Considerando que uma das funções do reflexo estapediano é proteger o sistema auditivo de sons intensos, estudos tem hipotetizado que a ausência deste mecanismo de proteção pode estar relacionada à hiperacusia muito comum nesta população (Gothelf et al., 2006; Attias, 2013).

A fim de compreender este quadro, alguns estudos têm associado a influência de alguns genes frequentemente deletados em pacientes com SW com o fenótipo audiológico de hipoacusia e hiperacusia, sendo que dentre eles está o gene da *Elastin* (ELN), o gene *General Transcription Factor* (GTF2I) e o gene *Lim Domain Kinase 1* (LIMK1) (Zarchi et al., 2010; Attias, 2013).

Além disso, pesquisas na área de neurociências têm investigado diferenças neuroanatômicas em indivíduos com SW. Estudos por meio de ressonância magnética têm observado em indivíduos com SW, aumento no volume do córtex auditivo no hemisfério esquerdo (Lenhoff et al., 1997;

Holinger et al., 2005; Wengenroth et al., 2010) ou em ambos os hemisférios (Martens et al., 2010). Sendo assim, há indícios da existência de um modelo genético exclusivo para a percepção das propriedades do som nesta síndrome (Wengenroth et al., 2010).

Uma forma de se avaliar objetivamente o processamento da informação auditiva pelas vias auditivas centrais é por meio da análise dos Potenciais Evocados Auditivos (PEA). Estes são procedimentos não invasivos, capazes de refletir a atividade bioelétrica das vias auditivas centrais frente à estimulação sonora, desde o nível do tronco encefálico (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE) até as estruturas corticais (Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência – PEALL) (Hall, 2006).

Apenas dois estudos avaliaram a condução neural dos sons por meio dos PEATE na SW, sendo que o primeiro evidenciou aumento da latência da onda I, o que os autores associaram a uma disfunção do nervo auditivo (Gothelf et al., 2006), e o segundo não observou alteração retrococlear (Barozzi et al., 2012).

Quanto aos PEALL, alguns estudos correlacionaram os resultados eletrofisiológicos com o processamento de linguagem, por meio do registro com estímulos de frases e observaram em indivíduos com SW modificações no processamento cortical da fala (George et al., 2000; Pinheiro et al.; 2010; Pinheiro et al.; 2011; Fishman et al. 2011a; Fishman et al., 2011b; Mills et al.; 2013).

Em um estudo pioneiro, Zarchi et al. (2015) observaram respostas de maior amplitude eliciadas por estímulo de tons, demonstrando uma hiperatividade cortical e sugerindo a existência de um processamento anormal

para codificação e discriminação dos sons em indivíduos com SW. Por outro lado, em um estudo recente utilizando os PEALL com estímulos não verbais, os resultados obtidos não corroboraram os achados de hiperatividade aos estímulos acústicos em indivíduos com SW, sendo observado um padrão de resposta anormal apenas para o processamento auditivo mais superior do que para a detecção ou codificação sensorial (Jacobs et al., 2018).

Após uma revisão de literatura, Krilčić e Petranović (2017) observaram que as características de processamento da informação sonora na SW são distintas da população geral e que, devido ao interessante perfil auditivo que estes indivíduos apresentam, mais estudos são necessários a fim de se obter mais informações sobre o processamento auditivo desta população.

Os estudos relacionados à audição em pacientes com SW ainda são recentes, datando da década de 90 em diante, e escassos. Muitas hipóteses foram levantadas desde então, a fim de encontrar respostas que justifiquem o fenótipo comportamental desses indivíduos, no entanto, ainda pouco se sabe sobre a origem da maioria das características auditivas nesta população.

Desta forma, estudos que avaliem os resultados da funcionalidade da via auditiva, tanto periférica quanto central, realizando associações entre os achados das diversas avaliações, poderiam contribuir para melhor compreender o fenótipo comportamental da SW.

A hipótese do presente estudo é que indivíduos com SW tenham alteração da via auditiva, considerando a presença de perda auditiva neurosensorial, principalmente nas frequências altas, ausência ou atenuação das respostas das EOA, ausência de reflexos acústicos e hiperacusia. No que tange à avaliação da via auditiva central, a hipótese do presente estudo é que

indivíduos com SW apresentem respostas normais para o PEATE, porém respostas anormais para os PEALL.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo foi estudar a funcionalidade das vias auditivas periférica e central em indivíduos com SW.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil dos limiares auditivos em indivíduos com SW;
- Estudar a funcionalidade coclear, as respostas dos reflexos acústicos, a hipersensibilidade auditiva e a funcionalidade das vias auditivas centrais em indivíduos com SW;
- Comparar os resultados de indivíduos com SW com os resultados obtidos em um grupo de indivíduos sem a síndrome e com desenvolvimento típico.

Revisão de Literatura

3. REVISÃO DE LITERATURA

Em 1961, a SW foi descrita por Williams et al. que publicaram o relato de quatro pacientes que apresentavam estenose aórtica supra-avalvular e que tinham, concomitantemente, deficiência intelectual e características faciais atípicas. Nos anos seguintes, outros estudos publicados por Beuren et al. (1962 e 1964) também descreveram achados semelhantes, o que resultou no nome da síndrome, conhecida atualmente como: Síndrome de Williams ou Síndrome de Williams-Beuren.

Desde então, diversos pesquisadores têm publicado estudos com o objetivo de melhor compreender as diversas características, bem como o perfil genético que resulta nos fenótipos desta síndrome.

Considerando o objetivo do presente estudo, uma revisão da literatura foi realizada dando-se maior enfoque às pesquisas dos últimos 30 anos que serviram de fundamentação teórica para este trabalho. Para maior clareza dos temas abordados, este capítulo foi dividido em tópicos, destacando as características do fenótipo comportamental, bem como os resultados da avaliação audiológica de indivíduos com SW.

3.1. Fenótipo comportamental da SW

A SW é uma desordem genética marcada por traços cognitivos variáveis e distintos, sendo que a alta sociabilidade, mesmo com pessoas estranhas, é uma característica bem definida nesta síndrome (Bellugi et al., 1999; Järvinen-Pasley et al., 2008). Observa-se, de maneira geral, habilidades auditivas e

linguísticas preservadas (Bellugi et al., 2000) ou melhor do que seria esperado para a idade mental (Alfieri et al., 2017), sendo que a linguagem expressiva tende a ser mais preservada do que a receptiva (Volterra et al., 2003). Por outro lado, é observado déficit na cognição geral e ampla dificuldade para as habilidades visuoespaciais e visuoestrutivas que ocorrem concomitantes a um bom reconhecimento de faces (Bellugi et al., 2000; Bellugi et al., 2001; García-Nonell et al., 2003; Vicari et al., 2003; Järvinen-Pasley et al., 2010; Wang e Tsai, 2017).

Quanto ao fenótipo audiológico, tem sido vastamente observado o interesse pela música (Levitin e Bellugi, 1998; Lenhoff et al., 2001; Levitin et al., 2004; Lense e Dykens, 2013), com habilidades de processamento de ritmo preservadas (Levitin e Bellugi, 1998), incluindo também, em alguns casos, a presença de ouvido absoluto (Lenhoff et al., 2001). Apesar disto, alguns estudos discordaram deste achado (Martínez-Castilla e Sotillo, 2008; Martínez-Castilla et al., 2011; Martínez-Castilla et al., 2013), relatando habilidade de discriminação de tom prejudicada na SW (Hoppyan et al., 2001; Martínez-Castilla e Sotillo, 2014) e aptidões musicais atípicas comparadas ao desenvolvimento típico (Martínez-Castilla et al., 2016). Outros autores acreditam que indivíduos com SW podem apresentar estratégias de processamento auditivo e musical atípicas, sugerindo uma disfunção multimodal de integração da informação global (Deruelle et al., 2005; Elsabbagh et al., 2010).

3.2. A hipersensibilidade auditiva

Uma forte característica também descrita nesta síndrome refere-se à hipersensibilidade a sons que pode ser observada por, basicamente, três fenômenos comportamentais: fascinação ou forte atração aos sons, fonofobia, que refere-se a uma reação de medo a certos sons, e hiperacusia que refere-se a uma sensação anormal a sons, sendo que sons de baixa e média intensidade podem causar desconforto ou até dor (Jastreboff e Jastreboff, 2000; Jastreboff e Jastreboff, 2001; Levitin et al., 2005; Zarchi et al., 2010; Attias, 2013).

A hiperacusia é uma queixa comum na população infantil com SW e tende a diminuir ao longo da adolescência (Attias, 2013). Estudos observaram histórico ou presença de hiperacusia em 94% a 100% dos indivíduos com SW (Klein et al., 1990; Nigam e Samuel, 1994; Don et al., 1999). Ainda, Zarchi et al. (2015) verificaram, por meio de uma entrevista com os responsáveis, presença de hiperacusia em 14 dentre 18 pacientes com média de idade de 19 anos.

Também, Gothelf et al. (2006) observaram presença de hiperacusia de grau moderado a severo em 84% dos indivíduos com SW; estes apresentaram limiar de desconforto em níveis mais baixos do que os indivíduos com desenvolvimento típico, sendo que este dado não teve correlação com a perda de audição; da mesma forma, as mães responderam a um questionário, no qual a hiperacusia foi relatada em 84% dos casos, sendo mais acentuada na infância e tendendo para uma atenuação durante a adolescência.

Levitin et al. (2005) identificaram poucos casos de hiperacusia (que os autores classificaram como uma redução do limiar de detecção dos sons)

(4,7%) ou fascinação aos sons (9,3%). No entanto, 79,8% relataram fonofobia e 90,6% dos indivíduos com SW apresentaram limiar de dor reduzido para sons altos (o que os autores denominaram de odinacusia).

Segundo Blomberg et al. (2006), a hiperacusia nesta população é mais prevalente entre pessoas do gênero feminino do que masculino e pode estar associada a fatores não-auditivos, tais como medo e ansiedade. Para Elsabbagh et al. (2011), a hiperacusia na SW é associada a variáveis não-auditivas e pode influenciar na percepção de fala e, assim, contribuir para alterações no processamento de linguagem.

Gallo et al. (2008) observaram a reação aos sons vindos de brinquedos em fraca intensidade em crianças com SW; foi observado que 90% das crianças com SW demonstraram reação comportamental a esses sons, incluindo piscada de olho acentuada, sendo que esta vinha antecipada com relação ao estímulo. Para os autores, tal achado demonstrou uma relação de ansiedade antecipada.

Leyfer et al. (2006) observaram que uma das características comportamentais de indivíduos com SW é a presença de fobias específicas. No seu estudo com 119 indivíduos, o tipo mais comum de fobia específica foi quanto a ruídos altos (27,7% da amostra), sendo os mais comuns: sirenes, trovões, sons de motor, fogos de artifício, choros e gritos.

3.3.Os limiares auditivos, as medidas dos reflexos acústicos e a funcionalidade coclear

Além da característica de hiperacusia, outro achado que tem sido destacado na literatura é a presença de hipoacusia. Embora haja descrito prevalência de otite média em 61% dos casos (Klein et al., 1990) e prevalência superior a 38% de otite média crônica em crianças com SW que compareceriam para consulta (Morris et al., 1988), a maioria dos estudos tem observado prevalência de perda auditiva neurossensorial, principalmente nas frequências altas, que se inicia precocemente na adolescência e tende a se agravar ao longo da vida adulta (Johnson et al., 2001; Cherniske et al., 2004; Marler et al., 2005; Gothelf et al., 2006; Zarchi et al., 2011; Barozzi et al., 2012; Attias, 2013; Barozzi et al., 2013).

Cherniske et al. (2004) avaliaram 20 adultos com mais de 30 anos de idade com SW e detectaram que 16 deles apresentavam perda auditiva, sendo que o principal achado foi a perda auditiva neurossensorial de grau leve a moderado em frequências altas.

Da mesma forma, Zarchi et al. (2011) avaliaram 44 indivíduos com SW com faixa etária entre cinco e 35 anos de idade, e observaram perda auditiva leve na maior parte dos casos, sendo que apenas 11,3% dos casos apresentaram perda auditiva de grau moderado a profundo (limiar acima de 40 dB), sendo as frequências altas (6 e 8 kHz) as mais afetadas. Quanto ao tipo da perda auditiva, foi observado o tipo neurossensorial em 26,1% dos casos, mista em 21,6%, e condutiva em 9,1% dos casos. No que tange às medidas de imitância acústica, foi observada presença de curva timpanométrica do tipo B

em 23% dos casos e curva timpanométrica do tipo C em 8,1% dos casos. Além disso, foram observados reflexos acústicos ausentes em mais de 50% dos casos.

Bedeschi et al. (2011) também observaram em pacientes com SW perda auditiva leve e bilateral em oito indivíduos (61,6%), sendo um caso condutiva, dois casos mista e cinco casos neurosensorial; a perda auditiva se iniciou no começo da vida adulta, por volta dos 25 anos de idade.

Attias (2013) relatou que a perda auditiva na SW se inicia no começo da vida adulta, sendo de caráter progressivo, bilateral e assimétrico (sendo os limiares da orelha esquerda mais comprometidos), principalmente de origem coclear e acometendo, principalmente, as frequências altas (3 a 8 kHz).

Fraga et al. (2019) avaliaram 14 indivíduos entre quatro e 18 anos com SW, observando perda auditiva neurosensorial em 42,9% da amostra, perda auditiva condutiva em 14,3% e perda auditiva mista em 14,3% dos casos. Os reflexos acústicos estiveram ausentes em 57,1% dos casos.

Considerando que o comprometimento coclear parece evidente em indivíduos com SW, alguns estudos adicionaram ao protocolo de pesquisa, a avaliação das Emissões Otoacústicas (EOA).

As EOA são respostas geradas pela liberação de energia das células ciliadas externas da cóclea, que podem ocorrer de forma espontânea ou evocada por meio de algum estímulo acústico. Dentre os estímulos mais utilizados, está o Transiente (EOAT), que é uma estimulação breve por meio de cliques ou *tone burst*, e o Produto de Distorção (EOAPD) onde dois tons puros de diferentes frequências são emitidos simultaneamente e a resposta refletida

é um produto de distorção resultante da combinação dos dois tons (Carvalho, 2003).

Trata-se de medidas objetivas, não invasivas e altamente sensíveis à disfunção coclear (Kemp, 2002), pois refletem a integridade estrutural das células ciliadas externas (Brownell, 1990). A ausência ou baixa amplitude das EOA, na ausência de patologias de orelha média, pode indicar uma disfunção coclear antes de qualquer evidência clínica relevante na audiometria tonal (Probst et al., 1991; Marler et al., 2010).

Johnson et al. (2001) avaliaram a audição de nove pacientes com SW e observaram que: três pacientes apresentaram perda auditiva em frequências altas, bem como EOAT ausentes; dois pacientes apresentaram limiares auditivos normais e EOAT presentes; e quatro pacientes apresentaram limiares auditivos normais, porém EOAT ausentes. Foi observada prevalência maior de perda auditiva com o avançar da idade cronológica, sendo que as EOAT foram capazes de dar indícios de prejuízos na função das células ciliadas da cóclea, antes mesmo de ser verificado comprometimento dos limiares auditivos.

Marler et al. (2005) observaram, em um grupo de 27 indivíduos com SW, com idades entre seis e 48 anos, uma alta incidência de perda auditiva, principalmente nas frequências altas. Os resultados sugeriram que a perda auditiva nesta população começa precocemente e é progressiva. Na avaliação das EOAPD, foi observado que 76% dos pacientes apresentaram amplitudes absolutas das emissões abaixo do percentil cinco que é esperado para indivíduos com audição normal.

Gothelf et al. (2006) avaliaram 49 indivíduos com SW com faixa etária entre um e 35 anos de idade, comparando os resultados com os de indivíduos com desenvolvimento típico. Neste estudo, foi observado limiares auditivos aumentados para as frequências a partir de 3 kHz em indivíduos com SW, sendo que a perda auditiva foi predominantemente neurosensorial e de grau leve a moderado. Quanto aos reflexos acústicos, foi observada uma maior porcentagem de ausência em indivíduos com SW em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico; segundo os autores, a hiperacusia observada nesta população pode estar relacionada à deficiência do reflexo estapediano, considerando que uma de suas funções é proteger o sistema auditivo de sons de alta intensidade. Também, as EOAPD tiveram amplitudes reduzidas em indivíduos com SW, confirmando mais uma vez a disfunção coclear, principalmente para as frequências médias e altas.

Marler et al. (2010) avaliaram a audição de 81 pacientes com SW, com idades entre cinco e 59 anos. No que se refere às medidas de imitância acústica, foram observados resultados normais em 100% das crianças avaliadas; quanto aos adultos, foi observado que 22% dentre os avaliados apresentaram outros tipos de curva timpanométrica, que não a do tipo A. Segundo os autores, esses resultados sugeriram que adultos com SW podem ter maior chance de apresentar alterações de orelha média do que a população em geral. Quanto à audiometria, foi observada presença de perda auditiva de grau leve a moderadamente severa em 63% das crianças em idade escolar e em 92% dos adultos, sendo que em pelo menos 50% dos casos a perda auditiva foi do tipo neurosensorial. As medidas por meio das EOAPD

revelaram respostas de amplitude reduzida, principalmente para as frequências altas. Os autores destacaram, mais uma vez, a avaliação das EOAPD como um importante recurso para detectar achados subclínicos de danos nas células ciliadas da cóclea.

Também, Barozzi et al. (2012) avaliaram 69 pacientes com SW com idades entre dois e 30 anos. Foi observada perda auditiva na audiometria tonal nas frequências mais baixas (média dos limiares obtidos em 0,5, 1 e 2 kHz) em 22,6% dos casos, e nas frequências mais altas (média dos limiares obtidos em 4, 6 e 8 kHz) esta porcentagem aumentou para 30% dos casos, sendo mais observada em indivíduos com mais de 15 anos de idade. Quanto às medidas de imitância acústica, os autores observaram presença de curva timpanométrica do tipo A em 76,5% dos pacientes e curva do tipo B em 23,5% dos pacientes, sendo que em todos os indivíduos que apresentaram curva timpanométrica do tipo A os reflexos acústicos contralaterais estiveram presentes. As EOAT foram ausentes em aproximadamente 44% dos pacientes com audição normal e sem comprometimento de orelha média, o que demonstrou uma fragilidade coclear e destacou a importância do monitoramento audiológico por meio das EOAT, sendo que estas foram capazes de refletir algum comprometimento auditivo mesmo sem alteração identificada nos limiares auditivos pela audiometria tonal.

Barozzi et al. (2013) monitoraram as respostas auditivas de 24 pacientes com SW com faixa etária entre cinco e 14 anos de idade. Foi realizada uma avaliação inicial, uma avaliação após cinco anos e 10 participantes também realizaram uma terceira avaliação após 10 anos de acompanhamento. Neste

estudo foi observado, predominantemente, curva timpanométrica do tipo A, representando mais de 65% de todas as avaliações, e, por outro lado, não foram registradas curvas do tipo B. Quanto à avaliação pela audiometria, foi observada perda auditiva (limiares superiores a 15 dB NA) predominantemente neurossensorial para as frequências baixas (média dos limiares obtidos em 0,5, 1 e 2 kHz) em 12,5%, 12,5% e 30% dos casos, respectivamente para a primeira, segunda e terceira avaliações, e para as frequências altas (média dos limiares obtidos em 4, 6 e 8 kHz) foi observada perda auditiva em 25%, 50% e 80% dos casos, respectivamente para as três avaliações. Na avaliação por meio das EOAT, observou-se na primeira avaliação ausência das EOAT em cerca de 50% dos pacientes que apresentaram médias dos limiares em frequências baixas normais. Estes valores foram aumentando ao longo dos anos, passando para cerca de 60% na segunda avaliação e mais de 70% na terceira avaliação. Segundo os autores, esses dados sugeriram uma fragilidade coclear progressiva em indivíduos com SW.

Paglialonga et al. (2011) avaliaram as EOAT em 13 indivíduos com SW com idade entre sete e 23 anos de idade, que apresentavam limiares auditivos inferiores a 20 dB NA, curva timpanométrica do tipo A e presença de reflexos acústicos contralaterais menores do que 100 dB NPS. Os autores observaram menor energia nas respostas das EOAT em comparação ao grupo com desenvolvimento típico.

Utilizando os mesmos critérios de limiares auditivos normais e ausência de comprometimento de orelha média, Paglialonga et al. (2014) avaliaram 13 indivíduos com SW, entre nove e 31 anos de idade. O nível das respostas das

EOADP nos indivíduos com SW foram menores em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico da mesma idade, diferindo de 2 a 11 dB entre os grupos. Os resultados de ambos os estudos sugeriram uma disfunção dos mecanismos de atividade coclear, e os autores sugeriram a inclusão das medidas de EOA na avaliação auditiva de indivíduos com SW, considerando que este método é importante para detectar possíveis disfunções auditivas ainda com sintomas subclínicos.

Ainda, Attias et al. (2008) avaliaram as EOAT com supressão (estimulando uma orelha e acrescentando concomitantemente um ruído branco na orelha contralateral) e os reflexos acústicos em 21 pacientes com SW com idades entre seis e 26 anos. Os resultados demonstraram efeito de supressão das EOAT mais alto do que indivíduos com desenvolvimento típico, o que sugeriu uma maior atividade do sistema eferente olivococlear medial nesta população. Quanto aos reflexos acústicos, os autores observaram ausência em 62% a 86% dos pacientes, sendo que os demais pacientes que tiveram reflexos acústicos presentes apresentaram limiares de reflexos em menor intensidade em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico. Os autores afirmaram que uma hiperatividade do sistema eferente olivococlear medial, combinado com a ausência de reflexos acústicos, pode contribuir com a hiperacusia presente nesses pacientes, e justificar a perda auditiva em frequências altas que pode ser induzida por ruído.

3.4. A funcionalidade das vias auditivas em tronco encefálico

Apenas dois estudos complementaram a avaliação auditiva por meio dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE). O PEATE é um procedimento não invasivo, no qual sete ondas geradas pela atividade bioelétrica das vias auditivas até o nível do tronco encefálico podem ser captadas por meio de eletrodos posicionados na superfície da pele (Matas, 2003). De acordo com Möller et al. (1981), os sítios geradores responsáveis pelo aparecimento destas ondas são, respectivamente: porção distal do nervo auditivo, porção proximal do nervo auditivo, núcleo coclear, complexo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior e corpo geniculado medial.

Dentre essas ondas, são comumente avaliadas na rotina clínica a I, a III e a V, sendo analisado o tempo em milissegundos em que cada onda leva a aparecer (latência) e o intervalo de tempo existente entre as ondas (interpícos). Este procedimento é importante para detectar possível lesão ou disfunção das vias auditivas centrais até o nível do tronco encefálico (Matas e Neves, 2009).

O primeiro estudo encontrado que considerou a avaliação do PEATE em indivíduos com SW, observou aumento (em indivíduos com SW em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico) nas latências das ondas I (média de 1,78 ms e 1,63 ms para ambos os grupos respectivamente), III (média de 3,98 ms e 3,7 ms para ambos os grupos respectivamente) e V (média de 5,9 ms e 5,52 ms para ambos os grupos respectivamente) em 61,9%, 42,9% e 23,8% dos pacientes avaliados, respectivamente para as três ondas. Apesar disto, os intervalos interpícos mantiveram-se preservados e sem diferença entre os grupos. Desta forma, os autores destacaram que a alteração

nas latências das ondas III e V foram decorrentes do atraso na latência da onda I, descartando assim comprometimento de condução neural (Gothelf et al., 2006).

O segundo estudo realizou a avaliação por meio do PEATE em 14 pacientes. As latências observadas foram: entre 1,38 e 1,94 ms para a onda I, entre 3,44 e 4,16 ms para a onda III e entre 5,08 e 6,02 ms para a onda V. Quanto aos intervalos interpicos, os valores observados foram: entre 1,92 e 2,58 ms para o interpico I-III, entre 1,52 e 1,88 ms para o interpico III-V e entre 3,6 e 4,32 ms para o interpico I-V. Os autores consideraram tais resultados normais e sugeriram que tais achados indicam uma ausência de comprometimento retrococlear nesta população (Barozzi et al., 2012).

3.5. A funcionalidade do sistema nervoso auditivo central

Segundo Zarchi et al. (2010), a hipersensibilidade aos sons presente em indivíduos com SW não parece estar apenas relacionada aos déficits no sistema periférico ou na condução dos sons pelas vias auditivas centrais. O grande interesse pela música e o bom desempenho musical destes indivíduos, podem indicar que esta população apresenta características específicas no processamento auditivo central.

Uma maneira objetiva de medir o processamento dos sons pelo sistema nervoso auditivo central é por meio da análise dos Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL). Os PEALL são traçados gerados pela atividade elétrica das células do sistema nervoso central. Este mecanismo bioelétrico das vias auditivas pode ser registrado por meio de ondas com picos

positivos (P) e negativos (N), que são numeradas sequencialmente (McPherson, 1996; Hall, 2006).

Os primeiros componentes P1, N1, P2 e N2 refletem a integridade da via auditiva, a codificação neural, e a percepção e detecção do estímulo acústico (Martin et al., 2007; Martin et al., 2008). Os demais componentes dos PEALL são relacionados diretamente com as funções cognitivas. Dentre eles, o P3 é capaz de fornecer informações quanto as habilidades auditivas, tais como discriminação auditiva e processamento temporal (Hall, 2006; Martin et al., 2007). Ainda, outros componentes também descritos na literatura, como por exemplo, o N4, P5 e P6 refletem a atividade cortical de processamento semântico e sintático da língua (McPherson, 1996; Kutas e Iragui, 1998, Kutas e Federmeier, 2000).

Além desses, outro potencial evocado auditivo muito estudado na literatura é o *Mismatch Negativity* (MMN). Este se refere a um potencial endógeno que é visualizado por um pico negativo que reflete a discriminação automática dos sons (Starr e Golob, 2007; Picton, 2010).

George et al. (2000) avaliou os PEALL, com estimulação de frases, em 22 pacientes adultos com SW e compararam com os resultados de 28 adultos com desenvolvimento típico. As respostas demonstraram uma ativação com distribuição bilateral para o componente N4 em indivíduos com SW, enquanto que para os indivíduos com desenvolvimento típico a ativação foi maior no hemisfério direito. Os autores concluíram que o perfil de linguagem de pacientes com SW, observado por meio dos PEALL, parece ter menos

especificidade cerebral, pois apresentou ativação de uma área cortical muito maior.

Pinheiro et al. (2010) avaliaram os PEALL por meio de frases em 12 indivíduos com SW, sendo que a última palavra da frase era composta por palavras congruentes ou incongruentes; os indivíduos deveriam relatar se a sentença tinha ou não coerência. Os resultados mostraram respostas atípicas para os componentes N1, P2 e P6, sugerindo anormalidades no processamento auditivo que podem influenciar nos processos de integração semântica.

Da mesma forma, Pinheiro et al. (2011) observaram, por meio da avaliação dos PEALL, alteração na amplitude de alguns componentes para determinadas sentenças (sendo que o N1 e o N3 tiveram amplitudes reduzidas e o P2 teve amplitude aumentada), bem como menor valor de latência para os componentes N1 e P2, em comparação ao grupo com desenvolvimento típico. Esses resultados sugeriram que um déficit no processamento *bottom-up* e *top-down* pode contribuir para uma deficiência tanto na percepção emocional da fala quanto nos processos semânticos de indivíduos com SW.

Fishman et al. (2011a) e Fishman et al. (2011b) avaliaram, por meio dos PEALL com estímulo de frases, 16 indivíduos adultos com SW. Eles observaram correlação entre o processamento cortical, mensurado por uma grande amplitude do componente N4, e o processamento de linguagem. Tal correlação não foi observada em indivíduos com desenvolvimento típico. Estes achados apoiaram a hipótese de que um alto nível de processamento cortical

para as habilidades linguísticas contribui para as características específicas de linguagem expressiva e hipersociabilidade em indivíduos com SW.

Também, Mills et al. (2013) avaliaram os PEALL por meio de sentenças em 74 indivíduos com SW. As características corticais para o processamento de linguagem demonstraram N1 com pequena amplitude, e P1 e P2 com grande amplitude; as respostas dos PEALL não tiveram correlação com o Quociente de Inteligência (QI).

Como observado, diversos estudos têm comparado os PEALL com processamento de linguagem, por meio de estímulos de frases; no entanto, estes estudos não têm investigado habilidades de processamento auditivo central, tal como a discriminação dos sons (Zarchi et al., 2015).

Assim, Lense et al. (2012) avaliaram o componente atencional P3 em um grupo de 18 adultos com média de idade de 27 anos e com SW, e 15 indivíduos com média de idade de 25 anos e com desenvolvimento típico. Foram utilizados três estímulos de diferentes instrumentos musicais, a saber, 42% de estímulo eliciado por trompete, 42% de estímulo eliciado por violoncelo e 16% de estímulo eliciado por piano, sendo que os indivíduos deveriam responder ao som do piano. Os resultados não demonstraram diferenças nos valores de latência entre os grupos; quanto à amplitude, os indivíduos com SW apresentaram menor amplitude do que indivíduos com desenvolvimento típico, porém, como esperado, ambos os grupos apresentaram maior amplitude para o estímulo de piano em comparação aos demais estímulos.

Também, Zarchi et al. (2015) avaliaram os PEALL com estímulo de tons por meio da análise da amplitude do complexo P1-N1-P2 e do MMN em 18

indivíduos com SW, com média de idade de 19 anos, e em 18 indivíduos com desenvolvimento típico pareados por gênero e idade cronológica. Os resultados foram comparados com resultados comportamentais no que tange à hipersensibilidade auditiva (por meio de uma entrevista) e às habilidades de compreensão verbal e memória de trabalho (por meio do teste *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised- WISC-R*). Os indivíduos com SW apresentaram maior amplitude do complexo P1-N1-P2 que teve correlação com a idade (sendo maior para indivíduos mais jovens), mas não teve correlação com o sexo. A amplitude do MMN também foi maior em indivíduos com SW, no entanto não teve correlação com a idade ou o sexo. Esses resultados demonstraram uma hiperatividade no processamento auditivo central em indivíduos com SW que, embora não foi correlacionada com a característica de hiperacusia (o que os autores acreditam ser por razão de apenas quatro pacientes não terem apresentado hiperacusia), sugere processos anormais para codificação e para mecanismos automáticos de detecção de mudanças de sons (discriminação), podendo justificar a boa habilidade de discriminação de tons observada em indivíduos com SW. Além disso, as respostas do complexo P1-N1-P2 foram associadas com a compreensão verbal, sugerindo que o processo atípico de codificação dos sons em indivíduos com SW pode interferir no funcionamento das funções cognitivas superiores.

Jacobs et al. (2018) avaliaram os PEALL em adultos com SW por meio de dois experimentos: no primeiro, três tons de um piano (raro, frequente e estímulo novo) foram utilizados para eliciar a resposta; no segundo os tons frequentes e raros foram eliciados por um piano, mas o estímulo novo foi um

estímulo completamente diferente. Observou-se que indivíduos com SW não apresentaram respostas diferentes do desenvolvimento típico para a codificação dos sons nos componentes P1 e N1. No entanto, indivíduos com SW apresentaram respostas de P3a com maior amplitude no segundo experimento, porém as respostas de P3b foram atenuadas. As respostas dos PEALL não foram correlacionadas com o QI e esses resultados indicaram um padrão de resposta de processamento auditivo mais complexo em indivíduos com SW para os estágios mais superiores do processamento, mas não para a detecção ou codificação sensorial dos sons. Desta forma, os resultados foram contra os achados de hiperresponsividade dos estímulos sonoros em indivíduos com SW.

Recentemente, Fraga et al. (2019) avaliaram os PEALL em 14 indivíduos entre quatro e 18 anos com SW. Foi observado aumento dos valores de latência de todos os componentes eliciados por estímulo de tons de 1 e 2 kHz, demonstrando um atraso maturacional em indivíduos com SW.

Métodos

4. MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo e aspectos éticos

Estudo de caso-controle observacional em indivíduos com SW atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP, sob número de registro on-line 15.825 (Anexo A). Os procedimentos da pesquisa foram realizados no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP, após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis e assinatura do Termo de Assentimento pelos indivíduos de pesquisa (Anexo B).

4.2. Casuística

4.2.1. Grupo Estudo

A seleção da amostra para compor o Grupo Estudo (GE) foi realizada adotando os seguintes critérios de inclusão:

- Indivíduos com o diagnóstico clínico e molecular da SW pela técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA);
- Indivíduos com idades entre sete e 17 anos;
- Indivíduos que passaram no último ano por avaliação de QI, por meio da escala *Wechsler Abreviada de Inteligência* (WASI), realizada por uma equipe de psicólogos da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

No que tange aos critérios de exclusão, foram considerados:

- Indivíduos com histórico de cirurgia otológica;
- Indivíduos com alteração de orelha média que foi descartada pela presença de curva timpanométrica do tipo B ou C com ausência de reflexos acústicos ipsi ou contralaterais (Jerger, 1970);
- Indivíduos que não realizaram todos os procedimentos propostos para compor o protocolo da presente pesquisa.

Considerando tais critérios, foram convidados 34 pacientes para compor o GE; no entanto apenas 17 contemplaram todos os critérios e foram incluídos na amostra (Figura 1), sendo sete do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Todos esses indivíduos eram destros e apresentavam idade cronológica entre sete e 17 anos ($11,88 \pm 3,12$) e idade mental entre três e 14 anos ($7,36 \pm 2,54$). O tempo de treinamento musical foi de zero a 10 meses ($2,24 \pm 3,19$) e o resultado da avaliação de QI total variou entre 37 e 98 pontos ($54,53 \pm 14,29$).

Figura 1- Fluxograma da seleção dos pacientes do GE

4.2.2. Grupo Controle

Para compor o Grupo Controle (GC) foi realizado contato com uma amostra de conveniência e os indivíduos foram convidados a participar do estudo. Para seleção destes indivíduos, foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Crianças e adolescentes entre sete e 17 anos, sem queixas cognitivas, neuropsicomotoras, escolares ou de linguagem que foram descartadas por meio de entrevista com os pais ou responsáveis;
- Indivíduos que nunca haviam participado de aulas de música e que nunca haviam realizado terapia fonoaudiológica;

- Indivíduos sem comprometimento auditivo.

Para descartar a presença de perda auditiva nestes pacientes, foi realizada as seguintes avaliações, e considerando os seguintes critérios de normalidade: Medidas de imitância acústica com curva timpanométrica tipo A, Ad ou Ar e reflexos acústicos presentes nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz, ipsi e contralaterais (Jerger, 1970); Audiometria tonal com limiares auditivos inferiores a 20 dB NA em todas as frequências testadas (0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz) (Santos e Russo, 1991); Limiar de Reconhecimento de Fala, sendo aceito resultado igual ou até 10 dB NA acima da média tritonal de 0,5, 1 e 2 kHz (Santos e Russo, 1991); Índice de Reconhecimento de Fala obtendo no mínimo 88% de acertos, na intensidade de 30 dB NA acima do Limiar de Reconhecimento de Fala (Russo et al., 2005).

Desta forma, foram avaliados 17 indivíduos destros, pareados por sexo e idade cronológica aos indivíduos do GE.

4.3. Material

Para este estudo foram utilizados os seguintes materiais:

- Protocolo de coleta da história clínica do paciente (Anexo C);
- Otoscópio da marca *Heine*, modelo Mini Heine 2000, para visualização do meato acústico externo;
- Imitanciômetro da marca *Interacustic*, modelo AT235, para realização das medidas de imitância acústica;
- Audiômetro da marca *Grason-Stadler* modelo GSI 61 para realização da avaliação audiológica comportamental;

-
- Cabina acústica atendendo à norma ANSI S3.1-1991 de quantidade de ruído ambiental;
 - Equipamento de dois canais *Smart EP USB Jr* da marca *Intelligent Hearing Systems (IHS 5020)* (Miami-Flórida) para a realização das EOAT (com fone 10D) e PEATE (com fone de inserção ER-3A);
 - Equipamento de 64 canais da marca *Neuroscan Electroencephalographic Systems* (El Passos, TX) modelo Stim 2, para a realização dos PEALL (com fone de inserção ER-3A) e touca *Quick Cap Ag/AgCl sintered* de 64 eletrodos;
 - Pasta abrasiva da marca NUPREP para a limpeza de pele;
 - Pasta condutiva para Eletroencefalograma da marca Tem 20TM;
 - Fita microporosa para fixação dos eletrodos.

4.4. Procedimentos

Inicialmente foi realizado um levantamento de dados dos prontuários dos indivíduos portadores de SW atendidos pela Unidade de Genética do Instituto da Criança da FMUSP e que tinham realizado a avaliação do QI; feito isto, uma planilha foi preenchida com os dados dos candidatos que contemplavam os critérios de inclusão.

Por meio de contato telefônico com os responsáveis foi realizada uma breve explicação dos procedimentos e os mesmos foram convidados a participar do estudo. Para as famílias que aceitaram, foi agendada uma data para realizar a avaliação audiológica, que foi composta pelos procedimentos descritos a seguir.

4.4.1. Anamnese

Inicialmente foi aplicada uma anamnese aos pais ou responsáveis com o objetivo de se obter informações sobre a história clínica pregressa do paciente quanto à questões que poderiam interferir na audição (Anexo C). Além disso, foi questionado quanto à experiência prévia com aulas ou treinamentos musicais, bem como quanto à sintomas de hipersensibilidade auditiva.

4.4.2. Meatoscopia

Foi realizada a visualização do meato acústico externo com o objetivo de verificar possíveis obstruções, tal como presença de cera, que pudessem comprometer a realização dos procedimentos audiológicos. Os indivíduos que apresentaram excesso de cera em qualquer uma das orelhas foram encaminhados avaliação otorrinolaringológica e retornaram para realizar a avaliação audiológica após conduta médica.

4.4.3. Medidas de imitância acústica

A avaliação das medidas de imitância acústica consistiu na colocação de uma sonda, que foi vedada no meato acústico externo do paciente por meio de uma oliva de látex, e de um fone supraural na orelha contralateral. A sonda é composta por dois alto-falantes e um microfone. Um dos alto-falantes é responsável por emitir um tom de 226 Hz no conduto auditivo externo do paciente e o microfone é capaz de mensurar a pressão sonora que se manteve dentro do meato acústico externo; assim, é possível obter as medidas do volume do meato acústico externo e da mobilidade do sistema tímpano-

ossicular em função da pressão (pico de admitância). O outro alto-falante e o fone supraural são responsáveis por emitir os estímulos sonoros para registro dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais (Carvallo e Couto, 2009). De acordo com a medida do pico de admitância, a curva timpanométrica foi caracterizada de acordo com os critérios de Jerger (1970). Os reflexos acústicos, ipsi e contralaterais nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz, foram testados manualmente até a intensidade de 110 dB NA, e foram retestados em casos de ausência de reflexos.

4.4.4. Audiometria tonal e vocal

Com o objetivo de determinar os limiares auditivos, as audiometrias tonal e vocal foram realizadas com o indivíduo dentro de cabina acústica. A audiometria tonal, foi realizada inicialmente por via aérea, nas frequências convencionais (0,25 a 8 kHz). Foram considerados como limiares auditivos normais valores inferiores a 25 dB NA. Quando qualquer frequência entre 0,5 e 4 kHz apresentava limiares superiores a 20 dB NA, era realizada a audiometria tonal por via óssea para determinar o tipo da perda auditiva, de acordo com o proposto por Silman e Silverman (1997). Para determinar o grau da perda auditiva foi considerada cada frequência separadamente, sendo: de 25 a 40 dB NA- grau leve; de 45 a 70 dB NA - grau moderado; de 75 a 90 dB NA - grau severo; a partir de 95 dB NA - grau profundo. Para a audiometria vocal, realizada com o intuito de complementar a avaliação, foram utilizados dois testes: Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF), no qual o avaliador falava palavras trissílabas ou polissílabas, e o paciente deveria repetir, buscando a menor intensidade na qual o paciente conseguia acertar pelo menos 50% das

palavras faladas, sendo que a normalidade do teste foi considerado valor igual ou até 10 dB acima da média tritonal (0,5, 1 e 2 kHz); e Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF), onde foi falada uma lista de 25 palavras monossilábicas na intensidade de 30 dB NA acima do limiar obtido no LRF, sendo considerados como normais resultados acima de 88% de acertos (Santos e Russo, 1991).

4.4.5. Loudness Discomfort Level (LDL)

Para determinar a presença de hiperacusia, além do questionamento aos pais sobre a reação dos filhos aos sons, foi realizada a pesquisa do limiar de desconforto para a sensação de intensidade. Foram avaliadas as frequências de 0,5 a 4 kHz, iniciando-se na intensidade de 50 dB NA, com aumento de 5 em 5 dB NA até que o indivíduo referisse sentir desconforto ou até a atingir a intensidade máxima do equipamento (120 dB NA). O estímulo era dado por dois segundos com intervalo de um segundo entre os estímulos. O critério de classificação de hiperacusia seguiu o proposto por Goldstein e Shulman (1996) (Quadro 1), considerando o limiar de desconforto em si ou o campo dinâmico, dado pela diferença entre o limiar de desconforto e o limiar de detecção dos sons.

Quadro 1- Classificação de hiperacusia

Hiperacusia	Campo Dinâmico	Limiar de desconforto
Negativa	≥ 60 dB em todas as frequências	≥ 95 dB em todas as frequências
Leve	50-55 dB em qualquer frequência	80-90 dB em duas ou mais frequências
Moderada	40-45 dB em qualquer frequência	65-75 em duas ou mais frequências
Severa	≤ 35 dB em qualquer frequência	≤ 60 dB em duas ou mais frequências

4.4.6. Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT)

As EOAT foram obtidas utilizando uma sonda acoplada ao meato acústico do paciente por meio de uma oliva de látex. Esta sonda possui um gerador de estímulo, destinado à emissão do estímulo sonoro no meato acústico, e um microfone que é capaz de captar a resposta eferente das células ciliadas da cóclea. O indivíduo foi orientado a sentar em uma poltrona reclinável, e a manter-se o mais quieto possível e com os olhos fechados durante o procedimento. Os parâmetros de coleta contemplaram a aquisição de 1024 estímulos clique com duração de 75 microssegundos, não linear, com taxa de apresentação de 19,30 estímulos por segundo, ganho de 4000, na intensidade de 80 dB NPS. A janela de análise foi mantida aberta em 30 ms, sendo analisadas as frequências de 1, 1,5, 2, 3 e 4 kHz. Para determinar a presença das EOAT, foi determinada estabilidade da sonda $\geq 70\%$, reprodutibilidade de resposta $\geq 50\%$ e foi utilizado o seguinte critério: relação sinal ruído (S/R) maior do que 3 dB NPS para as frequências de 1 e 1,5 kHz e maior do que 6 dB NPS para as demais frequências. Para a *Response*, foi considerada a presença de resposta em pelo menos três bandas de frequência. Em pacientes que apresentaram EOAT ausentes, a sonda foi reposicionada e uma nova mensuração foi realizada; foi considerada a melhor resposta obtida.

4.4.7. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE)

Inicialmente foi solicitado ao indivíduo sentar-se em uma poltrona reclinável, e o mesmo foi orientado que, durante o exame, deveria manter-se o mais quieto possível e com os olhos fechados. A seguir, foi realizada a limpeza

da pele com pasta abrasiva e os eletrodos foram fixados na superfície da pele do indivíduo com pasta condutiva e fita microporosa, seguindo o padrão *International Electrode System* IES 10-20 (Jasper, 1958). O eletrodo ativo (Fz) e o eletrodo terra (Fpz) foram posicionados na frente, e os eletrodos de referência posicionados na mastoide esquerda (M1) e direita (M2). Os valores de impedância dos eletrodos foram verificados e foi aceito para realização do procedimento valores entre 1 e 3 kOhms.

Este potencial foi obtido na intensidade de 80 dBnNA, por meio de estímulo clique na polaridade rarefeita em uma velocidade de apresentação de 27,7 estímulos por segundo, com filtro passa alto de 100 Hz e passa baixo de 1500 Hz, e janela de gravação de 12 ms. Os estímulos foram apresentados monoauralmente por meio de fones de inserção. Foram coletadas duas varreduras de 2000 estímulos cada, buscando a reprodutibilidade do traçado.

Para a análise qualitativa (normal/alterado), foi utilizado o critério de normalidade, conforme proposto pelo manual do Smart EP - *Intelligent Hearing Systems Manual* (Quadro 2), sendo considerado como normais o valor da média somado ou subtraído de um desvio padrão para a latência do interpico e até dois desvios padrão para a latência absoluta das ondas. Para a análise quantitativa, foram considerados os valores de latência absoluta das ondas I, III e V e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V em milissegundos.

Quadro 2- Padrão de normalidade dos valores de latência absoluta e latência de interpico (em milissegundos) de acordo com o equipamento IHS

	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-V
Média	1,59	3,64	5,57	3,98
Desvio Padrão	0,24	0,17	0,16	0,25

*Latência em milissegundos (ms)

4.4.8. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL)

Para a pesquisa dos PEALL foi utilizado o equipamento *Neuroscan Electroencephalographic Systems* modelo *Stim 2*, com pré-amplificador *SynAmps 2*, que disponibiliza de 64 canais de estimulação. O *software* para captação e análise foi o *Scan 4.5*.

Para registro das respostas corticais foi utilizada a touca de eletrodos *Quick-Cap 64 Channel*, com o *Quick-cel*, que é uma esponja específica para EEG inserida no eletrodo, que permite a condução do sinal elétrico por meio de uma solução alcalina. Foram utilizados eletrodos ativos nas regiões frontal, central, parietal e temporal, seguindo o padrão *International Electrode System* IES 10-20 (Jasper, 1958), sendo eles: Fpz, Fz, Cz, Pz, F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T7, T8, P7 e P8, além do eletrodo terra, posicionado entre os eletrodos Fpz e Cz. Também, cinco eletrodos de prata, com pasta condutiva, foram fixados por meio de uma fita microporosa, sendo um eletrodo na mastoide da orelha testada (eletrodo de referência) e quatro eletrodos (dois canais) fixados nas posições supra e infra ocular do olho esquerdo, e no canto externo do olho direito e esquerdo, destinados à captação do movimento ocular. A impedância dos eletrodos foi mantida igual ou inferior a 5 kOhms.

O estímulo utilizado foi o *Tone Burst* com tons de 1 kHz (estímulo frequente) e 2 kHz (estímulo raro), com duração de 100 ms cada, com envelope *Blackmam*, na intensidade de 70 dBnNA, apresentados monoauralmente por meio de fone de inserção, com intervalo inter-estímulo de 1000 ms e filtro passa-banda de 1 a 30 Hz. Dos 300 estímulos que foram apresentados, 15% referiam-se ao estímulo raro, sendo que o indivíduo foi

orientado a prestar atenção e a contar em voz alta ou a levantar a mão sempre que os estímulos raros apareciam, aleatoriamente, dentro de uma série de estímulos frequentes. Para assegurar que os participantes da pesquisa haviam compreendido a tarefa, foi-lhes permitido ouvir os estímulos previamente até que eles conseguissem distinguir os estímulos, sendo que a gravação do potencial só foi iniciada após o indivíduo ser capaz de realizar a tarefa envolvida.

Após registro, foi realizada uma inspeção visual do EEG, e os artefatos musculares ou de movimento ocular foram excluídos, sendo que para cada indivíduo restou pelo menos 30 estímulos raros e 200 estímulos frequentes para serem analisados. A janela de análise da resposta foi mantida entre -100 ms pré-estímulo e 600 ms pós-estímulo

No traçado correspondente ao estímulo frequente foram identificados os componentes P1 e P2 como picos positivos com amplitude máxima com latência por volta de 50 ms e 150 ms, respectivamente, e os componentes N1 e N2 como picos negativos com latência por volta de 100 ms e 200 ms, respectivamente; estes componentes foram analisados quanto à latência e a amplitude pico-a-pico (P1-N1 e P2-N2). A seguir, o traçado do estímulo raro foi subtraído do estímulo frequente e o componente P3 foi identificado na onda resultante como um pico positivo com amplitude máxima ocorrendo por volta de 300 ms, e foi analisado em relação a sua latência e amplitude pico-a-pico (N2-P3).

Os dados obtidos foram analisados cegamente por dois juízes (fonoaudiólogas com experiência clínica para análise de PEA), sendo que em

casos de divergências um terceiro juiz (que não teve acesso às análises anteriores) foi consultado. Além disso, foram identificadas as principais áreas corticais ativadas na geração da resposta do componente P3.

4.5. Análise dos dados

Os dados foram tabulados e uma análise estatística descritiva foi realizada considerando os seguintes aspectos:

- **Medidas de imitância acústica:** análise qualitativa (presença ou ausência de reflexo acústico) e quantitativa dos limiares obtidos em cada frequência;
- **Audiometria tonal limiar:** análise qualitativa (presença ou ausência de perda auditiva) e quantitativa dos limiares auditivos obtidos em cada frequência;
- **Loudness Discomfort Level (LDL):** análise qualitativa (presença ou ausência de hiperacusia) e quantitativa de acordo com o limiar obtido em cada frequência avaliada;
- **Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT):** análise qualitativa (presença ou ausência de resposta) e quantitativa da relação S/R;
- **Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE):** análise qualitativa (presença ou ausência de alteração) e quantitativa das latências absolutas das ondas I, III e V e das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V;
- **Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL):** análise quantitativa dos valores de latência absoluta dos

componentes P1, N1, P2, N2 e P3 (em milissegundos) e dos valores de amplitude P1-N1, P2-N2 e N2-P3 (em microvolts), e análise do mapa topográfico das principais áreas corticais ativadas na geração do componente P3.

Os dados foram tabulados e uma análise estatística descritiva e inferencial destas variáveis foi realizada por um profissional da área de estatística, por meio do *software* SPSS versão 22.

Os resultados obtidos em cada avaliação foram comparados entre os grupos, exceto para a audiometria tonal e para a análise qualitativa dos reflexos acústicos, uma vez que foi critério de inclusão do GC indivíduos sem alterações nesses testes.

Para tanto, utilizou-se testes estatísticos paramétricos quando a amostra seguia uma distribuição normal e testes não-paramétricos quando a amostra não apresentou distribuição normal e as suposições dos testes paramétricos não foram satisfeitas.

Assim, o teste ANOVA *Two way* ou o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para realizar as comparações múltiplas. A análise *post hoc* foi realizada por meio do teste T para amostras pareadas ou do teste Mann-Whitney para comparar as orelhas direita e esquerda, e por meio do teste T para amostra não pareada ou do teste Wilcoxon para comparar os grupos controle e estudo.

O teste do qui-quadrado de Pearson (χ^2) e o teste de coeficiente de concordância de Kappa foi adotado para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, tais como presença/ausência de resposta ou de alteração.

Além disso, a avaliação por meio dos PEALL foi correlacionada com os resultados de QI, idade cronológica e idade mental no GE, por meio do coeficiente de correlação de Spearman (ρ).

Para análise estatística dos dados, adotou-se nível de significância $\leq 0,05$ (5%). Os valores considerados estatisticamente significantes foram marcados com um asterisco (*) e o sinal # foi utilizado para mostrar as tendências à significância (valores de p entre 0,051 e 0,099) (Bussab and Morettin, 2002; Field, 2018).

Resultados

5. RESULTADOS

Para maior clareza, os resultados do presente estudo foram divididos em tópicos descritos a seguir:

- Limiares auditivos e a funcionalidade coclear;
- Medidas dos reflexos acústicos;
- Hipersensibilidade auditiva;
- Funcionalidade das vias auditivas em troco encefálico;
- Funcionalidade do sistema nervoso auditivo central.

5.1. Limiares auditivos e a funcionalidade coclear

Inicialmente, os limiares auditivos obtidos em cada frequência da audiometria tonal limiar de cada paciente do GE foram classificados como normais ou alterados. Embora nenhum dos pais ou familiares tenham relatado ciência de perda auditiva, foram observados seis pacientes que apresentaram perda auditiva (35,29% da amostra), descritos a seguir:

- Três pacientes com perda auditiva apenas nas frequências de 6 e 8 kHz bilateralmente;
- Um paciente com perda auditiva neurosensorial nas frequências de 3 a 6 kHz na orelha esquerda;
- Um paciente com perda auditiva neurosensorial isolada na frequência 4 kHz na orelha direita;
- Um paciente com perda auditiva neurosensorial nas frequências de 0,25 e 0,5 kHz na orelha direita.

Quanto ao grau da perda auditiva, observou-se apenas um paciente que apresentou perda auditiva de grau moderado em apenas uma frequência; os demais apresentaram perda auditiva de grau leve.

Apesar disto, as médias e o erro padrão dos limiares auditivos obtidos em cada frequência se mostraram dentro dos limites da normalidade (Gráfico 1). Foi realizada uma análise descritiva e, a seguir, as orelhas direita e esquerda foram comparadas, sendo que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre elas (Tabela 1).

Gráfico 1- Média e erro padrão dos limiares auditivos obtidos em cada frequência no GE

Tabela 1- Análise descritiva e comparação entre a orelha direita e esquerda dos limiares auditivos obtidos na audiometria tonal para cada frequência analisada

		Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor ⁺
0,25 kHz	OD	10,59	7,26	0,00	10,00	30,00	0,548
	OE	9,71	4,50	0,00	10,00	20,00	
0,5 kHz	OD	11,76	6,60	0,00	10,00	25,00	0,186
	OE	9,71	3,74	0,00	10,00	15,00	
1 kHz	OD	8,82	4,85	0,00	10,00	20,00	0,529
	OE	7,94	5,88	0,00	5,00	20,00	
2 kHz	OD	5,88	5,66	0,00	5,00	20,00	0,735
	OE	6,47	5,80	0,00	5,00	15,00	
3 kHz	OD	8,24	6,60	0,00	5,00	20,00	1,000
	OE	8,24	8,65	0,00	5,00	35,00	
4 kHz	OD	10,59	8,99	0,00	10,00	30,00	0,707
	OE	11,76	8,83	0,00	10,00	35,00	
6 kHz	OD	13,24	8,65	0,00	15,00	30,00	0,260
	OE	15,59	11,84	0,00	10,00	40,00	
8 kHz	OD	17,06	13,00	0,00	15,00	50,00	0,835
	OE	17,35	10,17	5,00	15,00	40,00	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; kHz- kilo Hertz; dB NA- decibel Nível de Audição.

⁺p-valor obtido pelo teste-T para amostras pareadas

Visto o pequeno número amostral e que dentre esses apenas seis pacientes apresentaram perda auditiva, não foi possível realizar uma análise inferencial para verificar a associação entre a presença da perda auditiva e a idade cronológica; no entanto, observou-se que os dados foram dispersos, não sugerindo nenhuma associação entre essas variáveis (Gráfico 2).

Gráfico 2- Distribuição dos pacientes com ou sem perda auditiva de acordo com a idade cronológica

Ainda, para analisar a funcionalidade coclear, foram mensuradas as medidas das EOAT. Inicialmente foram calculadas as porcentagens de respostas presentes em cada frequência avaliada para cada grupo. Foi verificada associação entre os grupos e o tipo de resposta das EOAT (presente ou ausente), exceto para a frequência de 4 kHz da orelha esquerda, sendo que maior incidência de ausência de resposta foi observada no GE (Tabela 2).

Tabela 2 - Porcentagens de respostas presentes das EOAT e o p-valor da associação da variável 'presença de resposta' em relação ao GE e GC para cada orelha

	EOAT	Presença de Resposta	GE	GC	p-valor ⁺
Orelha Direita	<i>Response</i>	Sim	52,90%	100,00%	0,003*
		Não	47,10%	0,00%	
	1 kHz	Sim	47,10%	82,40%	0,070 [#]
		Não	52,90%	17,60%	
	1,5 kHz	Sim	58,80%	100,00%	0,007*
		Não	41,20%	0,00%	
	2 kHz	Sim	47,10%	94,10%	0,007*
		Não	52,90%	5,90%	
	3 kHz	Sim	58,80%	100,00%	0,007*
		Não	41,20%	0,00%	
	4 kHz	Sim	17,60%	76,50%	0,002*
		Não	82,40%	23,50%	
Orelha Esquerda	<i>Response</i>	Sim	64,70%	100,00%	0,018*
		Não	35,3%	0,00%	
	1 kHz	Sim	52,90%	100,00%	0,003*
		Não	47,10%	0,00%	
	1,5 kHz	Sim	70,60%	100,00%	0,044*
		Não	29,40%	0,00%	
	2 kHz	Sim	52,90%	88,20%	0,057 [#]
		Não	47,10%	11,80%	
	3 kHz	Sim	58,80%	100,00%	0,007*
		Não	41,20%	0,00%	
	4 kHz	Sim	35,30%	52,90%	0,490
		Não	64,70%	47,10%	

Legenda: EOAT- Emissões Otoacústicas Transientes; GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; kHz- kilo Hertz; [#]p-valor com tendência à significância estatística; *p-valor estatisticamente significativo.

⁺p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson (χ^2)

A seguir, foram calculadas as medidas descritivas considerando a relação S/R para cada frequência em cada grupo. Inicialmente foi realizada uma análise de múltiplas comparações para cada frequência analisada, e para a *Response*, sendo que houve diferença significativa para todas as medidas (Tabela 3).

Tabela 3- Análise descritiva e comparação dos valores da relação S/R para cada medida analisada

		Orelha	Média (dB NPS)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-Z	p-valor ⁺
1 kHz	GE	OD	3,64	3,02	0,17	2,97	10,51	2,22	0,000*
		OE	3,45	2,39	0,04	3,71	8,78	3,48	
	GC	OD	8,73	5,07	1,17	7,75	16,18	-2,76	
		OE	10,65	5,94	3,16	8,07	21,53	-2,93	
1,5 kHz	GE	OD	5,98	4,72	0,10	5,11	14,63	2,42	0,003*
		OE	6,26	4,68	1,42	4,45	16,00	1,84	
	GC	OD	11,06	4,55	4,58	11,02	20,13	-2,24	
		OE	11,31	6,73	3,62	10,25	24,97	-2,03	
2 kHz	GE	OD	6,29	5,29	0,13	4,24	15,19	3,02	0,000*
		OE	5,90	4,80	0,93	6,41	14,57	1,80	
	GC	OD	12,84	4,86	3,03	13,42	21,42	-2,26	
		OE	11,60	5,88	1,27	12,17	21,83	-2,56	
3 kHz	GE	OD	8,21	5,92	0,58	9,68	16,42	2,95	0,000*
		OE	7,09	4,85	0,18	7,70	14,94	2,24	
	GC	OD	16,12	6,19	6,07	15,53	26,70	-2,09	
		OE	15,48	6,82	6,90	17,38	25,99	-3,11	
4 kHz	GE	OD	4,31	3,61	0,34	3,51	14,11	2,73	0,002*
		OE	5,47	5,35	0,39	4,15	20,58	1,63	
	GC	OD	10,26	5,74	1,92	8,93	22,12	-2,54	
		OE	9,75	7,13	1,99	6,57	25,12	-1,81	
Response	GE	OD	18,21	5,60	10,33	18,33	26,87	2,39	0,025*
		OE	19,26	4,58	13,46	17,38	17,12	0,95	
	GC	OD	23,17	4,66	17,07	21,72	30,06	-2,03	
		OE	21,62	4,72	13,28	21,61	28,88	-1,31	

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; dB NPS- decibel Nível de Pressão Sonora; kHz- kilo Hertz; *p-valor estatisticamente significativo.

⁺p-valor obtido pelo teste *Kruskal-Wallis*

Visto isto, foram comparadas as orelhas direita e esquerda em cada grupo, por meio do teste de Wilcoxon. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as orelhas em nenhum dos grupos ($p > 0,05$).

Considerando que não houve diferença entre as orelhas, os resultados das orelhas direita e esquerda foram agrupados para comparar os grupos. Observou-se diferenças estatisticamente significativas nas respostas entre os grupos, sendo que a relação S/R foi menor no GE, em todas as frequências analisadas (Gráfico 3).

Gráfico 3- Boxplot e comparação das respostas da relação S/R para cada frequência das EOAT entre ambos os grupos

Legenda: EOAT- Emissões Otoacústicas Transientes; GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; dB NPS-decibel Nível de Pressão Sonora; kHz-kilo Hertz; *p-valor estatisticamente significativo;

Também foi realizada uma análise para verificar a concordância entre a perda auditiva e a *Response* das EOAT, sendo que não foi observada concordância entre as variáveis (Tabela 4).

Tabela 4- Concordância entre a *Response* das EOAT e a presença de perda auditiva

		EOAT		Valor de Kappa
		Perda auditiva	Ausente	
Orelha Direita	Sim	5,88%	17,65%	-0,378
	Não	47,06%	29,41%	
Orelha Esquerda	Sim	11,76%	11,76%	-0,120
	Não	52,95%	22,53%	

Legenda: EOAT- Emissões Otoacústicas Transientes

5.2. Medidas dos reflexos acústicos

No que tange à análise dos reflexos acústicos, foi computada inicialmente a porcentagem de reflexos acústicos presentes para cada frequência analisada nos indivíduos do GE. Observou-se maior ausência de resposta para os reflexos acústicos contralaterais e para a frequência de 4 kHz (Tabela 5).

Tabela 5- Porcentagem de reflexos acústicos ipsi e contralaterais presentes para cada orelha no GE

		0,5 kHz	1 kHz	2 kHz	4 kHz
OD	Ipsilateral	94,12%	88,24%	88,24%	88,24%
	Contralateral	76,47%	76,47%	76,47%	64,71%
OE	Ipsilateral	94,12%	94,12%	94,12%	88,24%
	Contralateral	82,35%	82,35%	76,47%	76,47%

Legenda: OD-Orelha Direita; OE-Orelha Esquerda; kHz- kilo Hertz.

A seguir, foi realizada uma análise descritiva para cada frequência analisada dentre os pacientes que apresentaram presença de reflexo acústico. Quanto à análise inferencial de comparações múltiplas, realizada por meio do teste ANOVA *Two way*, foi observada diferença significativa apenas para os reflexos acústicos ipsilaterais na frequência de 0,5 kHz (Tabela 6) e para os reflexos acústicos contralaterais apenas na frequência de 1 kHz, além da frequência de 0,5 kHz que apresentou tendência à significância estatística (Tabela 7).

Tabela 6- Análise descritiva e comparação dos valores dos reflexos acústicos ipsilaterais em cada frequência analisada

	Grupo	Orelha	N	Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor F	p-valor ⁺
0,5 kHz	GE	OD	16	95,00	10,33	75,00	95,00	110,00	3,74	0,016*
		OE	16	95,00	10,17	75,00	97,50	110,00		
	GC	OD	17	88,82	5,46	80,00	90,00	100,00		
		OE	17	87,94	5,02	80,00	90,00	100,00		
1 kHz	GE	OD	15	92,67	10,50	75,00	90,00	110,00	1,77	0,163
		OE	16	93,75	8,27	80,00	95,00	110,00		
	GC	OD	17	89,41	4,29	80,00	90,00	95,00		
		OE	17	88,82	5,16	80,00	90,00	100,00		
2 kHz	GE	OD	15	91,67	11,29	75,00	90,00	110,00	0,67	0,574
		OE	16	92,81	8,75	75,00	95,00	105,00		
	GC	OD	17	90,00	5,59	80,00	90,00	100,00		
		OE	17	89,12	6,43	80,00	90,00	100,00		
4 kHz	GE	OD	15	90,33	8,34	80,00	90,00	110,00	0,17	0,914
		OE	15	91,33	9,15	75,00	90,00	105,00		
	GC	OD	17	92,35	7,31	80,00	95,00	100,00		
		OE	17	91,76	7,69	80,00	95,00	100,00		

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda;
N- Número amostral; kHz- kilo Hertz; dB NA- Decibel Nível de Audição; *p-valor
estatisticamente significativo.

+p-valor obtido pelo teste ANOVA *Two way*

Tabela 7- Análise descritiva e comparação dos valores dos reflexos acústicos contralaterais em cada frequência analisada

	Grupo	Orelha	N	Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor F	p-valor*
0,5 kHz	GE	OD	12	101,25	8,01	80,00	102,50	110,00	2,62	0,059 [#]
		OE	14	99,29	9,58	80,00	100,00	110,00		
	GC	OD	17	93,82	5,74	80,00	95,00	100,00		
		OE	17	95,59	8,27	80,00	95,00	110,00		
1 kHz	GE	OD	12	99,58	8,65	80,00	100,00	110,00	2,89	0,043*
		OE	14	98,21	9,32	75,00	100,00	110,00		
	GC	OD	17	92,94	6,14	80,00	90,00	110,00		
		OE	17	93,53	5,80	85,00	95,00	100,00		
2 kHz	GE	OD	12	98,75	9,80	80,00	100,00	110,00	1,03	0,385
		OE	13	96,92	10,90	80,00	100,00	110,00		
	GC	OD	17	95,00	5,86	85,00	95,00	110,00		
		OE	17	93,82	5,46	85,00	95,00	105,00		
4 kHz	GE	OD	10	95,00	10,54	80,00	100,00	110,00	0,10	0,958
		OE	13	96,54	10,68	80,00	100,00	110,00		
	GC	OD	17	96,76	6,36	85,00	100,00	110,00		
		OE	17	95,88	7,55	85,00	95,00	110,00		

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- Número amostral; kHz- kilo Hertz; dB NA- decibel Nível de Audição; *p-valor estatisticamente significativo; [#]p-valor com tendência à significância estatística.

*p-valor obtido pelo teste pela ANOVA *Two way*

Visto isso, foram comparadas as orelhas direita e esquerda, sendo que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) em nenhum dos grupos, tanto para os reflexos acústicos ipsilaterais quanto para os contralaterais.

Considerando que não houve diferença entre as orelhas, os resultados das orelhas direita e esquerda foram agrupados para comparar os resultados dos limiares dos reflexos acústicos entre os grupos. Observou-se diferenças estatisticamente significativas para as frequências de 0,5 e 1 kHz, tanto para os reflexos ipsilaterais (Gráfico 4) quanto contralaterais (Gráfico 5), sendo que limiares mais elevados foram observados no GE.

Os desvios padrão individuais foram usados para calcular os intervalos.

p-valor obtido pelo teste-T para duas amostras independentes

Gráfico 4- Intervalo de confiança para a média dos limiares dos reflexos acústicos ipsilaterais para cada frequência analisada em ambos os grupos

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; dB NA- decibel Nível de Audição; kHz- kilo Hertz; IC- Intervalo de Confiança; *p-valor estatisticamente significativo.

Os desvios padrão individuais foram usados para calcular os intervalos.

p-valor obtido pelo teste-T para duas amostras independentes

Gráfico 5- Intervalo de confiança para a média dos limiares dos reflexos acústicos contralaterais para cada frequência analisada em ambos os grupos

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; dB NA- decibel Nível de Audição; kHz- kilo Hertz; IC- Intervalo de Confiança; *p-valor estatisticamente significativo.

5.3. Hipersensibilidade auditiva

A análise do LDL consistiu inicialmente na determinação da porcentagem de respostas presentes obtidas em cada frequência analisada. Houve tendência à associação entre a presença/ausência das respostas do LDL e os grupos na frequência de 4 kHz na orelha direita e nas frequências de 3 kHz e 4 kHz na orelha esquerda, sendo que o GE apresentou maior porcentagem de presença de resposta (Tabela 8).

Tabela 8- Porcentagens de respostas presentes no LDL em cada grupo em ambas as orelhas e o p-valor da associação da variável 'Presença de Resposta' em relação aos GE e GC

	LDL	Presença de Resposta	GE	GC	p-valor*
Orelha Direita	0,5 kHz	Sim	52,90%	41,20%	0,495
		Não	47,10%	58,80%	
	1 kHz	Sim	64,70%	52,90%	0,492
		Não	35,30%	47,10%	
	2 kHz	Sim	64,70%	52,90%	0,492
		Não	35,30%	47,10%	
	3 kHz	Sim	64,70%	52,90%	0,492
		Não	35,30%	47,10%	
	4 kHz	Sim	52,90%	23,50%	0,080 [#]
		Não	47,10%	76,50%	
Orelha Esquerda	0,5 kHz	Sim	58,80%	52,90%	0,731
		Não	41,20%	47,10%	
	1 kHz	Sim	58,80%	52,90%	0,731
		Não	41,20%	47,10%	
	2 kHz	Sim	64,70%	52,90%	0,492
		Não	35,30%	47,10%	
	3 kHz	Sim	64,70%	35,30%	0,090 [#]
		Não	35,30%	64,70%	
	4 kHz	Sim	58,80%	29,40%	0,080 [#]
		Não	41,20%	70,60%	

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; kHz- kilo Hertz; [#]p-valor com tendência à significância estatística.

*p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson (χ^2)

Dentre os pacientes que apresentaram desconforto na avaliação do LDL, foram computadas e analisadas as medidas descritivas em cada frequência. A seguir, foi realizada uma análise de comparações múltiplas a fim de verificar as

diferenças dos resultados obtidos em cada frequência. Observou-se diferenças estatisticamente significativas, exceto para a frequência de 4 kHz, e para a frequência de 2 kHz que teve apenas tendência à significância (Tabela 9).

Tabela 9- Análise descritiva e comparação dos valores do LDL para cada frequência analisada

	Orelha	N	Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor Z	p-valor ⁺
0,5 kHz	GE	OD	9	84,44	20,98	50,00	85,00	110,00	1,98
		OE	10	85,00	19,72	50,00	95,00	100,00	2,19
	GC	OD	7	105,00	5,77	95,00	105,00	110,00	-1,81
		OE	9	103,89	8,58	90,00	110,00	110,00	-2,12
1 kHz	GE	OD	11	93,18	18,48	60,00	100,00	115,00	2,43
		OE	10	88,00	15,67	60,00	95,00	105,00	1,93
	GC	OD	9	111,11	8,21	95,00	115,00	120,00	-1,47
		OE	9	108,89	11,12	90,00	115,00	120,00	-2,70
2 kHz	GE	OD	11	91,82	21,83	50,00	100,00	115,00	1,89
		OE	11	91,36	15,83	60,00	100,00	110,00	0,96
	GC	OD	9	107,22	10,64	85,00	110,00	120,00	-0,91
		OE	9	103,89	14,31	85,00	100,00	120,00	-1,76
3 kHz	GE	OD	11	90,45	21,15	50,00	90,00	115,00	2,71
		OE	11	90,45	15,88	55,00	95,00	110,00	0,21
	GC	OD	9	109,44	11,58	85,00	110,00	120,00	-1,13
		OE	6	100,00	11,83	85,00	105,00	110,00	-1,58
4 kHz	GE	OD	9	86,67	21,51	45,00	90,00	110,00	1,71
		OE	10	86,00	17,61	50,00	90,00	110,00	0,60
	GC	OD	4	103,75	11,09	90,00	105,00	115,00	-0,61
		OE	5	96,00	11,94	80,00	95,00	110,00	-1,13

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- Número amostral; dB NA- decibel Nível de Audição; kHz- kilo Hertz; *p-valor estatisticamente significativo; #p-valor com tendência à significância estatística.

⁺p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis

A seguir, foram comparadas, por meio do teste Wilcoxon, as orelhas direita e esquerda de cada grupo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as orelhas ($p > 0,05$). Considerando isto, os resultados das orelhas direita e esquerda foram agrupados para comparar os grupos. Observou-se diferenças estatisticamente significativas, exceto para a

frequência de 4 kHz que apresentou apenas tendência à significância estatística, sendo que o GE apresentou limiares diminuídos em comparação ao GC (Gráfico 6).

Gráfico 6- Boxplot dos limiares de desconforto (LDL) para cada frequência analisada e comparação entre ambos os grupos

Legenda: GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; dB NA- decibel Nível de Audição; kHz- kilo Hertz; *p-valor estatisticamente significativo; #p-valor com tendência à significância estatística.

A análise do limiar de desconforto indicou presença de hiperacusia em seis pacientes do GE, sendo três de grau leve, dois de grau moderado e um de grau severo. Entre os pacientes do GC, a hiperacusia foi observada em dois pacientes, sendo em ambos de grau leve.

Dentre os indivíduos do GE, foi analisada a associação entre a presença de hiperacusia e a idade cronológica. Embora o número amostral seja pequeno, o que impossibilitou realizar uma análise estatística inferencial, observou-se que a maioria dos indivíduos que apresentou hiperacusia tinha menos de 10 anos de idade (quatro dentre seis pacientes), ao contrário dos

pacientes que não apresentaram hiperacusia, em que a maioria tinha mais de 10 anos de idade (nove dentre 11 pacientes) (Gráfico 7).

Gráfico 7- Distribuição dos pacientes com ou sem hiperacusia de acordo com a idade cronológica

Também, foi possível observar que houve associação entre a presença/ausência de hiperacusia e a presença/ausência de reflexos acústicos contralaterais da orelha direita em todas as frequências testadas e uma tendência à associação para os reflexos contralaterais da orelha esquerda nas frequências de 1 e 2 kHz, sendo que a maioria dos pacientes que tinham reflexos acústicos ausentes, apresentaram hiperacusia (Tabela 10).

Tabela 10- Associação entre 'presença' e 'ausência' dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais e a 'presença' e 'ausência' de hiperacusia para cada orelha do GE

	Frequência	Reflexo Acústico	Hiperacusia		p-valor ⁺
			Sim	Não	
Orelha Direita	0,5 kHz	Presente	100,00%	96,30%	0,611
		Ausente	0,00%	3,70%	
	1 kHz	Presente	100,00%	92,60%	0,462
		Ausente	0,00%	7,40%	
	2 kHz	Presente	85,70%	96,30%	0,291
		Ausente	14,30%	3,70%	
	4 kHz	Presente	85,70%	96,30%	0,291
		Ausente	14,30%	3,70%	
	Contralateral (Aferência Orelha esquerda)	Presente	71,40%	96,30%	0,040*
		Ausente	28,60%	3,70%	
		Presente	71,40%	96,30%	0,040*
		Ausente	28,60%	3,70%	
		Presente	57,10%	96,30%	0,004*
		Ausente	42,90%	3,70%	
		Presente	57,10%	96,30%	0,004*
		Ausente	42,90%	3,70%	
Orelha Esquerda	0,5 kHz	Presente	100,00%	96,40%	0,640
		Ausente	0,00%	3,60%	
	1 kHz	Presente	100,00%	96,40%	0,645
		Ausente	0,00%	3,60%	
	2 kHz	Presente	100,00%	96,40%	0,645
		Ausente	0,00%	3,60%	
	4 kHz	Presente	83,30%	96,40%	0,220
		Ausente	16,70%	3,60%	
	Contralateral (Aferência Orelha direita)	Presente	83,30%	89,30%	0,684
		Ausente	16,70%	10,70%	
		Presente	66,70%	92,90%	0,071 [#]
		Ausente	33,30%	7,10%	
		Presente	66,70%	92,90%	0,071 [#]
		Ausente	33,30%	7,10%	
		Presente	66,70%	85,70%	0,273
		Ausente	33,30%	14,30%	

Legenda: kHz- kilo Hertz; *p-valor estatisticamente significativo; #p-valor com tendência à significância estatística.

⁺p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson (χ^2)

5.4. Funcionalidade das vias auditivas em tronco encefálico

Na avaliação por meio dos PEATE, foi obtido resultado alterado em quatro pacientes do GE e em quatro pacientes do GC, sendo que não houve associação entre a porcentagem de respostas alteradas e os grupos, demonstrando que a alteração no PEATE não foi um marcador específico para a síndrome (Tabela 11). Dentre os indivíduos que apresentaram comprometimento nas vias auditivas do tronco encefálico, a principal alteração encontrada foi o aumento das latências das ondas III e V no GE e da onda III no GC.

Tabela 11- Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) para cada onda e para o interpico I-V e p-valor das associações entre a variável 'Resposta do PEATE' em relação aos grupos

	Resposta do PEATE	GE	GC	p-valor ⁺
Onda I	Normal	94,10%	100,00%	0,310
	Alterado	5,90%	0,00%	
Onda III	Normal	76,50%	88,20%	0,372
	Alterado	23,50%	11,80%	
Onda V	Normal	88,20%	94,10%	0,550
	Alterado	11,80%	5,90%	
Interpico I-V	Normal	94,10%	94,10%	1,000
	Alterado	5,90%	5,90%	

Legenda: PEATE- Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; GC-Grupo Controle; GE-Grupo Estudo.

⁺p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson (χ^2)

Os resultados obtidos no PEATE foram analisados de acordo com as medidas descritivas para os valores de latência das ondas I, III e V (Tabela 12), e latência dos interpicos I-III, III-V e I-V (Tabela 13). Inicialmente uma análise de comparações múltiplas foi realizada a fim de comparar as latências absolutas e as latências dos interpicos. Diferença estatisticamente significativa foi observada apenas para a latência do interpico III-V.

Tabela 12- Análise descritiva e comparação entre os valores de latência das ondas I, III e V em cada grupo

		Orelha	Média (ms)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-Z	p-valor ⁺
Onda I	GE	OD	1,657	0,161	1,40	1,68	2,08	0,89	0,540
		OE	1,599	0,165	1,33	1,60	1,90	-0,26	
	GC	OD	1,658	0,130	1,45	1,65	1,90	0,64	
		OE	1,625	0,090	1,50	1,63	1,82	-1,27	
Onda III	GE	OD	3,851	0,253	3,58	3,75	4,55	0,13	0,988
		OE	3,834	0,204	3,58	3,83	4,38	-0,36	
	GC	OD	3,811	0,156	3,48	3,83	4,03	0,07	
		OE	3,789	0,153	3,50	3,77	4,03	0,16	
Onda V	GE	OD	5,621	0,228	5,25	5,65	6,05	0,96	0,497
		OE	5,617	0,217	5,30	5,63	6,13	0,81	
	GC	OD	5,677	0,182	5,25	5,70	5,92	-0,85	
		OE	5,682	0,158	5,40	5,67	5,95	-0,93	

Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; ms-milissegundos.

⁺p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis

Tabela 13- Análise descritiva e comparação entre os valores de latência dos interpicos I-III, III-V e I-V em cada grupo

		Orelha	Média (ms)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-Z	p-valor ⁺
Interpico I-III	GE	OD	2,181	0,169	1,75	2,20	2,47	-1,38	0,222
		OE	2,248	0,124	2,07	2,23	2,52	-0,52	
	GC	OD	2,152	0,110	1,93	2,17	2,32	-0,01	
		OE	2,171	0,124	1,93	2,18	2,38	1,92	
Interpico III-V	GE	OD	1,757	0,173	1,48	1,75	2,10	1,65	0,010*
		OE	1,784	0,116	1,60	1,78	2,05	2,20	
	GC	OD	1,872	0,109	1,67	1,88	2,07	-2,09	
		OE	1,892	0,109	1,73	1,90	2,08	-1,76	
Interpico I-V	GE	OD	3,952	0,126	3,68	3,95	4,22	0,45	0,183
		OE	4,030	0,099	3,90	4,00	4,27	1,33	
	GC	OD	4,020	0,162	3,70	4,03	4,25	-2,10	
		OE	4,055	0,155	3,73	4,07	4,28	0,31	

Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; ms-milissegundos; *p-valor com diferença estatisticamente significativa.

⁺p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis

Desta forma, o teste Wilcoxon foi utilizado para comparar a latência do interpico III-V. Observou-se entre as orelhas direita e esquerda tendência à significância estatística para o GE ($p=0,081$), sendo o maior valor para a orelha esquerda. Na comparação entre os grupos por meio do teste Mann-Whitney, observou-se diferença estatisticamente significativa na orelha direita ($p=0,033$) e na orelha esquerda ($p=0,011$), sendo que a maior latência de interpico foi observada no GC.

5.5. Funcionalidade do sistema nervoso auditivo central

No que tange à análise dos PEALL, foram analisadas as latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3, bem como as amplitudes P1-N1, P2-N2 e N2-P3. Inicialmente foi realizada uma análise de comparações múltiplas e observou-se diferenças significativas para as latências dos componentes N1, N2 e P3, e para as amplitudes P2-N2 e N2-P3; além disso, observou-se tendência à diferença significativa para a latência de P1 (Tabela 14; Tabela 15). A média dos traçados também demonstraram diferenças entre os grupos (Figura 2).

Tabela 14- Estatística descritiva e p-valor para a comparação das latências dos componentes dos PEALL

	Variável	Orelha	Média (ms)	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-Z	p-valor ⁺
P1	GC	OD	67,12	16,59	42	83,00	95	-1,28	0,092 [#]
		OE	67,29	21,15	42	82,50	115	-1,62	
	GE	OD	86,71	32,05	45	75,00	140	1,69	
		OE	82,71	27,20	48	76,00	128	1,22	
N1	GC	OD	118,59	20,15	94	107,00	155	-1,52	0,033 [*]
		OE	118,88	26,09	93	106,00	166	-1,77	
	GE	OD	137,29	17,34	112	135,00	175	2,25	
		OE	132,59	18,50	90	136,00	168	1,04	
P2	GC	OD	192,06	30,65	154	184,00	259	0,16	0,590
		OE	189,35	30,70	144	176,00	257	-0,38	
	GE	OD	192,71	18,08	162	195,00	228	1,20	
		OE	183,41	17,39	161	183,00	217	-0,98	
N2	GC	OD	243,35	38,61	186	242,00	318	2,86	0,000 [*]
		OE	244,41	35,29	188	241,00	319	-3,10	
	GE	OD	251,12	27,19	203	252,00	297	4,09	
		OE	236,82	20,28	206	231,00	274	-3,85	
P3	GC	OD	336,47	38,42	272	327,00	424	3,33	0,000 [*]
		OE	331,18	29,56	279	328,00	388	-3,59	
	GE	OD	358,00	35,93	306	358,50	457	4,65	
		OE	343,35	30,78	291	350,00	418	-4,29	

Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; ms-milissegundos; DP- Desvio Padrão; *p-valor estatisticamente significativo; #p-valor com tendência à significância estatística.

⁺p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis

Tabela 15- Estatística descritiva e p-valor para a comparação das amplitudes dos componentes dos PEALL

	Variável	Orelha	Média (µV)	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-Z	p-valor ⁺
P1-N1	GC	OD	3,85	2,42	1,51	2,90	9,7	0,05	0,562
		OE	4,23	2,43	1,38	3,90	9,2	0,98	
	GE	OD	3,52	1,89	0,10	3,900	6,6	0,28	
		OE	3,09	1,88	0,31	3,400	7,5	-1,30	
P2-N2	GC	OD	3,03	1,37	0,92	2,93	5,4	-0,01	0,049*
		OE	4,52	2,46	0,91	4,00	9,6	2,60	
	GE	OD	3,01	2,14	0,52	2,270	8,8	-0,86	
		OE	2,61	1,56	0,82	2,940	6,9	-1,73	
N2-P3	GC	OD	7,78	4,61	2,35	7,00	20	1,49	0,014*
		OE	8,98	6,42	1,41	7,60	26,3	2,20	
	GE	OD	4,73	2,52	1,24	4,850	10,5	-2,09	
		OE	4,87	2,21	1,15	5,400	8,2	-1,64	

Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; µV- microvolt; DP- Desvio Padrão; *p-valor estatisticamente significativo; ⁺p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis

Figura 2- Média dos traçados dos PEALL em cada grupo para cada estímulo em ambas as orelhas

Considerando isto, comparou-se as orelhas direita e esquerda para cada grupo, por meio do teste Wilcoxon. Houve diferença estatisticamente

significativa apenas para a latência do componente N2 no GE ($p=0,043$), sendo que os maiores valores foram observados na orelha direita, e houve tendência à significância estatística para a amplitude de P2-N2 no GC ($p=0,076$), sendo que os maiores valores foram observados na orelha esquerda.

A seguir, foi realizada a comparação entre os grupos. Observou-se que os indivíduos do GE apresentaram maiores valores de latência em comparação aos indivíduos do GC, com diferença estatisticamente significativa para o componente N1 na orelha esquerda, e com tendência à significância estatística para os componentes P1 em ambas as orelhas, e P3 na orelha esquerda (Gráfico 8). Quanto aos valores de amplitude, observou-se que o GE apresentou menores valores para a amplitude de P2-N2 na orelha direita e para a amplitude de N2-P3 em ambas as orelhas com diferenças estatisticamente significativas em comparação ao GC (Gráfico 9).

Gráfico 8- Comparação das latências obtidas no PEALL entre os grupos

Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; ms- milissegundos; #p-valor com tendência à significância estatística; *p-valor estatisticamente significativo.

Gráfico 9- Comparação das amplitudes obtidas no PEALL entre os grupos

Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; mV-microvolt; *p-valor estatisticamente significativo.

O presente estudo também teve por objetivo correlacionar os resultados dos PEALL com a idade cronológica, a idade mental e o QI no GE. Assim, utilizando o coeficiente de correlação de Spearman (ρ), foi possível verificar algumas correlações entre as variáveis.

Observou-se correlação negativa entre a idade cronológica e a amplitude de P1-N1 para a orelha direita ($\rho = -0,567$; $p\text{-valor} = 0,018$), indicando que quanto maior a idade menor foi o valor da amplitude. Não foi encontrada correlação entre a idade mental e os resultados dos PEALL.

Quanto ao QI, foi possível observar uma correlação negativa com a latência do componente N2 para a orelha esquerda ($\rho = -0,536$; $p\text{-valor} = 0,026$), indicando que, quanto maior o QI, menor o valor de latência, bem como foi possível observar uma correlação positiva entre QI e a amplitude P1-N1 para a orelha esquerda ($\rho = 0,482$; $p\text{-valor} = 0,050$), indicando que quanto maior o valor de QI, maior foi a amplitude.

Na análise dos mapas topográficos das regiões corticais ativadas, responsáveis pela geração do componente P3, observou-se maior ativação das regiões frontais e parietais à esquerda tanto para a estimulação pela orelha direita quanto pela orelha esquerda (Figura 3). Não foi possível realizar análise estatística, visto o pequeno número de ocorrência em cada região cortical; apesar disto, observou-se distribuição semelhante, sem diferenças aparentes entre os grupos (Gráfico 10).

Figura 3- Topografia da ativação cortical para geração do P3 em ambos os grupos

Gráfico 10- Distribuição das principais regiões corticais ativadas na geração do componente P3 dos PEALL de ambos os grupos para cada orelha
Legenda: GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo;

Discussão

6. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a funcionalidade das vias auditivas periféricas e centrais em indivíduos com SW, e comparar com os resultados obtidos em indivíduos com desenvolvimento típico e sem queixas auditivas.

Considerando que na presente pesquisa avaliou-se o sistema auditivo como um todo, foi possível verificar a associação entre alguns testes da bateria audiológica, permitindo compreender alguns pontos que ainda estavam questionados na literatura existente.

6.1. Limiares auditivos e a funcionalidade coclear

Os resultados obtidos por meio da audiometria tonal limiar demonstraram perda auditiva em 35% da população estudada com SW, sendo esta de grau leve para a maioria dos casos e acometendo principalmente as frequências altas, a partir de 3 kHz.

Cabe relatar, que foi critério de exclusão pacientes com comprometimento de orelha média para não influenciar os resultados dos demais procedimentos. Se considerarmos os 24 pacientes com SW que compareceram inicialmente, observou-se perda auditiva em 10 indivíduos, ou seja, 41,66% da amostra, sendo que quatro deles (16,66% do total) foram excluídos do estudo por apresentar perda auditiva condutiva. Desta forma, embora seja notório que a perda auditiva neurossensorial tenha maior incidência nesta síndrome, não se pode ignorar a existência do comprometimento condutivo.

Outros estudos, observaram porcentagem até superior de pacientes com comprometimento de orelha média, correspondendo a 23% (Bedeschi et al.,

2011; Barozzi et al., 2012), 38% (Morris et al., 1988), 47% (Zarchi et al., 2011), chegando a 61% dos casos (Klein et al., 1990).

Marler et al. (2010), embora não tenham observado alteração de orelha média dentre a população pediátrica, observaram que 22% dos adultos apresentaram outros tipos de curva timpanométrica, que não a do tipo A, sugerindo que indivíduos com SW podem ter maior chance de apresentar alterações de orelha média do que a população em geral.

Muitos estudos corroboraram os resultados do presente estudo, destacando uma alta incidência de perda auditiva na SW (Marler et al., 2005), correspondendo de 25% a 59% dos indivíduos em idade escolar (Marler et al., 2010; Barozzi et al., 2012), sendo esta perda auditiva predominantemente neurossensorial (Cherniske et al, 2004; Marler et al., 2005; Gothelf et al., 2006; Marler et al., 2010; Bedeschi et al., 2011; Attias, 2013; Barozzi et al., 2013; Fraga et al., 2019), de grau leve a moderado (Cherniske et al, 2004; Gothelf et al., 2006; Marler et al., 2010; Zarchi et al., 2011; Fraga et al., 2019) e com principal prejuízo das frequências altas (Cherniske et al, 2004; Marler et al., 2005; Gothelf et al., 2006; Zarchi et al., 2011; Barozzi et al., 2012; Attias, 2013, Barozzi et al., 2013).

Em indivíduos adultos, a literatura demonstra presença de perda auditiva de 38,46% (Bedeschi et al., 2011) a 80% dos casos avaliados (Cherniske et al., 2004), sendo esta progressiva (Barozzi et al., 2012) e de surgimento precoce, iniciando na adolescência ou no começo da vida adulta (Johnson et al., 2001; Marler et al., 2005; Marler et al., 2010; Bedeschi et al., 2011; Attias, 2013).

O presente estudo contou com um pequeno número amostral e considerou para avaliação indivíduos com um intervalo de faixa etária restrito (apenas 10 anos). Além disso, dentre os pacientes avaliados, menos de 50%

dos pacientes apresentaram perda auditiva, o que impossibilitou realizar uma análise estatística de associação entre a idade cronológica e a presença de perda auditiva.

Apesar disto, observou-se no Gráfico 2 uma distribuição dispersa, tanto para os pacientes que apresentaram perda auditiva, quanto para os pacientes que não a apresentaram. Também, observou-se que o paciente com a menor idade cronológica (sete anos), já apresentou perda auditiva neurosensorial. Este resultado, além de confirmar o aparecimento precoce da perda auditiva em pacientes com SW, destaca que o comprometimento coclear pode surgir não apenas na adolescência ou início da vida adulta, mas ainda na infância.

Alguns estudos destacaram que a perda auditiva na SW tem configuração semelhante à da perda auditiva induzida por ruído, e que isto pode ser em decorrência da ausência de reflexo acústico, visto que o mecanismo fisiológico do reflexo pode proteger o sistema auditivo de sons de forte intensidade (Gothelf et al., 2006; Attias et al., 2008).

Sabe-se que a perda auditiva induzida por ruído está relacionada ao estresse oxidativo. Assim, um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS) pode ocorrer por descontrole das funções da mitocôndria, isquemia e excitação tóxica, o que leva a um aumento na produção de radicais livres deixando algumas regiões da cóclea, principalmente as células ciliadas externas, a estria vascular e as células ciliadas internas da base da cóclea, mais vulneráveis a lesões (Ohlemiller et al., 1999; Henderson et al., 2006; Yamashita, 2015).

Diversos estudos têm avaliado os genes envolvidos na regulação das espécies reativas de oxigênio. Apesar disto, os genes mais citados não são os deletados na SW, tais como, o GSTM1 (Rabinowitz et al., 2002), o SOD2 e o

PON (Fortunato et al., 2004), o KCNE1 (Van Laer et al., 2006), o CAT (Konings et al., 2007), o PCDH15 e o gene MYH14 (Konings et al., 2009), e ainda a família da enzima NADPH (Vlajkovic et al., 2013). Desta forma, a teoria da perda auditiva induzida por ruído na SW ainda deve ser melhor estudada.

Ainda no que tange ao comprometimento da função coclear, os resultados do presente estudo demonstraram que indivíduos do GE apresentaram maior porcentagem de respostas ausentes das EOAT, em comparação ao GC. Além disso, dentre os pacientes com EOAT presentes, observou-se que estas eram de menor amplitude em comparação aos indivíduos do GC.

Considerando que alguns indivíduos do GE também apresentavam perda auditiva (ao contrário do GC em que todos os indivíduos apresentaram limiares auditivos dentro dos limites da normalidade), foi levantada a hipótese de que a ausência das EOAT seria consequência da perda auditiva. No entanto, não houve associação entre estas variáveis, evidenciando que a ausência de resposta das EOAT em indivíduos com SW não foi decorrente da perda auditiva.

Outros estudos publicados anteriormente já haviam observado ausência ou ainda diminuição das amplitudes das respostas das EOA (Marler et al., 2005), principalmente para as frequências altas (Gothelf et al., 2006; Marler et al., 2010), mesmo em pacientes sem nenhuma perda auditiva evidente pela avaliação da audiometria tonal convencional (Johnson et al., 2001; Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011; Barozzi et al., 2012; Barozzi et al., 2013; Paglialonga et al., 2014).

Alguns estudos também observaram atenuação das respostas das EOAT ao longo do tempo (Johnson et al., 2001; Barozzi et al., 2012; Barozzi et

al., 2013). Destaca-se que no presente estudo observou-se comprometimento coclear em pacientes jovens (crianças e adolescentes), o que confirma mais uma vez que a disfunção das células ciliadas da cóclea se inicia precocemente.

Acredita-se que a deleção de alguns genes na SW seja responsável pelo fenótipo comportamental que esses indivíduos apresentam e pode explicar alguns achados encontrados na avaliação audiológica.

Alguns estudos observaram que o gene da elastina (ELN) é expresso em muitas regiões do corpo humano, incluindo a membrana timpânica, a tuba auditiva e os tendões dos músculos que sustentam a cadeia tímpano ossicular (tais como músculo do estapédio e tensor do tímpano) (Yan et al., 1988; Matsune et al., 1992; Franz et al., 1993; Kusuvara et al., 2009). Assim, a ausência deste gene pode impactar na mobilidade das estruturas que conduzem o estímulo acústico para a orelha interna, gerando uma deficiência na funcionalidade da orelha média, e consequente perda auditiva condutiva. Da mesma forma, podem prejudicar a eferência das respostas evocadas das células ciliadas da cóclea, influenciando nos resultados das EOA (Marler et al., 2010).

Alguns estudos destacaram que tom de sonda de 226 Hz, utilizado isoladamente, não seria capaz de excluir todos os comprometimentos de orelha média e que seria necessário que a avaliação empregasse o uso de timpanometria com múltiplas frequências, tal como o uso do tom de 678 Hz (Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011). Apesar disto, o presente estudo seguiu as recomendações da *American Academy of Audiology* (2011), que referenciou o uso do tom de sonda de 226 Hz como o mais apropriado para triagem da funcionalidade de orelha média em crianças de idade escolar.

Também, um estudo que comparou as respostas das EOAT entre indivíduos com SW e indivíduos sem a síndrome, sendo que todos apresentavam curva timpanométrica do tipo A, reflexos acústicos presentes e limiares auditivos inferiores à 20 dB NA, observaram amplitude das EOADP diminuídas em indivíduos com SW. Tal resultado indicou que esses indivíduos apresentam alterações cocleares, mesmo que não detectada pela audiometria tonal limiar (Paglialonga et al., 2014).

Diversos estudos acreditam que o gene da ELN também pode ser responsável por comprometer a função coclear, pois é capaz de reduzir a irrigação sanguínea na cóclea por estenose vascular (Pober et al., 2008), resultando em hipóxia e morte celular; além de enrijecer a membrana basilar, desregular a proliferação celular da cóclea, e ainda modificar a transdução do sinal das células ciliadas (Marler et al., 2005). Além disso, uma deficiência no gene da ELN pode levar à movimentação dessincronizada dos estereocílios, resultando em atraso na ativação do nervo coclear e em perda auditiva (Gothelf et al., 2006).

Além da ELN, o gene GTF2IRD1 foi observado nos tecidos neurosensoriais da cóclea (servindo como um receptor das células ciliadas), nos neurônios do gânglio espiral, que são responsáveis por desencadear o potencial de ação para conduzir o estímulo auditivo para as vias auditivas centrais, na estria vascular, na membrana de Reissner e em vários outros tipos de células do órgão de Corti de ratos. Sendo assim, estas disfunções podem prejudicar a amplificação coclear por meio de um distúrbio no gradiente iônico, e contribuir para a perda auditiva verificada nos pacientes com SW (Canales et al., 2015).

Também, o gene LIMK1 tem sido associado à regulação da mobilidade das células ciliadas da cóclea. Desta forma, a deleção deste gene pode levar a um mau funcionamento dos mecanismos que regulam a mobilidade das células ciliadas e prejudicar a amplificação coclear, levando à perda auditiva precoce e progressiva comumente observada em indivíduos com SW (Matsumoto et al., 2011).

Além desses, outros genes que se encontram frequentemente deletados em indivíduos com SW, têm sido associados às alterações dos órgãos do sistema auditivo, tais como o gene FZD9, que tem sido observado nos neurônios do gânglio espiral (Shah et al., 2009), e o gene STX1 que tem sido observado no gânglio espiral e na sinapse das células ciliadas do órgão de Corti (Safieddine e Wenthold, 1999).

Visto isso, diversos estudos destacaram a importância do monitoramento audiológico em pacientes com SW, sendo que a análise das EOA é um importante recurso a ser considerado na bateria de avaliação audiológica, por tratar-se de um método capaz de dar indícios de prejuízos na função das células ciliadas da cóclea, mesmo antes dos limiares obtidos pela audiometria tonal estarem alterados (Johnson et al., 2001; Marler et al., 2005; Gothelf et al., 2006; Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011; Barozzi et al., 2012; Barozzi et al., 2013; Paglialonga et al., 2014).

Considerando isto, e em conjunto com os achados do presente estudo, deve-se destacar a importância da inclusão de políticas públicas voltadas ao monitoramento audiológico nesta síndrome, incluindo a avaliação otorrinolaringológica, bem como a avaliação audiológica que contemple, além da avaliação básica por meio das audiometrias tonal e vocal e as medidas de imitância acústica, a análise das EOA mesmo em pacientes sem queixas

aparentes, e principalmente em indivíduos que apresentem dificuldades para responder fidedignamente à audiometria tonal.

Cabe destacar também a dificuldade dos pais e familiares em perceber a perda auditiva. Durante a anamnese, nenhum dos pais ou responsáveis relataram achar que o participante da pesquisa teria qualquer tipo de perda auditiva. Como a perda auditiva geralmente é de grau leve, esta pode passar facilmente despercebida na vida diária.

Sabe-se que a perda auditiva, mesmo de grau leve, pode influenciar negativamente nas habilidades cognitivas de atenção e memória, comprometer o aprendizado, afetar o desenvolvimento de linguagem e prejudicar o rendimento acadêmico (Wake e Poulakis, 2004; Khairi et al., 2010; Halliday et al., 2017). Desta forma, embora seja ignorada em muitos casos, a perda auditiva de grau leve pode comprometer a qualidade de vida como um todo, e por esse motivo é necessário que seja acompanhada com a devida importância por profissionais da área.

6.2. Medidas dos reflexos acústicos

As medidas dos reflexos acústicos na população com SW revelaram presença de reflexos acústicos ipsilaterais entre 88,24% e 94,1%, e contralaterais entre 64,71% a 82,35% dos casos. Dentre os pacientes que apresentaram reflexos acústicos presentes, observou-se que estes foram evocados em intensidades mais elevadas em comparação aos indivíduos sem a síndrome.

Observou-se que os participantes do presente estudo apresentaram maior porcentagem de reflexos acústicos presentes, em comparação ao referido por outros estudos da literatura, que relataram presença de reflexo em apenas 14%

a 38% dos indivíduos (Attias et al., 2008), 28,6% a 38,1% (Gothelf et al., 2006), 42,9% (Fraga et al., 2019) ou até 50% da amostra estudada (Zarchi et al., 2011). Cabe ressaltar que os três estudos que observaram menor proporção de reflexos acústicos presentes (Gothelf et al., 2006; Attias et al., 2008; Fraga et al., 2019), não descreveram a exclusão de pacientes com comprometimento de orelha média, o que pode ter aumentado a proporção de pacientes com reflexos acústicos ausentes.

Um estudo que avaliou indivíduos com SW, de dois a 30 anos de idade, observou que todos os indivíduos que não apresentavam comprometimento de orelha média tinham reflexos acústicos contralaterais presentes, porém os autores observaram que indivíduos mais velhos apresentaram maior limiar de reflexo em comparação aos indivíduos mais jovens (Barozzi et al., 2012).

Por outro lado, um estudo encontrou limiares de reflexos acústicos inferiores em comparação ao desenvolvimento típico (Attias et al., 2008), ao contrário de todos os outros estudos da literatura. Este resultado pode ter sido influenciado pelo pequeno número de indivíduos incluídos na análise, visto que apenas 14% a 38%, dentre 21 pacientes avaliados, apresentaram reflexo acústico presente. Desta forma, este achado isolado que não corrobora os achados da literatura ou o presente estudo, deve ser analisado com cautela.

Sabe-se que a ausência de reflexo acústico pode ocorrer em decorrência de: lesão da via aferente com comprometimento do oitavo nervo craniano associado à perda auditiva que impossibilite o desencadeamento do reflexo acústico; lesão da porção eferente do reflexo por comprometimento das estruturas da orelha média ou por lesão do sétimo nervo craniano; ou ainda por lesão de tronco encefálico, o que compromete a funcionalidade do arco-reflexo;

nesta última situação, os reflexos estariam ausentes ou com limiares aumentados (Kung e Willcox, 2007; Davies, 2016).

Considerando que os reflexos acústicos são evocados em intensidade de 70 a 90 dB NS (Carvallo e Couto, 2009), a ausência de reflexos acústicos nos indivíduos do presente estudo não pareceu ser decorrente da perda auditiva, uma vez que os indivíduos avaliados no presente estudo que apresentaram perda auditiva esta foi de grau leve, não acometendo as principais frequências dos reflexos acústicos (0,5, 1 e 2 kHz).

Quanto ao sistema eferente, foram excluídos do presente estudo, pacientes com comprometimento de orelha média. Apesar disto, a haploinsuficiência da elastina pode resultar em uma maior rigidez nos tendões do músculo estapédio e, assim, pode limitar a contração deste músculo frente à estimulação até 110 dB NA (Marler et al., 2010). Talvez seria necessária uma intensidade mais elevada para desencadear o reflexo acústico (Marler et al., 2010) o que, por outro lado, não seria interessante para esta população visto a hipersensibilidade auditiva que estes pacientes apresentam.

Ainda quanto ao sistema eferente, segundo Gothelf et al. (2006) não parece que a ausência de reflexos na SW seja em decorrência de alguma lesão no sétimo nervo craniano, visto que não há referências de sinais de paralisia ou assimetria facial em indivíduos com SW; no entanto, esses indivíduos apresentam alterações das estruturas cranianas e, assim, podem apresentar malformações caniofaciais que pressionem o sétimo nervo craniano (Axelsson et al., 2005). Esta hipótese ainda precisa ser melhor estudada em estudos futuros.

Alguns autores acreditam que a ausência de reflexos em indivíduos com SW esteja associada a uma disfunção do nervo auditivo, visto que eles

observaram um aumento na latência da onda I do PEATE nesta população (Gothelf et al., 2006); cabe ressaltar que este estudo não excluiu indivíduos com comprometimento de orelha média, o que pode justificar este achado.

No presente estudo não foi observado comprometimento retrococlear à nível de tronco encefálico, visto que não houve diferença para as respostas do PEATE entre o GE e o GC. Desta forma, de acordo com os resultados do presente estudo, não se pode confirmar que uma disfunção no oitavo nervo craniano justificaria a ausência de reflexo acústico nesta população.

Em resumo, os resultados do presente estudo parecem estar mais relacionados à disfunção da via auditiva eferente. No entanto, os substratos relacionados à deficiência nos mecanismos dos reflexos acústicos ainda devem ser considerados em estudos futuros.

6.3. Hipersensibilidade auditiva

A hiperacusia é um dos sintomas auditivos mais conhecidos na SW e tem sido vastamente comentada na literatura internacional. Apesar disto, a hiperacusia propriamente dita foi identificada em menos de 30% dos indivíduos do presente estudo.

Cabe destacar aqui a falta de protocolos padronizados para mensurar a hiperacusia nesta síndrome. Observou-se que a maioria dos estudos que descreveram a presença de hiperacusia na SW, obtiveram estas informações apenas por meio de entrevista, com os responsáveis ou com os próprios indivíduos com SW (Klein et al., 1990; Nigam e Samuel, 1994; Don et al., 1999; Levitin et al., 2005; Blomberg et al. 2006; Leyfer et al., 2006; Zarchi et al., 2015) ou ainda observando a reação comportamental em uma brincadeira lúdica (Gallo et al., 2008). Estudos que aplicaram uma avaliação formal com a

finalidade de obter resultados objetivos que pudessem medir a hiperacusia na SW ainda são escassos na literatura (Gothelf et al., 2006).

Baguley e McFerran (2011) destacaram que, muitas vezes, a hiperacusia é usada indiscriminadamente para se referir à sensibilidade auditiva de maneira geral, incluindo a fonofobia e a misofonia. Os autores enfatizaram que quando um questionário validado é utilizado, a prevalência de hiperacusia na SW tende a diminuir. Assim, o que muitas vezes é referenciado na literatura como hiperacusia é na verdade uma aversão (misofonia) ou medo (fonofobia) de certos sons, e não especificamente uma diminuição na tolerância à sons de intensidade leve a moderada (hiperacusia).

No presente estudo foram obtidas informações dos pais ou responsáveis, por meio das quais foi possível ter conhecimento da sensibilidade auditiva de cada indivíduo. A hipersensibilidade auditiva foi relatada em todos os casos, sendo que os estímulos de maior queixa foram fogos de artifícios, motor de motocicleta, barulho de festa e latido de cães. Esses relatos concordaram com os descritos na literatura, que destaca a presença de hipersensibilidade auditiva em mais de 77% dos pacientes e com descrição dos mesmos tipos de estímulos acústicos de maior incômodo; além disso, a literatura também refere que esta sensibilidade tende ser mais acentuada na infância, diminuindo no fim da infância ou começo da adolescência (Klein et al., 1990; Nigam e Samuel, 1994; Don et al., 1999; Leyfer et al., 2006; Attias, 2013; Zarchi et al., 2015).

No que tange às respostas obtidas pelo LDL, observou-se que muitos indivíduos do GC apresentaram ausência de desconforto, ou seja, não referiram sentir desconforto mesmo com sons em intensidade de 120 dB NA, ao contrário dos indivíduos do GE, em que para a maioria deles, sons de intensidade bem inferior a esta já causava sensação de desconforto.

Mesmo indivíduos do GC que apresentaram desconforto à sons intensos, observou-se que estes eram mais toleráveis à sons de intensidade elevada em comparação aos indivíduos do GE, com diferença estatisticamente significativa, exceto para a frequência de 4 kHz. Para esta frequência, embora os indivíduos do GC ainda terem sido mais tolerantes do que os indivíduos do GE, os indivíduos do GC apresentaram menor limiar de desconforto em comparação às demais frequências, o que acabou diminuindo a diferença entre os grupos.

Cabe destacar aqui também, que muitos pacientes demonstraram, ao longo de toda a avaliação, medo de serem expostos a sons que lhes causariam desconforto; assim, antes de iniciar cada teste, era necessário ter um diálogo com o paciente afim de assegurá-los que respeitaríamos o limite de conforto de cada um deles. Desta forma, embora a hiperacusia tenha sido verificada em menos de 30% dos casos, o presente estudo confirmou que indivíduos com SW apresentam significativa sensibilidade auditiva que vai além do encontrado na população geral, incluindo presença de fonofobia em 100% dos casos.

Alguns autores destacaram que a hiperacusia na SW pode estar associada a fatores não auditivos, tais como medo e ansiedade (Blomberg et al., 2006; Elsabbagh et al., 2011). Isso pode explicar, em parte, o fato da hipersensibilidade auditiva diminuir com o avançar da idade cronológica. No presente estudo, embora o número amostral seja pequeno para obter maiores conclusões, observou-se que a presença de hiperacusia foi mais predominante entre indivíduos menores de 10 anos de idade.

Algumas possíveis hipóteses para explicar a hipersensibilidade auditiva na SW são baseadas na genética. Estudos em ratos com deleção do gene *GTF2I*, observaram presença de hipersociabilidade, hipersensibilidade à sons (Li et al., 2009) e até hiperacusia, com desconforto à sons de 65 dB (Lucena et

al., 2010), demonstrando que a deleção do gene GTF2I, responsável pela codificação da molécula TFII-I, tem papel fundamental no fenótipo de hipersensibilidade sonora nesta síndrome.

Também, a ausência do gene STX1A é capaz de influenciar o nível de serotonina (Di Rosa et al., 2015). Um estudo associou a hipersensibilidade auditiva com uma disfunção da hidroxitriptamina 5 (5 HT), ou serotonina, que é um neurotransmissor que parece desempenhar um papel na modulação do ganho auditivo e na determinação da significância do som, visto que receptores de 5 HT foram encontrados nos núcleos cocleares, bem como no colículo inferior (Thompson et al., 1994). Apesar disto, esta associação ainda não está clara na literatura e outros estudos são necessários para comprovar tal teoria (Baguley e McFerran, 2011).

Alguns estudos também descreveram que a hiperacusia na SW pode ser justificada pela ausência do mecanismo de proteção dos reflexos acústicos (Gothelf et al., 2006; Attias et al., 2008), visto que podem reduzir a intensidade do impulso sonoro.

No presente estudo, não foi observada associação entre a hiperacusia e a presença de reflexos acústicos ipsilaterais, que pode ser claramente justificada pela alta porcentagem de presença de reflexos ipsilaterais que foi obtida em pacientes com SW (mais de 88% dos indivíduos). Quanto aos reflexos acústicos contralaterais, verificou-se que a maioria dos indivíduos com hiperacusia, tinham reflexos acústicos presentes. Porém, a maioria dos indivíduos com presença de reflexos acústicos não tinham hiperacusia; da mesma forma que, a maioria dos indivíduos com ausência de reflexos acústicos tinham hiperacusia. Assim, o presente estudo demonstrou que os indivíduos com ausência de reflexos acústicos têm maior chance de apresentar

hiperacusia, porém não confirma a hipótese de que a ausência de reflexos acústicos justifique, por si só, a presença de hiperacusia na SW.

Cabe ressaltar que o presente estudo contou com um número amostral reduzido, devido à própria raridade da síndrome. Talvez a faixa etária estudada (sete a 17 anos) já tenha passado da fase em que a hiperacusia é mais acentuada. No entanto, para o presente estudo, considerou-se que a avaliação de indivíduos com faixa etária inferior a sete anos, e com a deficiência intelectual que esses indivíduos apresentam, seria de difícil execução e apresentaria respostas pouco fidedignas, visto que o teste é subjetivo e depende que o indivíduo tenha capacidade cognitiva para compreender a tarefa.

Desta forma, ainda são necessários estudos futuros que avaliem a associação entre ausência dos reflexos acústicos e a presença de hiperacusia, para melhor compreensão dos processos fisiológicos que desencadeiam a hiperacusia nesta síndrome.

Na terceira Conferência Internacional de Hiperacusia foram destacados como protocolos validados para avaliação da hiperacusia a medição do limiar de desconforto e a aplicação do questionário de hiperacusia publicado por Khalfa et al. (2002), sendo que a presença de hiperacusia poderia ser determinada por limiar de desconforto $\leq 77\text{dB NA}$ e escore ≥ 22 no questionário (Aazh et al., 2018).

O questionário de hiperacusia trata-se de um protocolo de 14 questões relacionadas às reações do cotidiano (Khalfa et al., 2002); no entanto, essas questões são direcionadas às rotinas de vida diária de adolescentes e adultos, não sendo possível sua aplicação em crianças.

Assim, para estudos futuros que avaliem a hiperacusia na SW, recomenda-se que esta seja definida por meio da pesquisa do limiar de desconforto e, em pacientes de maior faixa etária, pode-se incluir a mensuração por meio do questionário de hiperacusia afim de complementar a investigação.

6.4. Funcionalidade das vias auditivas em tronco encefálico

Dentre os indivíduos avaliados, observou-se que 23,52% de cada grupo apresentaram alteração em alguma onda do PEATE. Apesar disto, ao analisar os resultados isolados para cada parâmetro analisado, observou-se que cada indivíduo apresentou uma alteração pontual em uma onda em específico, sendo que o aumento das latências das ondas III e V no GE e da onda III no GC, foram as alterações mais prevalentes.

Ao observar, no entanto, as latências das ondas e dos interpicos, verificou-se que os valores de média e mediana em cada grupo não reportaram resultados além do esperado para os critérios de normalidade, o que demonstra que mais de 50% dos indivíduos de cada grupo não apresentam alterações nas respostas eletrofisiológicas de tronco encefálico.

Cabe ressaltar também que, embora o GC tenha apresentado maior latência do interpico III-V, os valores médios ainda estão dentro do esperado, e as latências absolutas das ondas, inclusive da onda V, bem como os demais interpicos, não apresentaram nenhuma diferença significativa. Assim, este dado pontual não caracteriza nenhuma diferença de velocidade de condução do estímulo acústico entre o núcleo coclear e o lemnisco lateral em pacientes com SW em comparação ao GC.

Considerando isso, pode-se afirmar que a avaliação das vias auditivas centrais, obtida por meio do PEATE, não demonstrou prejuízos da via auditiva até o nível do tronco encefálico para a síndrome estudada.

Apenas dois estudos na literatura descreveram os resultados do PEATE em indivíduos com SW, sendo que os mesmos apresentaram resultados distintos entre si (Gothelf et al., 2006; Barozzi et al., 2012).

O estudo de Gothelf et al. (2006) observou que indivíduos com SW podem apresentar latências das ondas I, III e V aumentadas em comparação à indivíduos com desenvolvimento típico, porém com intervalos interpicos mantidos. Segundo os autores, isto sugere que o prolongamento das latências das ondas III e V foram decorrentes do atraso na latência da onda I, indicando uma dessincronização das fibras do nervo auditivo ou uma disfunção na interação entre as células ciliadas da cóclea e a porção distal do nervo auditivo.

Apesar disto, cabe ressaltar que a média dos valores de latência observados neste estudo (Gothelf et al., 2006) ainda estariam dentro dos limites da normalidade de acordo com os critérios determinados no presente estudo. Além disso, o estudo de Gothelf et al. (2006) incluiu a avaliação de pacientes com otoscopia alterada (95% dos casos), com curva timpanométrica do tipo B (19%ds casos) e pacientes com perda auditiva condutiva detectada pela audiometria tonal (10% dos casos); os participantes com desenvolvimento típico não apresentaram nenhuma dessas alterações. Considerando que a principal característica encontrada no PEATE em casos de comprometimento de orelha média é o atraso na latência da onda I (e que leva ao consequente aumento das ondas III e V, com interpicos preservados), pode ser que o comprometimento condutivo tenha elevado a média da latência para esta onda no grupo estudo e tenha influenciado nos resultados.

Em 2008, Attias et al. descreveu que o resultado desse estudo citado acima poderia sugerir uma lesão no nervo coclear, que acarreta uma disfunção na atividade sincrônica do nervo auditivo. Os autores hipotetizaram que esta dessincronia da via auditiva aferente poderia contribuir para o déficit do mecanismo do reflexo acústico, porém que mais estudos seriam necessários para confirmar esta hipótese.

Em 2012, Barozzi et al. avaliaram 14 indivíduos com SW e sem alteração de orelha média, observando resultados do PEATE normais em todos os indivíduos. Assim, os autores descartaram comprometimento retrococlear para a população com SW.

Da mesma forma, no presente estudo os indivíduos com comprometimento condutivo foram excluídos e, embora observou-se resultados alterados, não houve diferença entre os grupos, bem como, na análise dos valores de latência e amplitude, não foram observadas diferenças que confirmassem que indivíduos com SW apresentam alteração das vias auditivas centrais até o tronco encefálico. Assim, o presente estudo descarta disfunção retrococlear para os indivíduos com SW.

6.5. Funcionalidade do sistema nervoso auditivo central

A hipersensibilidade aos sons presente em indivíduos com SW não parece estar apenas relacionada aos déficits no sistema periférico ou na condução dos sons pelas vias auditivas centrais. O grande interesse pela música e o bom desempenho musical destes indivíduos, podem indicar que esta população apresente características específicas no processamento auditivo central (Zarchi et al., 2010).

No presente estudo, a diferença entre as orelhas direita e esquerda foi pontual, observada apenas para a latência do componente N2 no GE, sendo que os maiores valores foram observados na orelha direita. Desta forma, este achado isolado não foi considerado com relevância clínica para nosso estudo.

As medidas de latência demonstraram diminuição da velocidade de processamento de tons em indivíduos com SW, tanto nos estágios iniciais de processamento da informação sensorial, visualizado pelo aumento significativo (ou com tendência à significância) da latência dos componentes P1 e N1, quanto para as respostas atencionais direcionadas a um estímulo alvo, observado pelo aumento dos valores de latência do componente P3.

Além disso, embora não se tenha alcançado o valor de significância adotado no presente estudo para todos os componentes, observou-se que o GE apresentou aumento na velocidade das respostas gerais dos PEALL em comparação ao GC. Este resultado sugere uma imaturidade do sistema nervoso auditivo central na detecção, codificação e discriminação dos estímulos sonoros na SW.

Talvez se o número amostral fosse maior, seria possível verificar diferenças significativas para outros componentes dos PEALL. Cabe ressaltar, também, que os indivíduos do GC apresentaram uma grande dispersão nas respostas dos PEALL, sendo que estes apresentaram desvio padrão maior em comparação aos indivíduos do GE para quase todos os componentes, exceto para o componente P1, em que o GE apresentou maior dispersão.

Sabe-se que a maturação completa do sistema nervoso auditivo central é altamente complexa e ocorre por volta dos 14 anos. Muitas variáveis, relacionadas às condições intrínsecas de cada indivíduo e extrínsecas de acordo com as experiências vivenciadas ao longo da vida, podem favorecer ou

dificultar o processo maturacional (Ponton et al., 2000; Gilley et al., 2005; Wunderlich et al., 2006). Considerando que a faixa etária estudada, entre sete e 17 anos, corresponde justamente ao período de maturação, isto pode justificar a grande variabilidade nos resultados dos PEALL e pode ter influenciado na obtenção de diferenças com significância estatística de outros componentes.

Recentemente, um grupo de pesquisadores tem observado que a deleção do gene GTF2I pode ser responsável por causar uma disfunção significativa na mielinização neural, sendo observado espessura reduzida de mielina no córtex frontal de pacientes com SW; a deleção deste gene pode impactar na geração de oligodendrócitos, que são células que produzem mielina. Desta forma, os autores acreditam que a redução da mielina na SW pode ser responsável pelo fenótipo de hipersociabilidade, bem como de outras características que ainda não foram estudadas nesses indivíduos (Barak et al., 2019; Osso e Chan, 2019).

Considerando que a função da mielina é aumentar potencialmente a velocidade de condução axonal do estímulo, é possível que sua deficiência justifique o atraso para detecção, codificação e discriminação do estímulo acústico, observado pelo aumento da latência dos componentes dos PEALL na SW.

Também, o gene LIMK1 tem a função de codificar a proteína tirosina quinase expressa no sistema nervoso central, sendo responsável pelo desenvolvimento das funções cognitivas (Tassabehji et al., 1999; Meng et al., 2003) e influenciando na transmissão sináptica (Meng et al., 2002; Meng et al., 2003; Hoogenraad et al., 2004; Scott e Olson, 2007). Este fator também pode ter contribuído com o aumento na latência dos componentes do PEALL, visto

que um tempo maior é necessário para que as sinapses ocorram nas estruturas tálamo-corticais.

Estudo recente que utilizou os mesmos estímulos do presente estudo e avaliando pacientes com faixa etária semelhante, também observaram aumento dos valores de latência de todos os componentes dos PEALL, sugerindo uma imaturidade geral no processamento acústico de indivíduos com SW (Fraga et al., 2019). No entanto, este estudo apresentou uma limitação metodológica importante que foi a ausência de um grupo controle; desta forma, o aumento da latência referido pelos autores foi em comparação com a literatura.

Uma grande dificuldade de comparar os estudos de PEALL com a literatura é a diversidade de protocolos utilizados para registro e análise. Diversos parâmetros, tais como tipo de estímulo, locais de eletrodos e intervalo inter-estímulo, por exemplo, podem gerar respostas diferentes (Silva et al., 2017).

Em estudos que utilizaram estímulos de instrumentos musicais, também foi observada latência de P3 aumentada (Jacobs et al., 2018) ou semelhante à de indivíduos com desenvolvimento típico (Lense et al., 2012). Em estudos que utilizaram estímulos de sentenças há descrito atraso na latência de N1 (Mills et al., 2013).

Quanto as medidas de amplitude, os resultados do presente estudo demonstraram diminuição da atividade neuronal para a discriminação dos estímulos, observada pela diminuição na amplitude P2-N2, bem como para o processamento atencional de ordem superior do córtex auditivo dado pela diminuição na amplitude N2-P3.

Este resultado diverge de alguns estudos encontrados na literatura; embora a diminuição na amplitude de N1 tenha sido descrita (Pinheiro et al. 2011; Mills et al., 2013), outros estudos têm observado aumento da amplitude de P1 (Mills et al., 2013) e P2 (Pinheiro et al., 2010; Pinheiro et al., 2011; Mills et al., 2013) em comparação ao desenvolvimento típico.

Cabe ressaltar, novamente, que todos esses estudos foram realizados com estímulo de sentenças, o que requer ativação de uma região cortical de ordem superior maior, visto que envolve processamento linguístico, incluindo áreas relacionadas ao léxico, morfossintaxe e semântica.

Para os estágios iniciais de processamento auditivo, bem como para a discriminação automática de tons puros, aumento na amplitude das respostas do complexo P1-N1-P2 e para o MMN tem sido relatada, sugerindo que essa hiperatividade para a codificação tonal pré-atencional pode estar relacionada com o fenótipo comportamental de hipersensibilidade auditiva na SW (Zarchi et al., 2010). Por outro lado, Lense et al. (2012) observou que indivíduos com SW apresentaram menor amplitude do que indivíduos com desenvolvimento típico.

Jacobs et al. (2018) não observaram resultados sugestivos de hiperatividade para as respostas sensoriais no córtex auditivo, o que corrobora os achados do presente estudo. Porém, no que tange à resposta atencional dada pela amplitude de P3, os autores não observaram diferenças para o estímulo frequente ou raro, porém relataram grande amplitude deste componente para o estímulo completamente novo. Isto sugeriu que indivíduos com SW podem apresentar um padrão acentuado de habituação; porém quando o estímulo alvo é totalmente inesperado e facilmente discriminado, eles podem apresentar uma hiperresponsividade.

Talvez isso possa justificar os achados do presente estudo. A utilização de estímulos com intervalo de apenas uma oitava, pode ser ainda uma diferença sutil para que indivíduos com SW apresentassem respostas de maior amplitude.

Além disso, o uso de taxas rápidas de apresentação do estímulo acústico pode gerar respostas de maior amplitude para os estágios iniciais do processamento da informação sensorial, do que taxas mais lentas de estimulação com intervalo inter-estímulo maior do que 1000 ms (Jacobs et al., 2018). No presente estudo, foi utilizado intervalo inter-estímulo de 1000 ms; talvez o emprego de taxas mais rápidas seria necessário para obter dados semelhantes à de outros estudos.

Cabe ressaltar que os indivíduos do presente estudo se mostraram atentos e interessados em cumprir a tarefa. Também, as medidas de correlação no presente estudo, tanto para a idade cronológica quanto para os resultados do QI, foram achados pontuais que, embora tenham demonstrado algumas medidas com significância estatística, apresentaram uma correlação fraca ou média entre elas (Cohen, 1988). Outros estudos, também, não observaram correlação entre o QI e os resultados dos PEALL na SW (Mills et al., 2013; Jacobs et al., 2018), demonstrando que a deficiência intelectual que esses indivíduos apresentam não influenciaram nos resultados dos PEALL.

Alguns indivíduos do GE já haviam tido experiência prévia de treinamento musical; no entanto considerando os déficits neurofuncionais para processamento de tons que esses indivíduos apresentaram, evidenciou-se que a experiência com treinamento musical prévio não influenciou nos resultados, provavelmente por ter sido um curto período de tempo (máximo 10 meses).

Na análise das regiões corticais ativadas, responsáveis pela geração do componente P3, observou-se distribuição semelhante entre os grupos; no entanto, indivíduos com SW apresentaram menor ativação neuronal, sendo que as áreas corticais de maior ativação foram as frontais e parietais à esquerda, independente da orelha estimulada. Este resultado é compatível com o especificado na literatura (Opitz et al., 2002), ou ainda, representa áreas próximas ao esperado em outros estudos, que incluem a ativação da junção temporo-parietal, complexo temporal medial e o córtex pré-frontal lateral (Soltani e Knight, 2000).

O uso de poucos eletrodos no couro cabeludo limita visualizar com mais detalhes a região exata de ativação; talvez o uso de mais eletrodos poderia fornecer outras nuances não visualizadas no presente estudo. Para estudos futuros, recomenda-se o que um maior número de eletrodos seja incluído no registro dos PEALL, a fim de obter maior detalhamento sobre os substratos neurais responsáveis pelo processamento e discriminação atencional e não atencional da informação sonora.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

Indivíduos com SW apresentaram déficits na funcionalidade do sistema auditivo, tanto na via auditiva periférica quanto central, podendo ser observado:

- Comprometimento da função coclear, evidenciado pela presença de perda auditiva neurosensorial principalmente de grau leve e acometendo as frequências médias e altas, e maior porcentagem de respostas ausentes das EOAT, em comparação a indivíduos com desenvolvimento típico;
- Disfunção nos mecanismos dos reflexos acústicos, principalmente contralaterais, evidenciado pela ausência de reflexos acústicos;
- Hipersensibilidade auditiva, principalmente no início da infância, apresentando limiar de desconforto reduzido em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico;
- Ausência de alteração retrococlear em tronco encefálico;
- Alteração das vias auditivas centrais das regiões tálamo-corticais, com diminuição da velocidade de processamento da informação sonora em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico, bem como menor ativação neuronal para discriminação dos estímulos acústicos.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aazh H, Knipper M, Danesh AA, Cavanna AE, Andersson L, Paulin J, et al. Insights from the third international conference on hyperacusis: causes, evaluation, diagnosis, and treatment. *Noise Health*. 2018;20(95):162-70.
2. Alfieri P, Menghini D, Marotta L, De Peppo L, Ravà L, Salvaguardia F, et al. A comparison between linguistic skills and socio-communicative abilities in Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(9):866-76.
3. Amaral VAAS, Nunes MM, Honjo RS, Dutra RL, Assumpção Jr FB, Kim CA. Estresse em crianças e adolescentes com síndrome de Williams-Beuren em idade escolar. *Rev Sem ABRAPEE*. 2013;17(1):105-12.
4. American Academy of Audiology. *Clinical Practice Guidelines: Childhood Hearing Screening Guidelines*. Setembro, 2011.
5. Annaz D, Karmiloff-Smith A, Johnson MH, Thomas MS. A cross-syndrome study of the development of holistic face recognition in children with autism, Down syndrome, and Williams syndrome. *J Exp Child Psychol*. 2009;102(4):456-86.
6. Attias J, Raveh E, Ben-Naftali NF, Zarchi O, Gothelf D. Hyperactive auditory efferent system and lack of acoustic reflexes in Williams syndrome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2008;19(3-4):193–207.
7. Attias J. New findings on hyperacusis in Williams syndrome. *ENT and audiology news*. 2013;21-6:76-8.
8. Axelsson S, Kjaer I, Heiberg A, Bjørnland T, Storhaug K. Neurocranial morphology and growth in Williams syndrome. *Eur J Orthod*. 2005;27(1):32-47.
9. Baguely DM, McFerran D. Hyperacusis and other forms of reduced sound tolerance. *British Tinnitus Association*. 2010.

-
10. Baguley DM, McFerran DJ. Hyperacusis and Disorders of Loudness Perception. *Textbook of Tinnitus*. 2011;13–23.
 11. Barak B, Zhang Z, Liu Y, Nir A, Trangle SS, Ennis M, et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. *Nat Neurosci*. 2019;22(5):700-8.
 12. Barozzi S, Soi D, Comiotto E, Borghi A, Gavioli C, Spreafico E, et al. Audiological findings in Williams syndrome: A study of 69 patients. *Am J Med Genet part A*. 2012;158(4):759–71.
 13. Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C, et al. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur J Med Genet*. 2013;56(9):490-6.
 14. Bedeschi MF, Bianchi V, Colli AM, Natacci F, Cereda A, Milani D, et al., Clinical follow-up of young adults affected by Williams syndrome: experience of 45 Italian patients. *Am J Med Genet part A*. 2011;155(2):353–9.
 15. Bellugi U, Adolphs R, Cassady C, Chiles M. Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. *Neuroreport*. 1999;10(8):1653-7.
 16. Bellugi U, Korenberg JE, Klima ES. Williams syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. *Clin. Neur. Res*. 2001;1(3):217-29.
 17. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lail ZST, George M. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J. Cogn. Neurosci*. 2000;1(12):7-29.
 18. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962;26:1235-40.
 19. Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjanz D, Apitz J. The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol*. 1964;13:471-83.

-
20. Beust AJ, Laccone FA, Del Pilar AM, Wessel A. Clinical aspects and genetics of Williams-Beuren syndrome- Clinical and molecular genetic study of 44 patients with suspected Williams-Beuren syndrome. *Klin Padiatr.* 2000;212(2):299-307.
 21. Blomberg S, Rosander M, Andersson G. Fears, hyperacusis and musicality in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2006;27(6):668-80.
 22. Borg I, Delhanty JD, Baraitser M. Detection of hemizygosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. *J Med Genet.* 1995;32(9):692–6.
 23. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear.* 1990;11:82–92.
 24. Bussab WO, Morettin PA (2010). *Estatística Básica (6ª ed)*. São Paulo: Saraiva.
 25. Canales CP, Wong ACY, Gunning PW, Housley GD, Hardeman EC, Palmer SJ. The role of GTF2IRD1 in the auditory pathology of Williams–Beuren Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(6):1–7.
 26. Carrasco X, Castilho S, Avarena T, Rothhamner P, Aboitiz F. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. *Pediatr Neurol.* 2005;32(3):166-72.
 27. Carvalho RMM, Couto MIV. Imitânciometria. In: Fernandes, FDM, Mendes, BCA, Navas, ALPGP. *Tratado de Fonoaudiologia.* 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 108-17.
 28. Carvalho RMM. Medidas eletroacústicas da Audição. A- Emissões Otoacústicas: Conceitos Básicos e Aplicações. In: Renata Mota Mamede Carvalho. *Fonoaudiologia Informação para a Formação: Procedimentos em Audiologia.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 22-41.
 29. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, Schultz RT, Pober BR. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet part A.* 2004;131(3):255–64.

-
30. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Lawrence Erlbaum Associates, NY. 1988. p. 567.
 31. Dai L, Carter CS, Ying J, Bellugi U, Pournajafi-Nazarloo H, Korenberg JR. Oxytocin and vasopressin are dysregulated in Williams syndrome, a genetic disorder affecting social behavior. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38513.
 32. Danielsson H, Henry L, Messer D, Carney DPJ, Rönnerberg J. Developmental delays in phonological recoding among children and adolescents with Down syndrome and Williams syndrome. *Res Dev Disabil*. 2016;55:64–76.
 33. Davies RA. Audiometry and other hearing tests. In: Furman JM, Lempert T. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016. Volume 137. p. 157-76.
 34. Deruelle C, Schön D, Rondan C, Mancini J. Global and local music perception in children with Williams syndrome. *NeuroReport*. 2005;16(6):631-4.
 35. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL. Williams Syndrome: A genetic deletion disorder presenting clues to the biology of sociability and clinical challenges of hypersociability. *CNS Spectr*. 2007;12(12):903-7.
 36. Di Rosa C, Cieri F, Antonucci I, Stuppia L, Gatta V. Music in DNA: from Williams syndrome to music genes. *Open J Genet*. 2015;5:12-26.
 37. Don AJ, Schellenberg EG, Rourke BP. Music and language skills of children with Williams syndrome. *Child Neuropsychol*. 1999;5(3):154-70.
 38. Elsabbagh M, Cohen H, Cohen M, Rosen S, Karmiloff-Smith A. Severity of hyperacusis predicts individual differences in speech perception in Williams Syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2011;55(6):563-71
 39. Elsabbagh M, Cohen H, Karmiloff-Smith A. Discovering structure in auditory input: Evidence from Williams syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2010;115(2):128-39.

-
40. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet.* 1993;5(1):11-6.
 41. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics (5th ed.). Sage Publications. 2018. p. 816.
 42. Fishman I, Yam A, Bellugi U, Lincoln A, Mills D. Contrasting patterns of language-associated brain activity in autism and Williams syndrome. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2011a;6(5):630-8.
 43. Fishman I, Yam A, Bellugi U, Lincoln A, Mills D. Language and sociability: Insights from Williams syndrome. *J Neurodev Disord.* 2011b;3(3):185–92.
 44. Fortunato G, Marciano E, Zarrilli F, Mazzaccara C, Intrieri M, Calcagno G, et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem.* 2004;50(11):2012-8.
 45. Fraga R, Sleifer P, Machado-Rosa RF, Gazzola-Zen PR. Peripheral and central auditory findings in individuals with Williams syndrome. *J Health Sci.* 2019;9(2):86-93.
 46. Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF, et al. LIM-Kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell.* 1996;86(1):59-69.
 47. Franz P, Böck P, Swoboda H, Türk R, Grasl MC, Aharinejad S, et al. Fine structure of the tendon of the human stapedius muscle: Comparison of normals and clinically otosclerotic patients. *Acta Otolaryngol.* 1993;113:755–60.
 48. Freeman K, Williams TI, Farran E. Williams Syndrome: The extent of agreement between parent and self report of psychological. *Eur. J. Psychiat.* 2010;24(3):167-75.
 49. Gagliardi C, Martelli S, Burt MD, Borgatti R. Evolution of neurologic features in Williams syndrome. *Pediatr Neurol.* 2007;36:301-6.

-
50. Gallo FJ, Klein-Tasman BP, Gaffrey MS, Curran P. Expecting the worst: observations of reactivity to sound in young children with Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2008;29(6):567-81.
 51. García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Artigas-Pallarés J, García-Sánchez C, Estévez-González A. Síndrome de Williams: memoria, funciones visuoespaciales y funciones visuoespaciales. *Rev Neurol.* 2003;37:826-30.
 52. George MS, Mills DL, Bellugi U. ERPs during auditory language comprehension in Williams syndrome: The effects of word frequency, imageability and length on word class. *Neuroimage.* 2000;11(5):357.
 53. Gilley PM, Sharma A, Dorman M, Martin K. Developmental changes in refractoriness of the cortical auditory evoked potential. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:648-57.
 54. Goldstein B, Shulman A. Tinnitus - Hyperacusis and the Loudness Discomfort Level Test - A preliminary report. *Int Tinnitus J.* 1996;2(1):83-9.
 55. Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: Characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology.* 2006;66(3):390-5.
 56. Hall J. *New handbook of auditory evoked responses.* Boston: Allyn & Bacon, 2006.
 57. Halliday LF, Tuomainen O, Rosen S. Language development and impairment in children with mild to moderate sensorineural hearing loss. *J Speech Lang Hear Res.* 2017;60(6):1551-67.
 58. Hayashiuchi AY, Segin M, Schwartzman JS, Carreiro LRR, Teixeira MCTV. Competências escolares e sociais em crianças e adolescentes com síndrome de Williams. *Rev Bras Ed Esp.* 2012;18(3):375-90.
 59. 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.

-
60. Holinger DP, Bellugi U, Mills DL, Korenberg JR, Reiss AL, Sherman GF, et al. Relative sparing of primary auditory cortex in Williams syndrome. *Brain Res.* 2005;1037(1-2):35-42.
 61. Honjo, RS. *Detecção da microdeleção 7q11.23 por MLPA® e estudo clínico dos pacientes com síndrome de Williams-Beuren* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.
 62. Hoogenraad CC, Akhmanova A, Galjart N, De Zeeuw CI. LIMK1 and CLIP-115: linking cytoskeletal defects to Williams syndrome. *Bioessays.* 2004;26(2):141-50.
 63. Hopyan T, Dennis M, Weksberg R, Cytrynbaum C. Music skills and the expressive interpretation of music in children with Williams-Beuren syndrome: pitch, rhythm, melodic imagery, phrasing, and musical affect. *Child Neuropsychol.* 2001;7(1):42-53.
 64. Jacobs M, Dykens EM, Key AP. Attentional rather than sensory differences characterize auditory processing in Williams syndrome. *Brain Cogn.* 2018;121:24-37.
 65. Jarrold C, Baddeley AD, Phillips C. Long-term memory for verbal and visual information in Down syndrome and Williams syndrome: performance on the doors and people test. *Cortex.* 2007;43(2):233-47.
 66. Järvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL, et al. Defining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev Psychopathol.* 2008;20(1):1-35.
 67. Järvinen-Pasley A, Vines BW, Hill KJ, Yam A, Grichanik M, Mills D, et al. Cross-modal influences of affect across social and non-social domains in individuals with Williams syndrome. *Neuropsychologia.* 2010;48(2):456-66.
 68. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-5.

-
69. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Hyperacusis. *Audiology Online*. 2001. Disponível em: <http://www.audiologyonline.com/articles/hyperacusis-1223>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.
 70. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol*. 2000;11(3):156-61.
 71. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92(4):311-24.
 72. Johnson LB, Comeau M, Clarke KD. Hyperacusis in Williams syndrome. *J Otolaryngol*. 2001;30(2):90-2.
 73. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function and use. *Br Med Bull*. 2002;63:223-41.
 74. Khairi MDM, Noor RM, Rahman NA, Sidek DS, Mohamad A. The effect of mild hearing loss on academic performance in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):67-70.
 75. Khalfa S, Dubal S, VeUILlet E, Perez-Diaz F, Jouvent R, Collet L. Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;64(6):436-42.
 76. Klein AJ, Armstrong BL, Greer MK, Brown FR. Hyperacusis and otitis media in Individuals with Williams Syndrome. *J Speech Hear Disord*. 1990;55(2):339-44.
 77. Konings A, Van Laer L, Pawelczyk M, Carlsson PI, Bondeson ML, Rajkowska E. Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Hum Mol Genet*. 2007;16(15):1872-83.
 78. Konings A, Van Laer L, Wiktorek-Smagur A, Rajkowska E, Pawelczyk M, Carlsson PI, et al. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Ann Hum Genet*. 2009;73(2):215-24.

-
79. Korenberg JR, Chen XN, Hirota H, et al. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *J Cogn Neurosci*. 2000;12(Suppl. 1):89 -107.
 80. Kotzot D, Bernasconi F, Brecevic L, Robinson WP, Kiss P, Kosztolanyi G, et al. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizygosity at the elastin locus. *Eur J Pediatr*. 1995;154(6):477-82.
 81. Krilčić P, Petranović A. New findings on central auditory processing in Williams syndrome. *Fundamental Neuroscience*. 2017;4(1):79-85.
 82. Kung BC, Willcox Jr TO. Examination of hearing and balance. In: Schapira AHV, Byrne E, Frackowiak RSJ, Mizuno Y, Silberstein SD. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2007. p. 318-27.
 83. Kusuvara H, Isogai N, Enjo M, Otani H, Ikada Y, Jacquet R, et al. Tissue engineering a model for the human ear: Assessment of size, shape, morphology, and gene expression following seeding of different chondrocytes. *Wound Repair Regen*. 2009;17:136–46.
 84. Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(12):463-70.
 85. Kutas M, Iragui V. The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(5):456–71.
 86. Laing E, Grant J, Thomas M, Parmigiani C, Ewing S, Karmiloff-Smith A. Love is... An abstract word: the influence of lexical semantics on verbal short-term memory in williams syndrome. *Cortex*. 2005;41:169-79.
 87. Lenhoff HM, Perales O, Hickok G. Absolute pitch in Williams syndrome. *Music Percept*. 2001;18(4):491–503.
 88. Lenhoff HM, Wang PP, Greenberg F, Bellugi U. Williams syndrome and the brain. *Scientific American*. 1997;68-73.
 89. Lense MD, Dykens EM. Musical learning in children and adults with Williams syndrom. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(9):850-60.

-
90. Lense MD, Gordon RL, Key AP, Dykens EM. Neural correlates of musical timbre perception in Williams syndrome. *Anais da 12ª Conferência Internacional sobre Percepção e Cognição de Música (ICMPC12)*. Julho de 2012, Thessaloniki.
 91. Levitin DJ, Cole K, Chiles M, Lai Z, Lincoln A, Bellugi U. Characterizing the musical phenotype in individuals with Williams syndrome. *Child Neuropsychol*. 2004;10(4):223–47.
 92. Levitin DJ, Cole K, Lincoln A, Bellugi U. Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(5):514-23.
 93. Levitin, DJ, Bellugi U. Musical abilities in individuals with Williams syndrome. *Music Percept*. 1998;15:357–89.
 94. Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, Fricke JS, Mervis CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet part B*. 2006;141(6):615-22.
 95. Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Mervis CB. Anxiety disorders in children with Williams syndrome, their mothers, and their siblings: implications for the etiology of anxiety disorders. *J Neurodev Disord*. 2009;1(1):4-14.
 96. Li HH, Roy M, Kuscuoglu U, Spencer CM, Halm B, Harrison KC, et al. Induced chromosome deletions cause hypersociability and other features of Williams-Beuren syndrome in mice. *EMBO Mol Med*. 2009;1(1):50-65.
 97. Lowery MC, Morris CA, Ewart AK, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: Evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995;57(1):49-53.
 98. Lucena J, Pezzi S, Aso E, Valero MC, Carreiro C, Dubus P, et al. Essential role of N-terminal region of TFII- α in viability and behavior. *BMC Med Genet*. 2010;11:61.

-
99. Marler JA, Elfenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet part A*. 2005;138(4):318–27.
 100. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: Cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet part C*. 2010;154(2):249–65.
 101. Martin BA, Tremblay KL, Korczak P. Speech evoked potentials: from the laboratory to the clinic. *Ear & Hear*. 2008;29(3):285-313.
 102. Martin BE, Tremblay KL, Stapells DR. Principles and applications of cortical auditory evoked potentials. In: Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. *Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical applications*. Filadélfia: Lippincott Williams & Williams; 2007. p. 482-507.
 103. Martínez-Castilla P, Rodríguez M, Campos R. Developmental trajectories of pitch-related music skills in children with Williams syndrome. *Res Dev Disabil*. 2016;51-52:23–39.
 104. Martínez-Castilla P, Sotillo M, Campos R. Do individuals with Williams syndrome possess absolute pitch? *Child Neuropsychol*. 2013;19(1):78–96.
 105. Martínez-Castilla P, Sotillo M, Campos R. Rhythmics abilities of adolescents and adults with williams syndrome. *Music Percept*. 2011;29(1):79-91.
 106. Martínez-Castilla P, Sotillo M. Pitch processing in children with Williams syndrome: Relationships between music and prosody skills. *Brain Sci*. 2014;4(2):376-95.
 107. Martínez-Castilla P, Sotillo M. Sinhin abilities in williams syndrome. *Music Percept*. 2008;25(5):449-69.

-
108. Matas CG, Neves IF. Potenciais Evocados Auditivos de Curta Latência. In: Fernandes, FDM, Mendes, BCA, Navas, ALPGP. *Tratado de Fonoaudiologia*. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 85-98.
 109. Matas CG. Medidas eletrofisiológicas da Audição. A- Audiometria de Tronco Cerebral. In: Renata Mota Mamede Carvalho. (Org.). *Fonoaudiologia Informação para a Formação: Procedimentos em Audiologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 43-57.
 110. Matsumoto N, Kitani R, Kalinec F. Linking LIMK1 deficiency to hyperacusis and progressive hearing loss in individuals with Williams syndrome. *Commun Integr Biol*. 2011;4(2):208-10.
 111. Matsune S, Sando I, Takahashi H. Elastin at the hinge portion of the eustachian tube cartilage in specimens from normal subjects and those with cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:163–7.
 112. McPherson DL. *Late potentials of the auditory system*. San Diego: Singular Publishing Group. 1996.
 113. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Falls DL, Jia Z. Regulation of spine morphology and synaptic function by LIMK1 and the actin cytoskeleton. *Rev Neurosci*. 2003;14(3):233-40.
 114. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson M, et al. Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron*. 2002;35(1):121-33.
 115. Mervis CB, Klein-Tasman BP. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *MRDD Research Reviews*. 2000;6:148–58.
 116. Meyer-Lindenberg GA, Mervis CB, Berman KF. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):380-93.

-
117. Mills DL, Dai L, Fishman I, Yam A, Appelbaum LG, St. George M, et al. Genetic mapping of brain plasticity across development in Williams syndrome: ERP markers of face and language processing. *Develop Neuropsychol.* 2013;38(8):613–42.
 118. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr.* 1988;113(2):318–26.
 119. Möller AR, Jannetta AP, Bennett M, Möller MB. Intracranially recorded responses from human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;52(1):18-27.
 120. Nigam A, Samuel PR. Hyperacusis and Williams syndrome. *J Laryngol Otol.* 1994;108(6):494-6.
 121. Nunes MM. *Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com Síndrome de Williams-Beuren.* Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2010.
 122. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurotol.* 1999;4(5):229-36.
 123. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage.* 2002;15(1):167-74.
 124. Osório AAC, Rossi NF, Gonçalves ÓF, Sampaio A, Giacheti CM. Psychopathology and behavior problems in children and adolescents with Williams syndrome: Distinctive relationships with cognition. *Child Neuropsychol.* 2017;23(6):631-41.
 125. Osso LA, Chan JR. A surprising role for myelin in Williams syndrome. *Nat Neurosci.* 2019;22(5):681-3.
 126. Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, Soi D, Cesarani A, Gagliardi C, et al. Cochlear active mechanisms in young normal-hearing subjects affected by

-
- Williams syndrome: Time-frequency analysis of otoacoustic emissions. *Hear Res.* 2011;272(1-2):157-67.
127. Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, Soi D, Cesarani A, Spreafico E, et al. Analysis of subtle auditory dysfunctions in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(11):1861–5.
128. Picton TW. *Human auditory evoked potentials*. San Diego: Plural Pub; 2010.
129. Pinheiro AP, Galdo-Alvarez S, Rauber A, Sampaio A, Niznikiewicz M, Gonçalves OF. Abnormal processing of emotional prosody in Williams syndrome: an event-related potentials study. *Res Dev Disabil.* 2011;32(1):133–47.
130. Pinheiro AP, Galdo-Alvarez S, Rauber A, Sampaio A, Niznikiewicz M, Gonçalves OF. Electrophysiological correlates of semantic processing in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2010;31(6):1412–25.
131. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams–Beuren syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118:1606–15.
132. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362(3):239-52.
133. Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M. Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:220-36.
134. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am.* 1991;89(5):2027–67.
135. Rabinowitz PM, Pierce Wise J Sr, Hur Mobo B, Antonucci PG, Powell C, Slade M. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. *Hear Res.* 2002;173(1-2):164-71.

-
136. Rhodes SM, Riby DM, Fraser E, Campbell LE. The extent of working memory deficits associated with Williams syndrome: exploration of verbal and spatial domains and executively controlled processes. *Brain Cogn.* 2011;77(2):208–14.
 137. Russo ICP, Lopes LQ, Brunetto-Borgianni LM, Brasil LA. Logaudiometria. In: Momensohn-Santos TM, Russo ICP. *Prática da Audiologia Clínica*. 5ª ed. São Paulo: Cortez, 2005. p. 135-154.
 138. Safieddine S, Wenthold RJ. SNARE complex at the ribbon synapses of cochlear hair cells: analysis of synaptic vesicle- and synaptic membrane-associated proteins. *Eur J Neurosci.* 1999;11(3):803-12.
 139. Santos TM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica*. 3ª Ed. São Paulo: Cortez, 1991.
 140. Scott RW, Olson MF. LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *J Mol Med.* 2007;85(6):555-68.
 141. Shah SM, Kang YJ, Christensen BL, Feng AS, Kollmar R. Expression of Wnt receptors in adult spiral ganglion neurons: frizzled 9 localization at growth cones of regenerating neurites. *Neuroscience.* 2009;164(2):478-87.
 142. Silman S, Silverman CA. Basic audiologic testing. In: Silman S, Silverman CA. *Auditory diagnosis: principles and applications*. San Diego: Singular Publishing Group; 1997. p. 44-52.
 143. Silva LAF, Magliaro FCL, Carvalho ACM, Matas CG. Maturation of long latency auditory evoked potentials in hearing children: systematic review. *CoDAS.* 2017;29(3):e20160107.
 144. Soltani M, Knight RT. Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol.* 2000;14(3-4):199-224.
 145. Souza DH. *Estudo citogenético da região 7q11.23. A síndrome de Williams-Beuren* [dissertação]. Botucatu: Universidade do Estado de São Paulo; 2003.

-
146. Star A, Golob EJ. Principles and applications of cortical auditory evoked potentials. In: Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. *Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical applications*. Filadélfia: Lippincott Williams & Williams; 2007. p. 508-24.
 147. Sugayama SMM, Leone C, Chauffainlle MLLF, Okay TC, Kim CA. Síndrome de Williams: proposta de sistema de pontuação para diagnóstico clínico. *Clinics*. 2007;62(2):159-66.
 148. Tassabehji M, Donnai D. More or less? Segmental duplications and deletions in the Williams-Beuren syndrome region provide new insights into language development. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(5):507-8.
 149. Tassabehji M, Metcalfe K, Karmiloff-Smith A, Carette MJ, Grant J, Dennis N, et al. Williams syndrome: use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes. *Am J Hum Genet*. 1999;64(1):118–25.
 150. Thompson GC, Thompson AM, Garrett KM, Britton BH. Serotonin and serotonin receptors in the central auditory system. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1994;110(1):93–102.
 151. Van Laer L, Carlsson PI, Ottschytch N, Bondeson ML, Konings A, Vandeveldel A, et al. The contribution of genes involved in potassium-recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss. *Hum Mutat*. 2006;27(8):786-95.
 152. Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Visual and spatial working memory dissociation: evidence from Williams syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2003;45(4):269-73.
 153. Vlajkovic SM, Lin SC, Wong AC, Wackrow B, Thorne PR. Noise-induced changes in expression levels of NADPH oxidases in the cochlea. *Hear Res*. 2013;304:145-52.
 154. Volterra V, Caselli MC, Capirci O, Tonucci F, Vicari S. Early linguistic abilities of italian children with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol*. 2003;23(1-2):33-58.

-
155. Wake M, Poulakis Z. Slight and mild hearing loss in primary school children. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(1-2):11-3.
 156. Wengenroth M, Blatow M, Bendszus M, Schneider P. Leftward lateralization of auditory cortex underlies holistic sound perception in Williams syndrome. *PLoS ONE*. 2010;5(8):e12326.
 157. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311-8.
 158. Wuang YP, Tsai HY. Sensorimotor and visual perceptual functioning in school-aged children with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(4):348-62.
 159. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK, Shepherd R. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. *Hear Res*. 2006;212:185–202.
 160. Yamashita D. Oxidative stress in noise-induced hearing loss. In: Miller J, Le Prell C, Rybak L. (eds). *Free Radicals in ENT Pathology. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice*. 2015. p. 147-61.
 161. Yan SD, Qiu ZM, Zhou NS. Ultrastructure of the secondary tympanic membrane in the human fetus. *Acta Anat (Basel)*. 1988;131:332–7.
 162. Zarchi O, Attias J, Gothelf D. Auditory and visual processing in Williams syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;47(2):35-41.
 163. Zarchi O, Attias J, Raveh E, Basel-Vanagaite L, Saporta L, Gothelf D. A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) Syndromes. *J Pediatr*. 2011;158(2):301-6.
 164. Zarchi O, Avni C, Attias J, Frisch A, Carmel M, Michaelovsky E, et al. Hyperactive auditory processing in Williams syndrome: Evidence from auditory evoked potentials. *Psychophysiol*. 2015;52(6):782-9.

Anexos

ANEXOS

Anexo A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre atenção e memória e os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Williams

Pesquisador: CARLA GENTILE MATAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61989816.8.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Fundação Coordenação Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.856.956

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto com a finalidade de estudar a audição na Síndrome de Williams (SW), uma alteração genética rara associada a malformações físicas e cognitivas. Muitos indivíduos com esta síndrome, além de apresentarem perda de audição, manifestam alta sensibilidade auditiva. Embora diversos estudos já tenham documentado as características audiológicas de portadores da SW, ainda pouco se sabe sobre o processamento da informação sonora nesta população.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar os achados da avaliação audiológica de indivíduos com Síndrome de Williams e correlacionar os achados dos Potenciais Evocados Auditivos com o desempenho cognitivo nesta população-

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, devidamente assinalado no TCLE.

O estudo poderá trazer novas informações sobre o comportamento do sistema auditivo em pessoas com Síndrome de Williams.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo envolverá a participação de dois Grupos de Participantes: Grupo Estudo (GE) com 15 participantes com Síndrome de Williams e, Grupo Controle (GC) com 30 participantes pareados ao

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.856.956

GE e alocados em dois sub-grupos; um sub-grupo pareado por sexo e idade cronológica e o outro pareado por sexo e idade mental.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_815727.pdf	11/11/2016 14:28:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Carla_Gentile_Matas.doc	11/11/2016 14:26:29	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	Protocolo_de_Pesquisa.pdf	11/11/2016 14:21:48	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	11/11/2016 14:20:27	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_GE.pdf	25/10/2016 16:25:23	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_GC.pdf	25/10/2016 16:25:10	CARLA GENTILE MATAS	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.856.956

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TA_GE_ou_GC_12_a_17_anos.pdf	25/10/2016 16:25:00	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TA_GE_ou_GC_7_a_12_anos.pdf	25/10/2016 16:24:11	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TA_GE_2_a_6_anos.pdf	25/10/2016 16:24:01	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia.pdf	25/10/2016 16:21:18	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DAS_ATIVIDADES.docx	25/10/2016 16:03:58	CARLA GENTILE MATAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Dezembro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
GRUPO ESTUDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA: Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Willians

PESQUISADOR PRINCIPAL: Carla Gentile Matas

CARGO/FUNÇÃO: Docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº:2-04927-7

PESQUISADOR EXECUTANTE: Liliâne Aparecida Fagundes Silva

CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº: 2-18649

DEPARTAMENTO: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐		RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Estamos convidando-o(a) a participar voluntariamente deste estudo de avaliação auditiva em indivíduos com Síndrome de Williams. O referido estudo foi elaborado por razão de se conhecer muito pouco a respeito do sistema auditivo, bem como das habilidades de memória e atenção, em indivíduos com Síndrome de Williams.

Sendo assim, a presente pesquisa visa avaliar o perfil audiológico em indivíduos com Síndrome de Williams e correlacionar a avaliação do processamento dos sons pelo Sistema Nervoso Auditivo Central com testes de atenção e memória. Estes resultados serão comparados com os dados obtidos de indivíduos com desenvolvimento típico (que não são portadores da síndrome).

Os testes realizados ao longo da pesquisa referem-se à: a) MTA-SNAP-IV (questionário referente à atenção); b) Teste de Repetição de Pseudo-palavras (avaliação da memória para sons de fala); c) Otoscopia (inspeção da orelha externa); d) Imitanciometria (avaliação das condições gerais da orelha média) e) Audiometria Tonal e Vocal (avaliação dos níveis mínimos de resposta que podem ser detectados auditivamente para tom e voz); f) Emissões Otoacústicas (avaliação do funcionamento da orelha interna) e g) Registro dos potenciais evocados auditivos (avaliação das ondas cerebrais relacionadas à audição, indicando se o Sistema Nervoso Auditivo Central está funcionando adequadamente).

Primeiramente, os responsáveis responderão ao questionário MTA-SNAP-IV (a) que é composto por 26 perguntas a respeito da atenção do participante. Posteriormente, os indivíduos participantes do estudo irão realizar o Teste de Repetição de Pseudo-palavras (b), onde eles terão que repetir palavras que não existem.

Na avaliação da audição, será realizada inicialmente a Otoscopia (c) onde a fonoaudióloga irá olhar a orelha externa. Feito isto, será realizada a Imitanciometria (d), na qual, por meio de uma sonda, o indivíduo sentirá uma leve pressão na orelha e escutará alguns apitos. A Audiometria Tonal e Vocal (e) será realizada em cabina acústica, na qual o participante irá escutar alguns apitos e algumas palavras por meio de um fone de ouvido, e terá que responder sempre que ouvir. Após este teste, será realizada a Emissão Otoacústica (f), onde será colocada uma sonda na orelha e o participante ouvirá alguns sons, devendo apenas permanecer em repouso. Por fim, será realizado o registro dos potenciais evocados auditivos (g), no qual serão colocados alguns fios na superfície da cabeça e o indivíduo escutará alguns sons por meio de um fone de ouvido; alguns momentos o participante terá que apenas permanecer em repouso e alguns momentos ele deverá contar quando ouvir determinados sons.

Todas as avaliações a serem realizadas correspondem a procedimentos simples, não invasivos, onde não é esperado qualquer dor, desconforto ou risco aos sujeitos que a elas se submetem.

Os resultados encontrados neste estudo poderão contribuir para o melhor conhecimento do perfil auditivo em indivíduos com Síndrome de Williams, bem como nos

fornecer informações de como ocorre o processamento dos sons e como as funções de atenção e memória podem influenciar neste processo.

É garantida, a qualquer momento, a sua liberdade de retirada de consentimento, deixando de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Os dados obtidos durante a pesquisa serão sigilosos, sendo os mesmos utilizados somente para esta pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes.

O presente termo de consentimento será assinado em duas vias, sendo que o responsável pelo participante receberá uma via.

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), você terá o direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador da pesquisa é a Dra. Carla Gentile Matas, que pode ser encontrada no endereço Rua Cipotânea 51 Cidade Universitária, telefone 3091-8411, e-mail cgmatas@usp.br. Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo “Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Willians”.

Eu discuti as informações acima com a Pesquisadora Responsável Dra Carla Gentile Matas ou pessoa (s) por ela delegada (s) Fga. Liliane Aparecida Fagundes Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
GRUPO CONTROLE

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO:CIDADE:
CEP:..... TELEFONE:DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA: Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Willians

PESQUISADOR PRINCIPAL: Carla Gentile Matas

CARGO/FUNÇÃO: Docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº:2-04927-7

PESQUISADOR EXECUTANTE: Liliane Aparecida Fagundes Silva

CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº: 2-18649

DEPARTAMENTO: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐		RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Estamos convidando-o(a) a participar voluntariamente deste estudo de avaliação auditiva em indivíduos com desenvolvimento típico. O referido estudo foi elaborado por razão de se conhecer muito pouco a respeito do sistema auditivo, bem como a influência das habilidades de memória e atenção na audição.

Sendo assim, a presente pesquisa visa avaliar o perfil audiológico em indivíduos e correlacionar a avaliação do processamento dos sons pelo Sistema Nervoso Auditivo Central com testes de atenção e memória. Estes resultados serão comparados com os dados obtidos de indivíduos com Síndrome de Williams.

Os testes realizados ao longo da pesquisa referem-se à: a) MTA-SNAP-IV (questionário referente à atenção); b) Teste de Repetição de Pseudo-palavras (avaliação da memória para sons de fala); c) Otoscopia (inspeção da orelha externa); d) Imitanciometria (avaliação das condições gerais da orelha média) e) Audiometria Tonal e Vocal (avaliação dos níveis mínimos de resposta que podem ser detectados auditivamente para tom e voz); f) Emissões Otoacústicas (avaliação do funcionamento da orelha interna) e g) Registro dos potenciais evocados auditivos (avaliação das ondas cerebrais relacionadas à audição, indicando se o Sistema Nervoso Auditivo Central está funcionando adequadamente).

Primeiramente, os responsáveis responderão ao questionário MTA-SNAP-IV (a) que é composto por 26 perguntas a respeito da atenção do participante. Posteriormente, os indivíduos participantes do estudo irão realizar o Teste de Repetição de Pseudo-palavras (b), onde eles terão que repetir palavras que não existem.

Na avaliação da audição, será realizada inicialmente a Otoscopia (c) onde a fonoaudióloga irá olhar a orelha externa. Feito isto, será realizada a Imitanciometria (d), na qual, por meio de uma sonda, o indivíduo sentirá uma leve pressão na orelha e escutará alguns apitos. A Audiometria Tonal e Vocal (e) será realizada em cabina acústica, na qual o participante irá escutar alguns apitos e algumas palavras por meio de um fone de ouvido, e terá que responder sempre que ouvir. Após este teste, será realizada a Emissão Otoacústica (f), onde será colocada uma sonda na orelha e o participante ouvirá alguns sons, devendo apenas permanecer em repouso. Por fim, será realizado o registro dos potenciais evocados auditivos (g), no qual serão colocados alguns fios na superfície da cabeça e o indivíduo escutará alguns sons por meio de um fone de ouvido; alguns momentos o participante terá que apenas permanecer em repouso e alguns momentos ele deverá contar quando ouvir determinados sons.

Todas as avaliações a serem realizadas correspondem a procedimentos simples, não invasivos, onde não é esperado qualquer dor, desconforto ou risco aos sujeitos que a elas se submetem.

Os resultados encontrados neste estudo poderão contribuir para o melhor conhecimento do perfil auditivo em indivíduos com desenvolvimento típico e com Síndrome de Williams, bem como nos fornecer informações de como ocorre o processamento dos sons e como as funções de atenção e memória podem influenciar neste processo.

É garantida, a qualquer momento, a sua liberdade de retirada de consentimento, deixando de participar do estudo.

Os dados obtidos durante a pesquisa serão sigilosos, sendo os mesmos utilizados somente para esta pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes.

O presente termo de consentimento será assinado em duas vias, sendo que o responsável pelo participante receberá uma via.

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), você terá o direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador da pesquisa é a Dra. Carla Gentile Matas, que pode ser encontrada no endereço Rua Cipotânea 51 Cidade Universitária, telefone 3091-8411, e-mail cgmatas@usp.br. Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo “Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Willians”.

Eu discuti as informações acima com a Pesquisadora Responsável Dra Carla Gentile Matas ou pessoa (s) por ela delegada (s) Fga. Liliane Aparecida Fagundes Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE ASSENTIMENTO (7 a 12 anos)
GRUPO CONTROLE OU ESTUDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO:CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA: Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Willians

PESQUISADOR PRINCIPAL: Carla Gentile Matas

CARGO/FUNÇÃO: Docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº:2-04927-7

PESQUISADOR EXECUTANTE: Liliene Aparecida Fagundes Silva

CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº: 2-18649

DEPARTAMENTO: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐		RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

VOCÊ SABIA QUE TER UMA BOA AUDIÇÃO É IMPORTANTE PARA A SUA VIDA? MUITAS CRIANÇAS TÊM PROBLEMAS DE AUDIÇÃO, POR ISSO É IMPORTANTE FAZER EXAMES PARA SABER SE ESTÁ TUDO BEM.

SEUS PAIS JÁ SABEM O QUE VAMOS FAZER. PARA VER COMO ESTÁ A SUA AUDIÇÃO, VAMOS REALIZAR OS SEGUINTE PASSOS:

1. EU VOU FALAR ALGUMAS PALAVRAS QUE NÃO EXISTE. VOCÊ DEVERÁ REPETIR PAR MIM.

2. EU VOU OLHAR O SEU OUVIDO PARA SABER SE ESTÁ TUDO BEM.

3. EU VOU COLOCAR UM FONE NO SEU OUVIDO E VOCÊ VAI ESCUTAR ALGUNS APITOS. É SÓ VOCÊ FICAR BEM QUIETINHO.

4. VOCÊ VAI ENTRAR EM UMA CABINE. LÁ DENTRO EU VOU COLOCAR UM FONE DE OUVIDO EM VOCÊ E VOCÊ VAI OUVIR ALGUNS APITOS E ALGUMAS PALAVRAS.

5. EM SEGUIDA VOU COLOCAR OUTRO FONE DE OUVIDO E VOCÊ ESCUTARÁ ALGUNS SONS. VOCÊ FICARÁ PARADO OUVINDO.

6. POR ÚLTIMO, EU VOU COLOCAR ALGUNS FIOS NA SUA CABEÇA E VOCÊ VAI ESCUTAR ALGUNS SONS.

VOCÊ TEM ALGUMA PERGUNTA SOBRE O QUE ACONTECERÁ COM VOCÊ?

A FONO PODE RESPONDER O QUE VOCÊ QUIZER SABER!

VOCÊ PODE DECIDIR SE QUER PARTICIPAR OU NÃO. SE QUIZER PARTICIPAR, VOCÊ PODE ESCREVER SEU NOME AQUI:

OU FAZER UM X AQUI: ()

DATA DE HOJE: ____/____/____.

Rubrica da pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de Assentimento

Rubrica dos pais ou representante(s) legal (is)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE ASSENTIMENTO (12 a 17 anos)
GRUPO CONTROLE OU ESTUDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA: Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Williams

PESQUISADOR PRINCIPAL: Carla Gentile Matas

CARGO/FUNÇÃO: Docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº: 2-04927-7

PESQUISADOR EXECUTANTE: Liliane Aparecida Fagundes Silva

CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº: 2-18649

DEPARTAMENTO: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐		RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária. O presente estudo pretende avaliar como está a sua audição e para isso serão realizados os seguintes testes:

- MTA-SNAP-IV: Eu irei fazer algumas perguntas para o responsável por você, sobre a sua atenção.

- Teste de Repetição de Pseudo-palavras: Eu irei dizer algumas palavras que não existem e você irá repetir para mim.

- Meatoscopia: com uma luz irei ver se está tudo bem dentro da sua orelha.

- Medidas de Imitância Acústica: sentado em uma poltrona, você deve permanecer quieto e irá escutar alguns apitos por meio de um fone de ouvido.

- Audiometria Tonal e Vocal: você entrará em uma cabina e escutará alguns apitos por meio de fone de ouvido e terá que levantar a mão toda vez que escutar o apito. Depois, escutará algumas palavras, também por meio de um fone de ouvido, e terá que repetir da forma que entender.

- Limiar de desconforto para sensação de intensidade: você escutará alguns apitos com volume alto e deverá me avisar quando o som estiver te incomodando.

- Emissões Otoacústicas: com um fone de ouvido, você irá escutar um barulho bem baixo.

- Potenciais Evocados Auditivos: serão fixados na pele, com esparadrapo, alguns fios que irão captar as respostas cerebrais relacionadas à audição.

Os testes realizados não oferecem nenhum risco ou desconforto e o benefício desse estudo é dar informações sobre a sua audição.

A sua participação neste estudo é de caráter voluntário, não oferece riscos à sua saúde ou à sua integridade física e psíquica e não haverá despesas para a sua participação no estudo. Você terá esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer momento da realização do estudo, e está garantido o direito de deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, porém você tem direito a indenização por danos decorrentes da presente pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador da pesquisa é a Dra. Carla Gentile Matas, que pode ser encontrada no endereço Rua Cipotânea 51 Cidade Universitária, telefone 3091-8411, e-mail cgmatas@usp.br. Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Correlação da atenção e memória com os potenciais evocados auditivos em indivíduos com Síndrome de Willians”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável, Carla Gentile Matas ou pessoa (s) por ele delegada (s), Liliane Aparecida Fagundes Silva, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Anexo C

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional
Curso de Fonoaudiologia – Audiologia Clínica

ANAMNESE INFANTIL

Nome: _____ Sexo: _____ D. N.: _____ Idade: _____
N.º CDP: _____ Encaminhado por: () externo () interno LIF _____
Responsável: _____ Parentesco: _____ RG: _____
Endereço: _____ CEP: _____
Cidade: _____ Fone: _____ Comunidade USP: SIM () NÃO ()
Nº USP/Unidade: _____
Estagiária: _____

DATA DO EXAME: _____

QUEIXA E HISTÓRIA DA QUEIXA

Existe consangüinidade entre os pais? Sim () Não () Qual? _____
Alguém na família tem problema de audição? Sim () Não () _____
Congênita () Adquirida () Quem? _____

GESTAÇÃO

Teve alguma doença/acidente durante a gestação? Não () Sim () Qual? _____
Fez uso de medicamentos, drogas ou álcool? Não () Sim () Qual? _____
Fumou durante a gestação? Não () Sim () _____
Assinale as ocorrências durante a gestação:
Rubéola () Hemorragia () Fator Rh () Hipertensão () Quedas () Outras ()
Especificar: _____

PARTO

Normal () A termo () Permaneceu em incubadora ()
Cesariana () Prematuro () Cianose ()
Fórcps () Icterícia ()
Peso ao nascer (ver carteirinha de recém nascido): _____
Realizou Triagem Auditiva Neonatal? Resultado _____

ALIMENTAÇÃO

Mamou no peito? Sim () Não () Até que idade? _____
Por que parou? _____
Tomou mamadeira? Sim () Não () Idade de Início: _____ Idade em que parou: _____
Posição de amamentação? Sentada () Deitada () Inclinação ()

DESENVOLVIMENTO

Fixação da cabeça (idade): _____ Andou (idade): _____
1as. Palavras (idade): _____ Apresenta alteração de fala? Qual? _____

DOENÇAS QUE JÁ TEVE

() Sarampo () Alergias? A que? _____ () Síndrome? Qual? _____
() Catapora () Resfriados frequentes () Sinusite () Convulsões
() Caxumba () Infecção de garganta () Adenóides () Febres sem explicação
() Rubéola () Bronquite () Rinite () Quedas/traumatismos
() Meningite () Pneumonia () Respiração Oral () Outro Qual? _____
Teve alguma complicação? Sim () Não () Em qual? _____
Hospitalizações? Sim () Não () Motivo: _____
Faz uso de medicamentos? Sim () Não () Quais?: _____
Obs: _____

Está com alguma doença atualmente? () Não () Sim. Qual? _____
Está fazendo algum tratamento ou acompanhamento? Especifique _____

AUDIÇÃO

Reage a sons? Sim () Não () Quais sons?
 Compreende ordens: Sim () Não () Especificar:

Tipo de reação:

Assinale as ocorrências:

() Dor de ouvido () Supuração () Exposição à ruído () Flutuação da audição
 () Infecção () Otite () Coceira () Progressão da perda
 () Tontura () Sensação de ouvido tapado (plenitude auricular)
 () Zumbido. Tipo:

Em que idade? Quantas crises? Quando foi a primeira crise? E a última?

Tratamentos realizados:

Fez cirurgia de ouvido, nariz ou garganta?

Uso de AASI: () não () sim: Fabricante/Modelo:

Tipo de adaptação/Tempo de uso:

Assinale os comportamentos mais comuns:

() Fala alto	() Baba	() Desastrado	() Tímido
() Fala baixo	() Fica com a boca aberta	() Cai muito	() Muito quieto
() Fala errado	() Desatento	() Agitado	() Isola-se
() Ouve mal	() Desorganizado	() Irritado	() brinca sozinho
() Aumenta o volume da TV	() Esquecido	() Dorme mal	() brinca c/ crianças
() Pede para repetir o que foi falado	() Reclama do barulho	() Chora muito	() briga muito
() Outros – especificar:			

ESCOLARIDADE

Freqüentou creche ou berçário desde que idade?

Freqüenta escola desde que idade?

Série atual:

Repetiu de ano?

Sim () Não () Qual?

Aprende com facilidade?

Sim () Não () Especificar:

O professor tem alguma queixa da criança?

Sim () Não ()

Qual?

Demora para realizar as tarefas

Sim () Não ()

Faz as tarefas () Sozinho () Com ajuda

Qual a disciplina preferida?

Qual a disciplina menos apreciada?

OUTRAS OBSERVAÇÕES