

**NAYARA PEREIRA SANTOS**

**Achados comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos  
da audição na síndrome de Cornelia de Lange**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Gentile  
Matas

**São Paulo**

**2022**

**NAYARA PEREIRA SANTOS**

**Achados comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos  
da audição na síndrome de Cornelia de Lange**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Gentile  
Matas

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Nayara Pereira  
Achados comportamentais, eletroacústicos e  
eletrofisiológicos da audição na síndrome de Cornelia  
de Lange / Nayara Pereira Santos. -- São Paulo,  
2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências da Reabilitação.  
Orientadora: Carla Gentile Matas.

Descritores: 1.Audição 2.Perda auditiva 3.Perda  
auditiva condutiva 4.Potenciais evocados auditivos  
do tronco encefálico 5.Síndrome de Cornélia de Lange  
6.Testes auditivos

USP/FM/DBD-268/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

*A **Deus**, que por sua infinita misericórdia, tem feito maravilhas inestimáveis em minha vida. Nos momentos mais difíceis dessa jornada, veio ao meu encontro com Seu bálsamo consolador, não me permitindo desistir.*

*Com muito amor e saudade, à minha avó **Maria Fé** (in memoriam) pelo incentivo ao investimento na minha carreira profissional, e que mesmo sem instrução mas com assertividade, orientou-nos que a educação, a coragem e a perseverança, nos levam a lugares inimagináveis.*

## AGRADECIMENTOS

*À minha orientadora **Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Gentile Matas** por todos os ensinamentos que transcenderam o âmbito acadêmico, e por ser um ser humano ímpar, de imenso coração, e com ouvidos atentos para me ouvir. Sou muitíssimo grata pela sua orientação, apoio e carinho durante essa caminhada.*

*À **Dr<sup>a</sup> Chong Ae Kim** e a **equipe de profissionais** do Departamento da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas pela disponibilidade em compartilhar os ensinamentos referentes a síndrome de Cornelia de Lange, que foram essenciais para que esse trabalho fosse executado.*

*À **Dr<sup>a</sup> Ivone Ferreira Neves-Lobo** que desde o meu TCC, tem sido meu braço direito (e esquerdo). Agradeço por compartilhar comigo seu amplo conhecimento na área, e por reconhecer meus esforços ao longo de todos esses anos, mais do que eu, muitas das vezes. É uma honra dividir com você as fases acadêmicas que já experimentei.*

*À **Dr<sup>a</sup> Liliane Aparecida Fagundes Silva** pela imensa ajuda e parceria na produção do artigo científico relacionado ao tema dessa dissertação. Nos meus momentos de desespero, sempre me acolheu com uma palavra carinhosa e conselhos incentivadores.*

*À minha mãe **Natalia Pereira** pelo seu inestimável amor, por nunca medir esforços por mim e por sempre renunciar seus desejos em prol dos meus. Por sorrir o meu riso e por chorar o meu choro, por todo o carinho que tem me conduzido ao longo desses anos, e que mesmo sem condições e sem referência alguma, me ensinou que o conhecimento é o caminho para o sucesso profissional e pessoal. Essa conquista é nossa!*

*À minha avó **Maria Madalena** e minha tia **Clarice Maria** por terem me criado com muito esmero e por sempre acolherem as minhas angústias. Sou grata pelos cafunés*

*despretensiosos e pelas altas gargalhadas, por terem sido parte da minha base, e pela  
contribuição na formação de quem sou hoje.*

*Ao meu pai **Cláudio José** que mesmo longe se faz presente em minha vida e se  
preocupa com a minha felicidade e bem-estar.*

*Ao meu padrasto **Gilberto** por todo o carinho e cuidado que tem comigo ao longo  
desses anos. Por vestir a minha camisa e por me defender com unhas e dentes, e claro,  
por abraçar todas as minhas ideias, sejam boas ou ruins.*

*Ao meu namorado **Victor Briotto** por ser meu maior incentivador, meu parceiro e meu  
melhor amigo. Por me compreender por um olhar, e sempre saber o que dizer. Por  
estar disposto a me escutar verdadeiramente e me aconselhar na minha maior  
necessidade com muito amor, carinho e sabedoria. É muito bom partilhar a vida com  
você!*

*Às minhas amigas mestrandas **Jéssica Vosgrau** e **Flávia Chimelo** por compartilhar  
cadeiras e computadores no laboratório e trabalhos em congresso, mas não foi  
somente isso. Dividimos de perto as angústias e alegrias desse processo, e nesse tempo,  
floresceu uma linda amizade. O sucesso de vocês é o meu também, e espero tê-las  
comigo por muitos e muitos anos.*

*Às minhas amigas **Marina Cavalcanti**, **Natália Rosa**, **Bianca Cittadino**, **Nathália  
Fappi** e **Giovana Estraioto** por dividirem comigo parte da minha vida acadêmica e por  
todo carinho que nutrem por mim. Obrigada por vibrarem minhas conquistas junto a  
mim!*

*Aos meus amigos **Kaick Migliorini** e **Larissa Alencar** pelos momentos de descontração  
para que eu não surtasse, e por todos os desabafos e conselhos durante essa trajetória.*

*Vocês foram incríveis.*

*À todos os meus colegas de trabalho, em especial a **Me. Cristiane Santoni, Me. Patrícia Gushikem, Eduardo Pessoa, Marcelo Yamamoto e Dr<sup>a</sup> Márcia Frazza** pelo incentivo e interesse em me ouvir e me aconselhar nesse processo (até já vivido por alguns). Obrigada por me incentivarem e confiarem no meu trabalho, e sobretudo, compartilharem comigo experiências profissionais prévias, me auxiliando a elucidar questões acerca da audiologia, que fizeram diferença para que eu executasse esse trabalho com discernimento.*

*À **Dr<sup>a</sup> Daniela Gil, Dr<sup>a</sup> Alessandra Samelli e a Dr<sup>a</sup> Ivone Ferreira Neves-Lobo** por terem aceitado participar da banca de qualificação, e por todas as orientações dadas para que essa dissertação fosse conduzida da melhor forma possível.*

*Ao **Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional** pela oportunidade e auxílio em todas as fases desse processo.*

*E por fim, à **todas as famílias e participantes** que aceitaram colaborar com esse estudo, pois sem a ajuda de vocês, esse trabalho certamente não seria possível. Muito muito obrigada!!!!*

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## 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 QUADROS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO.....	18
ABSTRACT .....	20
1. INTRODUÇÃO .....	23
2. OBJETIVOS .....	29
2.1. Objetivo geral .....	29
2.2. Objetivos específicos .....	29
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	31
3.1. Síndrome de Cornelia de Lange .....	31
3.2. Avaliação audiológica, eletroacústica e eletrofisiológica da audição ..	40
3.3. Correlações entre SCdL e alterações auditivas .....	46
4. MÉTODOS .....	55
4.1. Casuística e critérios de inclusão .....	55
4.2. Materiais.....	57
4.3. Procedimentos .....	58
4.3.1. Informações sobre a pesquisa para os pais ou responsáveis.....	58
4.3.2. Coleta da história clínica dos indivíduos.....	59
4.3.3. Inspeção do meato acústico externo .....	59
4.3.4. Audiometria tonal e vocal .....	59
4.3.5. Medidas de imitância acústica .....	61

4.3.6.	Emissões otoacústicas por estímulo transiente.....	62
4.3.7.	Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.....	63
4.4.	Análise dos dados.....	65
5.	RESULTADOS.....	68
5.1.	Caracterização da amostra da pesquisa.....	68
5.2.	Audiometria tonal limiar.....	68
5.2.1.	Análise qualitativa.....	69
5.2.2.	Análise quantitativa.....	70
5.3.	Audiometria vocal.....	71
5.4.	Medidas de imitância acústica.....	72
5.4.1.	Análise qualitativa da timpanometria.....	72
5.4.2.	Análise qualitativa dos reflexos acústicos.....	74
5.5.	Emissões otoacústicas transientes.....	75
5.6.	Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.....	75
5.7.	Resumo das alterações encontradas.....	79
6.	DISCUSSÃO.....	81
6.1.	Caracterização da amostra.....	81
6.2.	Audiometria tonal limiar e vocal.....	82
6.3.	Medidas de imitância acústica.....	87
6.4.	Emissões otoacústicas transientes.....	89
6.5.	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico.....	90
6.6.	Comentários finais.....	95
7.	CONCLUSÃO.....	99
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
	ANEXOS.....	110

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Caracterização da amostra em relação à faixa etária, gênero e gene de indivíduos com SCdL. ....	68
<b>Tabela 2-</b> Distribuição das ocorrências de alterações encontradas na ATL em indivíduos com SCdL por orelha. ....	69
<b>Tabela 3-</b> Distribuição dos tipos de perda auditiva obtidos pela ATL em indivíduos com SCdL .....	69
<b>Tabela 4-</b> Tipo de perda auditiva obtido pela ATL por indivíduo com SCdL. ...	69
<b>Tabela 5-</b> Análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na ATL para cada frequência e comparação entre as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL.....	70
<b>Tabela 6-</b> Análise descritiva dos resultados do SRT e do IPRF e comparação entre as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL. ....	72
<b>Tabela 7-</b> Ocorrência de alterações encontradas na timpanometria em indivíduos com SCdL, por orelha. ....	73
<b>Tabela 8-</b> Tipos de alterações encontradas na timpanometria em indivíduos com SCdL, por orelha. ....	73
<b>Tabela 9-</b> Ocorrência de alterações encontradas na timpanometria por indivíduo com SCdL. ....	74
<b>Tabela 10-</b> Análise qualitativa dos Reflexos Acústicos (presente ou ausente) e p-valor da associação entre esta variável e as orelhas direita e esquerda. ....	74
<b>Tabela 11-</b> Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) e p-valor da associação entre as orelhas direita e esquerda nos indivíduos com SCdL (N = 12).....	76

**Tabela 12-** Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) por indivíduo com SCdL (N = 12)..... 76

**Tabela 13-** Análise descritiva e inferencial dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V, dos interpicos I-III, III-V e I-V, e do limiar eletrofisiológico do PEATE. .... 77

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1-</b> Classificação do grau de perda auditiva para maiores de sete anos. .....	60
<b>Quadro 2-</b> Classificação do grau de perda auditiva para menores de sete anos. .....	61
<b>Quadro 3-</b> Padrão de normalidade dos valores de latências absolutas e interpícos do PEATE (em milissegundos). .....	64
<b>Quadro 4-</b> Resumo das alterações encontradas em cada indivíduo. ....	79

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1-** Análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na ATL para cada frequência e comparação entre as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL..... 71
- Gráfico 2-** Porcentagem de ocorrência de cada tipo de curva timpanométrica nas orelhas direita e esquerda em indivíduos com SCdL. .... 73
- Gráfico 3-** Porcentagem de ocorrência de respostas presentes ou ausentes nas EOAT nas orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL..... 75
- Gráfico 4-** Boxplot das latências absolutas das ondas I, III e V do PEATE por orelha. .... 78
- Gráfico 5-** Boxplot das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE por orelha. .... 78
- Gráfico 6-** Boxplot do limiar eletrofisiológico obtido pelo PEATE por orelha. .. 78

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASI	Aparelho de Amplificação Sonora Individual
ATL	Audiometria Tonal Limiar
BAHA	<i>Bone Anchored Hearing Aid</i>
COM	Comprometimento de Orelha Média
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente
IC	Implante Coclear
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MAE	Meato Acústico Externo
PAC	Perda Auditiva Condutiva
PAM	Perda Auditiva Mista
PANS	Perda Auditiva Neurosensorial
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
QI	Quociente de Inteligência
SCdL	Síndrome de Cornelia de Lange
SD	Síndrome de Down
SCE	Sequenciamento Completo do Exoma
S/R	Relação sinal-ruído
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEA            Transtorno do Espectro Autista

TEA            Tronco Encefálico Alto

TEB            Tronco Encefálico Baixo



## LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetro
daPa	Decapascal
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
ml	Mililitros
ms	Milissegundos

## RESUMO

Santos NP. *Achados comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos da audição na síndrome de Cornelia de Lange* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) é uma doença genética na qual os indivíduos apresentam características faciais distintas, anormalidades dos membros e deficiência intelectual. De acordo com a literatura, esta população pode apresentar perda auditiva neurossensorial e/ou condutiva, sendo que os resultados das avaliações auditivas comportamentais não são precisos. **OBJETIVO:** Investigar a via auditiva periférica e central de indivíduos com SCdL por meio de avaliações comportamentais, eletroacústicas e eletrofisiológicas da audição em indivíduos com SCdL. **MÉTODO:** Participaram desta pesquisa 13 indivíduos, nove do gênero masculino e quatro do gênero feminino, na faixa etária entre três e 26 anos, com diagnóstico confirmado por meio do resultado do estudo genético. Foram realizados os seguintes procedimentos: anamnese, meatoscopia, avaliação audiológica básica [Audiometria tonal limiar (ATL), Audiometria vocal e Medidas de Imatância Acústica], Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente (EOAT) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). **RESULTADOS:** Na ATL, 62,50% dos participantes que realizaram o exame apresentaram resultados alterados, com predominância de perda auditiva condutiva bilateral (60%), sendo todas de grau leve. Com relação à timpanometria, 76,93% tiveram resultados alterados, sendo que o tipo B foi o mais frequente (85,72% à direita e 88,89% à esquerda). Os reflexos acústicos apresentaram resultados compatíveis com as alterações da timpanometria. As EOAT apresentaram resultados ausentes em 69,2% dos indivíduos à direita e em 76,9% à esquerda. Em relação ao PEATE, observou-se alteração dos valores de latências absolutas, compatíveis com comprometimento de orelha média, em oito deles (66,66%), sendo que dentre esses, três apresentaram alteração bilateral (37,50%) e cinco apresentaram alteração unilateral (62,50%). O limiar eletrofisiológico esteve alterado em 75% dos casos. **CONCLUSÃO:** Neste

estudo, na avaliação audiológica comportamental foi identificada perda auditiva de grau leve em 62,5% dos indivíduos com SCdL que realizaram o exame. Nas medidas de imitação acústica, 76,9% dos participantes apresentaram curva timpanométrica característica de alteração de orelha média. Os reflexos acústicos estiveram ausentes em 84,6% dos indivíduos. As EOAT apresentaram respostas ausentes, compatíveis com as alterações de orelha média encontradas nas medidas de imitação acústica. No PEATE, não foram identificadas alterações na integridade na via auditiva, mas apenas com relação aos valores de latências absolutas e limiares eletrofisiológicos, característico de perdas auditivas condutivas.

**DESCRITORES:** Audição; Perda auditiva; Perda auditiva condutiva; Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico; Síndrome de Cornélia de Lange; Testes auditivos.

## ABSTRACT

Santos NP. *Behavioral, electroacoustic and electrophysiological findings on hearing in Cornelia de Lange syndrome* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

**INTRODUCTION:** The Cornelia Lange Syndrome (CdLS) is a genetic disease in which individuals present distinct facial features, abnormalities of limbs and intellectual impairment. In accordance with literature, this population can present sensorineural and/or conductive hearing loss, and the results of behavioural audiological evaluations are not precise. **OBJECTIVES:** Investigate the peripheral and central auditory pathway of individuals with CdLS through behavioural, electroacoustic and electrophysiological audiological evaluations in these subjects. **METHOD:** 13 individuals participated in this research, nine male and four female, between three and twenty-nine years with positive diagnosis confirmed through the genetic studies. The following procedures were performed: The following procedures were performed: anamnesis, meatoscopy, [Tonal threshold audiometry (TTA) and speech, and Acoustic immittance measurements], Transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs), and Brainstem auditory evoked potential (BAEP). **RESULTS:** In TTA, 62,50% of the subjects that took the test showed altered results, with dominance of conductive bilateral hearing loss (60%), all of which being of slight degree. With relation to tympanometry, 76,93% showed altered results, and the type B was the most frequent one (85,72% to the right ear and 88,89% to the left ear). The acoustic reflexes showed results compatible with alterations in tympanometry. The TEOAEs showed missing results in 69,20% of the subjects to the right ear and 76,90% to the left ear. In relation to the BAEP we observed alterations in absolute latency values, compatibles with the impairment of the middle ear in eight subjects (66,66%), given that among them, three presented bilateral alteration (37,50%) and five presented unilateral alteration (62,50%). The electrophysiological threshold as altered in 75% of the cases. **CONCLUSION:** In this study, through behavioural audiological evaluation it was identified slight hearing loss in 62,50% of the individuals with CdLS that took the test. In measures of acoustic immittance, 76,90% of the subjects showed a

tympanometric curve characteristic of middle ear alteration. The acoustic reflexes were missing in 84,60% of the subjects. The TEOAEs showed missing answers, compatible with middle ear alterations found in the measures of acoustic immitance. In BAEP, there weren't identified alterations in the integrity of the auditory pathway, but only in relation to the absolute latency values and electrophysiological thresholds, which is characteristic of conductive hearing loss.

**DESCRIPTORS:** Hearing; Hearing loss; Hearing loss, conductive; Evoked Potentials, auditory, brain stem; De Lange syndrome; Hearing tests.

# *Introdução*

---

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) trata-se de uma condição polimalformativa genética descrita por Brachmann em 1916 e De Lange em 1933, que observaram nos indivíduos características faciais distintas, anormalidades dos membros superiores e/ou inferiores, deficiência intelectual, alterações comportamentais e malformações associadas (cardíacas, gastrointestinais e musculoesqueléticas) (Wiedemann et al., 1992; Kline et al., 2007a; Mulder et al., 2017). Apresenta um espectro clínico vasto, variando desde fenótipos leves até quadros graves, podendo levar a óbito (Van Allen et al., 1993).

A SCdL é uma patologia rara, sendo que as estimativas de incidência estão entre 1:10.000 e 1:30.000 nascidos vivos. A maioria dos casos é decorrente de mutações genéticas, afetando igualmente ambos os sexos e ocorrendo em todas as raças e origens étnicas (Wiedemann et al., 1992).

O diagnóstico da SCdL é realizado de duas maneiras: por meio de achados clínicos, em que o clínico realiza a observação das características fenotípicas clássicas da SCdL e/ou pela identificação de um patógeno heterozigoto variante em *NIPBL*, *RAD2*, *SMC3* e *BRD4* ou uma variante homozigoto patogênica em *HDAC8* ou *SMC1A*. Essas variações ocorrem na seguinte porcentagem: *NIPBL* 80%, *SMC1A* 5%, *HDAC8* 4%, *SMC3* 1–2 %, *RAD21* e *BRD4* <1% (Deardoff et al., 2020).

A identificação do gene alterado pode ser feita por um teste genético molecular sequencial de *NIPBL*, *SMC1A*, *HDAC8*, *SMC3*, *RAD21* e *BRD4* ou seja, testes seriados de um único gene em que o clínico busca analisar a

---

sequência mais provável de acordo com as características fenotípicas. Por exemplo, se o indivíduo apresenta um fenótipo bem característico de SCdL, ele começará por *NIPBL*, mas se não encontrar alterações, considerará *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8* e *BRD4*. Todas as sequências serão pesquisadas, uma a uma, desde fenótipos leves a graves (Deardoff et al., 2020).

Nos casos mais difíceis de supor a SCdL somente pela observação das características fenotípicas, é feito o teste genômico abrangente (que não exige que o clínico determine quais genes estão provavelmente envolvidos). O mais utilizado é o Sequenciamento Completo do Exoma (SCE). Ele é desenvolvido para identificar e analisar a sequência de todos os genes que codificam proteínas no genoma. O exoma compreende apenas 1%–2% do genoma humano, mas contém a maioria das variantes causadoras de doenças atualmente reconhecidas (Deardoff et al., 2020).

Além dos comprometimentos já citados, indivíduos com SCdL podem apresentar alterações estruturais de orelha externa, média ou interna (Kline et al., 2018) e, assim, a perda auditiva também pode estar presente em diversos casos, visto que existem muitos genes catalogados (Mercer, 2015). Estes genes catalogados podem ocasionar perda auditiva genética sindrômica ou não sindrômica e podem ser transmitidos por meio dos padrões autossômico dominante (15%), autossômico recessivo (80%), ligado ao sexo (2–3%) e mitocondrial (1–2%) (Godinho et al., 2003).

Estudos anteriores sugeriram que para avaliar a audição de indivíduos com SCdL, testes objetivos além dos testes audiométricos devem ser realizados, como Emissões Otoacústicas (EOA) e/ou Potencial Evocado



---

Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), pois apresentam resultados mais fidedignos (Sakai et al., 2002; Janek et al., 2016).

Estudos realizados apontam que a perda auditiva é muito comum (85 – 90%) em indivíduos com SCdL, presente desde a infância, sendo predominantemente bilateral, sendo que a perda auditiva condutiva (PAC) pode estar presente em 75% dos casos e a perda auditiva neurossensorial (PANS) em 25% dos casos, variando de grau leve a severo (40 – 50%). Em adultos, a PANS é relatada em 45% dos indivíduos com SCdL (Kline et al., 2018).

A PAC, na SCdL, geralmente possui como etiologia: estenose do canal auditivo externo, anomalias ossiculares da orelha média e otite média (aguda ou crônica), ou até presença de tecidos moles não especificados preenchendo a orelha média. Para a PANS, as possíveis causas são anomalias da orelha interna, como a displasia coclear (Kim et al., 2008; Jung et al., 2016; Kline et al., 2018).

É importante mencionar que, muitas vezes, os resultados das avaliações auditivas comportamentais não são confiáveis em indivíduos com SCdL devido à alteração significativa de Quociente de Inteligência (QI) que esses indivíduos apresentam, inviabilizando a identificação do limiar auditivo (Janek et al., 2016). Por este motivo é importante que, durante a avaliação de indivíduos com SCdL, também sejam utilizados testes eletrofisiológicos a fim de contribuir para o diagnóstico audiológico, como por exemplo o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE).

Alguns estudos verificaram a audição dos indivíduos com SCdL por meio do PEATE (Egelund 1987; Ichiyama et al., 1994; Kaga et al., 1995; Sakai et al., 2002; Kim et al., 2008; Marchisio et al., 2008; Oliveira et al., 2009; Marchisio et

---

al., 2014; Oikawa et al., 2015; Chowdhury et al., 2016; Jung et al., 2016) e somente dois deles relataram dados sobre as latências das ondas. Um deles encontrou onda I e interpico I-V com latências normais (Ichiyama et al., 1994) e, o outro encontrou latências absolutas aumentadas e interpicos normais bilateralmente (Oliveira et al., 2009). O PEATE também foi utilizado para verificar o limiar eletrofisiológico, sendo observado a presença de perda auditiva leve em 10% dos casos (Kim et al., 2008), severa bilateral em mais de 40% dos indivíduos (Kaga et al., 1995), e profunda em 10% dos indivíduos (Kim et al., 2008).

Dentre as mutações existentes nessa síndrome, um dos estudos acima destacou associação de perda auditiva condutiva em indivíduos com variante genética em *NIPBL*, no entanto, os autores descreveram que ainda são necessários maiores estudos, comparando essa e outras mutações na SCdL com os achados audiológicos para definir os melhores meios de acompanhar a audição de pacientes com SCdL (Marchisio et al., 2014).

Os estudos referentes à avaliação audiológica e eletrofisiológica na SCdL são escassos, pois trata-se de uma população bastante rara e de difícil manejo (pela alteração no QI, no comportamento, e pela presença de comorbidades associadas).

Por este motivo, faz-se necessária a investigação da via auditiva periférica e central de indivíduos com SCdL visto que, em geral, apresentam algum comprometimento auditivo. A avaliação da via auditiva completa por meio de diversos procedimentos, nesta população, além da caracterização audiológica, poderá fornecer dados para o estabelecimento de uma bateria de testes auditivos mais indicados para a avaliação audiológica e que estejam de

---

acordo com as características comportamentais de indivíduos portadores desta síndrome.

Os impactos que a perda auditiva pode gerar nesses indivíduos não devem ser tratados meramente como cenário intrínseco à SCdL, portanto, a identificação e intervenção precoce devem ser consideradas para potencializar o desenvolvimento da fala e da linguagem e, possivelmente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Logo, uma vez que a perda auditiva pode impactar negativamente o desenvolvimento desses indivíduos (sobretudo o de linguagem), faz-se necessário que a população com SCdL seja submetida à avaliação audiológica. (Marchisio et al., 2008).

# *Objetivos*

---

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Investigar a via auditiva periférica e central de indivíduos com SCdL por meio de avaliações comportamentais, eletroacústicas e eletrofisiológicas da audição.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Analisar os resultados da Audiometria Tonal e Vocal em indivíduos com SCdL;
- Analisar os resultados das Medidas de Imitância Acústica (Timpanometria e Pesquisa dos Reflexos Acústicos Ipsi e Contralaterais) em indivíduos com SCdL;
- Analisar os resultados das Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente em indivíduos com SCdL;
- Analisar os resultados dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico com relação às latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V, em indivíduos com SCdL;
- Analisar os resultados dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico com relação ao limiar eletrofisiológico, em indivíduos com SCdL.

# *Revisão de Literatura*

---

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

Esta revisão foi dividida por temas relacionados ao estudo, e o capítulo foi organizado de acordo com encadeamento de ideias.

Para tal, a revisão de literatura foi dividida em três tópicos denominados: Síndrome de Cornelia de Lange; Avaliação audiológica, eletroacústica e eletrofisiológica da audição; e Correlações entre SCdL e alterações auditivas.

#### **3.1. Síndrome de Cornelia de Lange**

A SCdL ou Síndrome de Brachmann-de Lange refere-se a um transtorno geneticamente heterogêneo, que afeta múltiplos órgãos e sistemas. É caracterizada principalmente por atraso psicomotor e deficiência intelectual, características craniofaciais específicas, atraso de crescimento, hirsutismo, e malformações principalmente de membros superiores (Boyle et al., 2015; Deardorff et al., 2020).

Embora quase todos os sistemas orgânicos possam ser afetados, as características craniofaciais e as alterações neurodesenvolvimentais, musculoesqueléticas, gastrointestinais e cardiovasculares são as mais frequentemente envolvidas (Kline et al., 2007a; Deardorff et al., 2020).

Considerando que a SCdL constitui um vasto espectro clínico, com alguns indivíduos apresentando características mais leves e outros apresentando características clássicas mais graves, Kline et al. (2018) realizaram uma declaração de consenso internacional afim de definir características

---

fundamentais sugestivas para definir SCdL clássica e não clássica, visando auxiliar nas decisões de testes genéticos.

As características craniofaciais são indicadores patognomônicos que levam ao diagnóstico preciso de SCdL, portanto, o diagnóstico é sobretudo clínico (Boyle et al., 2015). Dentre elas, as mais encontradas na SCdL são: sobrelhas sinófrías (encontro das sobrelhas na linha média) e grossas, cílios longos, dentes pequenos e espaçados, nariz curto, ponta nasal arrebitada e filtro liso, um vermelhão fino do lábio superior, cantos da boca voltados para baixo, palato altamente arqueado com ou sem fenda palatina e micrognatia (Kline et al., 2007a; Boyle et al., 2015; Kline et al., 2018; Deardorff et al., 2020).

Quanto às características não faciais que são consideradas características cardíacas da SCdL tem-se: oligodactilia das mãos (ausência congênita de um ou mais dedos), adactilia (ausência de todos os dedos das mãos e/ou pés) e hérnia diafragmática congênita (Kline et al., 2007a; Kline et al., 2018; Deardorff et al., 2020).

Ainda referente às características não faciais mais frequentemente encontradas, pode-se citar o atraso no crescimento, que acomete cerca de 95% da população e tem início mesmo antes do nascimento (Kline et al., 2018). O crescimento lento resulta em baixa estatura e torna-se mais expressivo aos seis meses de idade (Boog et al., 1999).

No entanto, o crescimento pode ser menos afetado em indivíduos com características clínicas gerais mais leves, pois o crescimento é influenciado pela natureza do gene causador, com tendência a ser menos comprometido em indivíduos com variantes SMC1A em comparação com aqueles com



---

variantes NIPBL (Kline et al., 2018). Ainda, o déficit de crescimento pode estar relacionado à doença do refluxo gastroesofágico e outros problemas com a alimentação (Deardorff et al., 2020).

Com relação às alterações neurodesenvolvimentais pode-se citar as intelectuais, de linguagem e neurológicas (Kline et al., 2007a; Deardorff et al., 2020).

A deficiência intelectual acomete a maioria dos indivíduos com SCdL ocasionando um atraso no desenvolvimento global. A faixa geral dos níveis de QI é ampla e varia de 30 a 102 (média de 53). Os indivíduos afetados com características clássicas são mais suscetíveis a ter deficiência intelectual de severa a profunda (Kline et al., 1993; Saal et al., 1993).

A linguagem expressiva é frequentemente mais comprometida do que a linguagem receptiva, e a linguagem receptiva é mais comprometida do que a cognição. Competências comunicativas verbais e não verbais podem facilitar a qualidade de vida e as intervenções de comunicação alternativa são bastante eficazes (Ajmone et al., 2014).

Devido à frustração gerada pela incapacidade de se comunicar, conforme relatos acima, muitos indivíduos com SCdL podem vir a apresentar alterações no comportamento. As dificuldades relativas ao processamento sensorial podem gerar uma hipossensibilidade ou hipersensibilidade ao toque, desorientação e fixação (Kline et al., 2018; Deardorff et al., 2020).

O comportamento também pode ser afetado pela associação com outros transtornos, como o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), comprometendo a interação social e o contato físico, que deve ser considerado

---

quando as habilidades sociais, de comunicação e comportamentais estão aquém do que seria esperado para o nível cognitivo do indivíduo (Kline et al., 2018).

Os comportamentos repetitivos, que podem ser acentuados pela ansiedade, são comumente associados à deficiência intelectual mais grave e às características autísticas (Leekam et al., 2011). O TEA e a ansiedade não estão relacionados com o local ou à natureza da variante do gene envolvida (Mulder et al., 2017). A prevalência de sintomas relacionados ao TEA corresponde a 43% dos indivíduos com SCdL (Richards et al., 2015). Em indivíduos com variantes de NIPBL, o TEA foi associado à diminuição das habilidades de comportamento adaptativo (Bhuiyan et al., 2006).

Indivíduos com a SCdL também tendem a manifestar um comportamento autolesivo clinicamente significativo, correspondente a 56% dos casos, sendo o mais comum, o comportamento autolesivo induzido pelas mãos (Richards et al., 2015; Deardorff et al., 2020). Muitos casos são tratados com o uso de risperidona, entretanto, as evidências são limitadas de que o comportamento autolesivo reage à risperidona (Kline et al., 2018).

Referente aos aspectos neurológicos, as convulsões são comuns em indivíduos com SCdL (variantes SMC1A: 45%; com variantes NIPBL: 15%; sem confirmação molecular: 20–26%) (Kline et al., 2007b; Huisman et al., 2017). A epilepsia parcial é o tipo mais comum, e a idade de início é tipicamente antes dos dois anos de idade. A maioria dos indivíduos afetados respondem bem à terapia médica padrão (Verrotti et al., 2013).

---

Quanto ao desenvolvimento psicomotor, aproximadamente 50% dos indivíduos com SCdL anda aos 24 meses, e são capazes de se alimentar sozinhos ao redor dos três anos (Kline et al., 1993).

Com relação ao sistema musculoesquelético, em geral, todos os indivíduos com SCdL apresentam alterações, entretanto, o grau é bastante variável de caso para caso (Kline et al., 2007b).

Deficiências nas extremidades superiores, variando de malformações graves (com ausência completa dos antebraços) a várias formas de oligodactilia (dedos faltando), estão presentes em cerca de um terço dos pacientes com características clássicas (Deardoff et al., 2020). Kline et al. (2007b) observaram, como achado mais grave, ausência de antebraço em oito pacientes (16%), tipicamente bilateral.

Na ausência de deficiência de membro, micromelia (mãos pequenas), polegares posicionados proximalmente e clinodactilia do quinto dedo ocorrem em quase todos os indivíduos (Kline et al., 2018; Deardoff et al., 2020). De acordo com o estudo de Kline et al. (2007b), 65% dos indivíduos com SCdL observados tinham mãos e pés pequenos.

Quanto aos membros inferiores, as anormalidades nestes casos tendem a ser mais leves. Algumas alterações encontradas são: luxação ou displasia do quadril que ocorreu em 15% dos casos, exigindo cirurgia na infância; discrepância no comprimento da perna (maior que 1 cm de diferença) observado em 26% dos casos e sindactilia parcial dos dedos dos pés observado em 48% dos casos (Kline et al., 2007b).

---

As alterações gastrointestinais estão presentes na maioria dos indivíduos com SCdL. Em cerca de 82%, a doença do refluxo gastroesofágico foi o envolvimento mais comum (Kline et al., 2007b). Outras complicações incluem: esofagite, aspiração, pneumonite química e irritabilidade, que podem ser evitadas pelo diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico no período neonatal. Aproximadamente um terço tem evidência de aspiração e 15% requerem uma via alternativa de alimentação (Luzzani et al., 2003).

Comprometimentos cardiovasculares de ordem congênita acometem aproximadamente 30% dos indivíduos com SCdL. As alterações mais comuns incluem (em ordem decrescente): estenose pulmonar ou periférica; defeitos do septo ventricular; defeitos do septo atrial; coarctação ou arco aórtico hipoplásico; anomalia da válvula aórtica; tetralogia de Fallot; ventrículo direito de saída dupla e defeito do canal atrioventricular (Chatfield et al., 2012).

Mesmo com as características típicas referentes a SCdL relatadas até o presente momento, por vezes, há dificuldade em chegar no diagnóstico em casos duvidosos. Nestes casos, é indicado que seja feito teste genético molecular, que pode incluir uma combinação de testes direcionado ao gene (teste serial de um único gene ou painel multigênico) e teste genômico abrangente (como por exemplo, o sequenciamento de exoma) dependendo do fenótipo (Deardorff et al., 2020).

O teste direcionado ao gene trará informações ao clínico sobre quais genes estão provavelmente envolvidos. Como o fenótipo da SCdL é vasto, os indivíduos que apresentam as características patognomônicas já descritas provavelmente serão diagnosticados usando o teste direcionado a genes, ou

---

seja, quando os achados fenotípicos sugerem o diagnóstico da SCdL, as abordagens de testes genéticos moleculares incluem o uso de um painel multigênico ou testes seriados de um único gene. Um painel multigênico de SCdL contém pelo menos os genes: NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3, RAD21, BRD4 e vários genes adicionais que podem causar um fenótipo semelhante a SCdL (Kline et al., 2018; Deardorff et al., 2020).

Testes seriados de um único gene podem ser considerados por meio do teste genético molecular sequencial de NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3, RAD21 e BRD4. Para indivíduos com características fortemente sugestivas de SCdL ou para os quais o teste de painel multigene não está disponível, a análise de sequência NIPBL pode ser considerada primeiro, seguida da análise de deleção e/ou duplicação. Se nenhuma variante de NIPBL for identificada e o indivíduo apresentar características leves de SCdL, considerar SMC1A. Se nenhuma das duas forem identificadas, considerar análise de sequência SMC3, RAD21, HDAC8 ou BRD4 (Deardorff et al., 2020).

Quando o diagnóstico da SCdL não é fortemente considerado devido à falta de características fenotípicas, o teste genômico abrangente (que não exige que o clínico determine quais genes estão provavelmente envolvidos) é a melhor opção. O sequenciamento de exoma é geralmente o mais usado (Deardorff et al., 2020), que é um teste de laboratório desenvolvido para identificar e analisar a sequência de todos os genes nucleares que codificam proteínas no genoma. O exoma compreende apenas 1%–2% do genoma humano, no entanto, contém a maioria das variantes causadoras de doenças atualmente reconhecidas (Lazaridis et al., 2016).

---

Com a finalidade de contribuir para a conclusão do diagnóstico, pode-se fazer uma correlação entre o fenótipo e cada possível gene originador da SCdL, visto que o fenótipo pode ser amplo e os indivíduos com características não tão sugestivas provavelmente serão diagnosticados por meio de testes moleculares. (Deardorff et al., 2020).

O gene NIPBL e suas variantes patogênicas são os mais propensos em indivíduos com achados clássicos de SCdL, incluindo características faciais e anomalias de membros (Deardorff et al., 2020).

Os genes SMC1A ou SMC3 e suas variantes patogênicas normalmente apresentam como fenótipo características faciais típicas, anomalias estruturais e restrição de crescimento mais leves do que aqueles com variantes patogênicas de NIPBL; no entanto, eles têm deficiência intelectual significativa que pode variar de moderada a grave (Deardorff et al., 2007).

As características faciais naqueles com variantes patogênicas SMC1A ou SMC3 incluem sobrancelhas ligeiramente mais planas e mais largas se comparados com indivíduos com uma variante patogênica heterozigótica NIPBL (Rohatgi et al., 2010). Indivíduos com variantes patogênicas em SMC3 geralmente têm sinófrías sutis ou ausentes e um filtro longo, melhor formado. Apresentam malformações cardíacas (56% dos casos) mais frequentemente que indivíduos com variantes patogênicas de SMC1A (Gil-Rodríguez et al., 2015).

Indivíduos com uma variante patogênica heterozigótica em RAD21 normalmente não têm grandes diferenças estruturais. Têm comprometimento cognitivo mais leve se comparados com indivíduos com SCdL clássico.

---

Especificamente, 10% têm cognição normal, 45% têm comprometimento cognitivo leve e nenhum tem deficiência cognitiva grave ou profunda (Krab et al., 2020).

Com relação ao gene HDAC8 e suas variantes patogênicas, indivíduos do sexo masculino têm características faciais que coincidem com a SCdL. O crescimento também tende a ser afetado menos gravemente, e alterações de crescimento pós-natal e relato de microcefalia são relatados com menor frequência (Deardorff et al., 2020). No caso de indivíduos do sexo feminino, a apresentação clínica para uma mulher com uma variante patogênica heterozigótica em HDAC8 se assemelha a dos homens, mas a gravidade é muito influenciada pelo padrão de inativação do X (Kaiser et al., 2014).

No que concerne ao gene BRD4, o número de indivíduos com essa variante ainda é muito pequeno para tirar conclusões sobre o fenótipo mais comum (Deardorff et al., 2020).

Em relação ao prognóstico, na ausência de malformações congênitas graves (principalmente no coração e respiratórias/digestórias) a expectativa de vida é relativamente normal para indivíduos com SCdL, e a maioria das crianças afetadas vive até a idade adulta (Deardorff et al., 2020).

Com o intuito de maximizar a qualidade de vida desses indivíduos, é necessário que haja implementação de diretrizes de saúde pública apropriadas, com a atuação de uma equipe multidisciplinar, a fim de proporcionar melhor interação familiar, bem-estar emocional, bem-estar físico/material e apoio ao paciente (Deardorff et al., 2020). Um exemplo disto poderia ser a intervenção precoce no tratamento de perdas auditivas, fazendo com que os indivíduos

---

com SCdL possam adquirir habilidades de comunicação substancialmente melhores, entretanto, muitos não se adaptam. Mesmo assim, é importante a tentativa de utilizar o aparelho de amplificação sonora individual (AASI) consistentemente, pois foi encontrado um efeito significativo sobre o desenvolvimento auditivo nos estudos de Sakai et al. (2002).

### **3.2. Avaliação audiológica, eletroacústica e eletrofisiológica da audição**

A avaliação audiológica tem como finalidade fornecer informações sobre a integridade do sistema auditivo, bem como a identificação de perda auditiva e seus variados tipos, graus e configurações. Esta é composta por alguns procedimentos: Audiometria Tonal Limiar (ATL) e Logaudiometria, que serão detalhados a seguir.

A ATL estabelece os limiares auditivos (menor intensidade detectada pelo indivíduo em pelo menos 50% das apresentações do sinal sonoro) utilizando como referência o tom puro, comparando as respostas obtidas com os parâmetros de normalidade (Lopes et al., 2015).

Para a via aérea, a ATL é realizada num espectro de frequências específicas (250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, e 8.000 Hz) e em níveis de intensidade que podem variar de zero a 125 dB NA. Para a via óssea, as frequências analisadas vão de 500 a 4000 Hz, e os níveis de intensidade pesquisados estão entre zero e 65 dB NA. Os níveis máximos de intensidade variam de acordo com a saída máxima de cada equipamento (Lopes et al., 2015).



---

Existem diversos critérios para o estabelecimento da normalidade na ATL, sendo um deles o sugerido por Davis e Silverman (1970), o qual é realizado por meio da média tritonal dos limiares de audibilidade das frequências de 500, 1.000, 2.000 Hz, desde que seja menor ou igual a 20 dB NA para crianças (acima de sete anos), adolescentes e adultos (Davis e Silverman, 1970). Para crianças menores que sete anos de idade, é considerado consenso para normalidade limiares auditivos que sejam menores ou igual a 15 dB NA (Northern e Downs, 2002).

A Logaudiometria refere-se aos testes utilizados para verificar a capacidade de detecção e reconhecimento de palavras, confirmando os limiares tonais (500, 1.000 e 2.000 Hz), como por exemplo, o teste de Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) (Santos e Russo, 1991; Menegotto et al., 2015). Estes auxiliam no diagnóstico de lesões e na avaliação de desempenho social do indivíduo (Egan, 1979).

A imitânciometria é um dos procedimentos da avaliação eletroacústica e é composta pela timpanometria e pesquisa de reflexos acústicos, que verificam a condição da orelha média e fornecem informações sobre o sistema tímpano-ossicular (Carvalho, 2003). Com esse teste, não é possível obter dados exatos sobre acuidade auditiva; entretanto, sabe-se que a presença de um timpanograma normal e a presença de reflexos acústicos são sinais de orelha média íntegra e ausência de perda auditiva de grau severo/profundo, enquanto a ausência de reflexos acústicos com timpanograma normal podem indicar perda auditiva de grau severo/profundo (Carvalho et al., 1997).

---

A timpanometria é tida como uma medida de variação da imitância do sistema auditivo decorrente de uma variação na pressão introduzida no MAE. Contudo, o registro desta variação de pressão será diferente em cada indivíduo de acordo com a própria mobilidade do sistema tímpano-ossicular, gerando um volume de orelha média (em admitância) e diferentes tipos de curva timpanométrica, que revelam a condição da orelha média (Carvallo, 2003).

Com relação ao volume equivalente de orelha média, é sabido que em indivíduos com membrana timpânica íntegra, este volume varia de 0,3 mililitros (ml) a 1,0 ml em crianças e 0,65 ml a 1,75 ml em adultos e, geralmente, são menores nas mulheres que nos homens (Hall et al., 1994).

Os principais tipos de curva timpanométrica, segundo Jerger (1970), são os seguintes: A, As/Ar, Ad, B, C e D.

A curva do tipo A possui o pico de máxima admitância entre -100 e +50 decapascals (daPa) e é encontrada em casos mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular.

A curva tipo As ou tipo Ar apresenta um pico de máxima admitância com amplitude reduzida por baixa mobilidade do sistema tímpano-ossicular em casos de rigidez do sistema.

A curva tipo Ad apresenta amplitude aumentada e é encontrada em casos em que há hipermobilidade do sistema tímpano-ossicular (casos de flacidez do sistema).

A curva tipo B é plana devido à ausência de pico de máxima admitância, encontrada em orelhas sem mobilidade tímpano-ossicular e indica presença de líquido na orelha média.

---

A curva tipo C possui o pico de máxima admitância deslocado para valores de pressão negativa, abaixo de -100 daPa, sendo encontrada em orelhas com disfunção tubária.

De acordo com Carvallo e Sanches (2015), a curva tipo D apresenta um duplo pico de máxima admitância, geralmente encontrada em recém-nascidos.

Com relação aos reflexos acústicos, é sabido que sua função principal é a proteção da orelha interna contra estímulos sonoros muito intensos. Trata-se de uma contração involuntária dos músculos da orelha média que acontece bilateralmente e simultaneamente em resposta a um estímulo sonoro, podendo ser captada de forma ipsi ou contralateral (Pereira et al., 2015).

Geralmente, os reflexos acústicos são pesquisados nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz (Pereira et al., 2015), e aparecem com estimulação sonora por volta de 85 dB NA (Northern et al., 1994).

Os limiares de reflexo acústico se relacionam com os da ATL de maneira que, se há uma PANS pode-se esperar que haja reflexos acústicos presentes se esta for leve/moderada, ou se o fenômeno de recrutamento estiver presente. No entanto, se a PANS for de grau severo/profundo, espera-se que os reflexos acústicos estejam ausentes. Nos casos de PAC, também é esperado reflexos ausentes na(s) orelha(s) acometida(s), devido ao comprometimento na mobilidade do sistema tímpano-ossicular (Pereira et al., 2015).

Como complemento da avaliação audiológica básica, pode-se citar as EOA, que também são medidas eletroacústicas, utilizadas para avaliar de maneira objetiva o funcionamento da cóclea (especificamente as células ciliadas externas) (Durante et al., 2015).

---

As EOATs são obtidas por meio de uma estimulação breve da cóclea, utilizando os estímulos clique ou *toneburst*. Não são normalmente captadas em perdas auditivas superiores a 30 dB (Carvalho, 2003).

É importante ressaltar que as EOA são sensíveis a interferências mecânicas e acústicas. Sendo assim, a adequação dos ajustes da sonda na orelha e a tranquilidade física do indivíduo favorecem a obtenção de respostas fidedignas. Além disso, devido à sensibilidade do teste, patologias de orelha média podem provocar resultados falso-positivos (Durante et al., 2015).

Para estabelecer a presença das EOAT, é determinada que a estabilidade da sonda seja maior do que 70%, reprodutibilidade de resposta maior do que 50% e relação sinal-ruído (S/R) maior do que 6 dB NPS (Durante et al., 2015).

O PEATE é uma medida eletrofisiológica utilizada para avaliar a atividade neuroelétrica na via auditiva (desde o nervo auditivo até o tronco encefálico) em resposta a um estímulo acústico (Junqueira et al., 2002), permitindo inferir sobre a integridade estrutural e funcional da via auditiva e verificar o limiar de detecção do sinal acústico (Matas, 2003; Matas et al., 2015).

Em razão de sua reprodutibilidade e sítios geradores bem estabelecidos, o PEATE é o mais utilizado clinicamente (Matas, 2003; Matas et al., 2015), é obtido entre zero e 10 milissegundos (ms) depois da estimulação acústica e captado por neurônios do nervo auditivo até o tronco encefálico (Ruth et al., 1991).

Esse potencial é analisado de acordo com a formação de sete ondas (I-VII), sendo as cinco primeiras (I-V) de melhor visualização, e cada uma produzida por sítios geradores específicos. Apesar de haver algumas

---

diferenças na classificação das estruturas envolvidas na formação das ondas, Möller et al. (1981) propôs a classificação de sítios geradores mais aceitos atualmente: ondas I e II – nervo auditivo (porção distal e proximal, respectivamente); onda III – núcleo coclear; onda IV – complexo olivar superior; onda V – lemnisco lateral; onda VI – colículo inferior e onda VII – corpo geniculado medial.

Para a análise das ondas I, III e V e dos intervalos interpicos I – III, III – V e I – V são comumente utilizados valores de latência específicos, já que as três ondas possuem maior estabilidade e amplitude. Os aumentos de latência ou diminuição nas amplitudes de resposta são evidências objetivas de problemas clínicos e subclínicos (Matas et al., 2015).

Com relação às características do estímulo acústico empregado, o mais utilizado para a realização do PEATE é o clique, pois desencadeia uma resposta sincrônica de um grande conjunto de neurônios, e apresenta uma energia concentrada na faixa de 3.000 a 6.000 Hz, sem a possibilidade de seletividade de frequências. No entanto, na necessidade de verificar respostas de regiões de frequência específicas, podem ser utilizados outros estímulos como o *toneburst* e o *tone pip* (Matas, 2003).

Com o objetivo de identificar possíveis lesões ou disfunções no sistema nervoso auditivo central, destaca-se a pesquisa da integridade da via auditiva como uma das principais formas de utilização clínica do PEATE. Esta é avaliada utilizando o estímulo clique, em intensidade geralmente ao redor de 80 dBnNA, que possibilita o aparecimento das ondas I, III e V e a análise das latências absolutas e dos interpicos (Matas et al., 2015).

---

Uma outra forma de aplicação clínica do PEATE é a pesquisa do limiar eletrofisiológico, em que é possível identificar o grau da perda auditiva. É muito utilizada para identificar o limiar de detecção dos sinais acústicos em bebês e crianças difíceis de serem avaliadas com procedimentos audiológicos básicos (seja por serem muito pequenas, por transtornos psiquiátricos ou por acometimentos neurológicos). Mas é importante ressaltar que, a pesquisa do limiar eletrofisiológico permite o diagnóstico do grau de perda auditiva principalmente na região de frequências médias e altas (3000 a 6000 Hz) devido ao estímulo acústico empregado (Matas, 2003; Matas et al., 2015).

Além disso, também é possível obter a caracterização do tipo de perda por meio do PEATE, sendo que em casos de perda auditiva condutiva, pode haver um aumento nos valores de latência das ondas I, III e V com interpicos I-III, III-V e I-V normais, e nos casos de perda auditiva neurossensorial de grau leve a moderado, as latências das ondas I, III e V com interpicos I-III, III-V e I-V encontram-se normais em alta intensidade, verificando uma rápida diminuição das amplitudes das ondas (principalmente I e III) com o decréscimo da intensidade (Matas, 2003).

### **3.3. Correlações entre SCdL e alterações auditivas**

São escassos os estudos referentes à SCdL e a audição. Poucos autores realizaram uma bateria de testes audiológicos a fim de detectar possíveis alterações na via auditiva periférica e central de indivíduos com SCdL (Robinson et al., 1985; Egelund, 1987; Marres et al., 1989).

---

Estudos apontam que a incidência de perda auditiva pode variar de 60 a 100% dos casos, considerando os resultados obtidos por meio da ATL e do PEATE como principais instrumentos de avaliação nessa população (Egelund; 1987; Ichiyama et al., 1994; Kaga et al.; 1995; Sakai et al., 2002; Kim et al., 2008; Oliveira et al., 2009; Oikawa et al., 2015; Chowdhury et al., 2016). Embora estes estudos tenham contabilizado um pequeno número amostral, verificou-se que grande parte dos indivíduos com SCdL apresenta alguma alteração auditiva. De acordo com Deardorff et al. (2020), o comprometimento auditivo na SCdL está presente em cerca de 80% dos casos.

Quanto ao tipo de perda auditiva, considerando a análise dos diferentes tipos de teste utilizados para o diagnóstico, observou-se que a PAC foi a mais encontrada (Sakai et al., 2002; Marchisio et al., 2008; Kim et al., 2008; Oliveira et al., 2009; Marchisio et al., 2014; Chowdhury et al., 2016), seguida pela PANS (Egelund, 1987; Oikawa et al., 2015). Já no estudo de Bergeron (2020), a PANS foi descrita como o comprometimento mais comum, seguido da PAC.

O estudo de Marchisio et al. (2014) apontou uma relação entre PAC e indivíduos com SCdL com variante genética em NIPBL; entretanto, os autores descreveram que maiores estudos são necessários para confirmar esse achado. Se esta hipótese for confirmada em estudos futuros, esse achado pode justificar a divergência encontrada na literatura referente ao tipo de perda mais frequente, já que nenhum dos estudos mencionados especificaram o mapeamento genético dos indivíduos incluídos na pesquisa.

Algumas causas possíveis para a PAC nessa população incluem: estenose do canal auditivo externo, anomalias ossiculares da orelha média,

---

tecidos moles inespecíficos que preenchem a orelha média, e otite média (aguda ou crônica). Por este motivo, a inserção de tubo de ventilação nem sempre é um recurso clínico viável para o tratamento, pois alguns indivíduos apresentam malformações de orelha média, indo além da presença de secreção na cavidade. Com relação às etiologias para a PANS, destacam-se as anomalias da orelha interna, tal como a displasia coclear (Kim et al., 2008; Jung et al., 2016; Bergeron et al., 2020).

Referente ao grau de perda auditiva, ao considerar os resultados da ATL dos estudos, houve uma variação de grau leve a profundo, sendo o grau leve o mais predominante. Nos estudos de Bergeron et al. (2020) também foi possível encontrar perda auditiva de grau leve em aproximadamente um terço dos indivíduos com SCdL.

No que diz respeito às medidas de imitância acústica, pode-se observar predominância da curva timpanométrica do tipo B em indivíduos com SCdL (Oliveira et al., 2009, Chowdhury et al., 2016; Jung et al., 2016), embora tenha sido encontrada curva do tipo A bilateral em outros dois estudos (Egelund 1987; Jung et al., 2016).

Os reflexos acústicos, por sua vez, foram descritos em apenas dois dentre os quatro artigos que realizaram as medidas de imitância acústica, sendo encontrado um caso com reflexos acústicos presentes bilateralmente (Egelund 1987), e um caso com ausência de reflexos bilateralmente decorrente de comprometimento de orelha média (curva timpanométrica tipo B) (Oliveira et al., 2009).



---

No que tange aos resultados das EOA, analisando os artigos que apresentaram esse achado, um deles encontrou ausência de EOA evocadas por produto de distorção e por estímulo transiente, em decorrência de uma perda auditiva condutiva (Oliveira et al., 2009), enquanto o outro verificou presença de EOA evocadas por produto de distorção na orelha direita e ausência de respostas na orelha esquerda associado a uma perda auditiva neurossensorial (Oikawa et al., 2015).

Ainda com relação ao grau de perda auditiva, considerando os dados obtidos pela realização do PEATE, foi possível verificar que o limiar eletrofisiológico variou de 40dBnNA (Ichiyama et al., 1994; Chowdhury et al., 2016) até ausência de respostas em 100 dBnNA (Ichiyama et al., 1994; Sakai et al., 2002).

Jung et al. (2016) avaliaram 32 indivíduos com SCdL utilizando o PEATE e verificaram 6,3% de perda auditiva leve; 15,6% de perda auditiva moderada; 31,3% de perda auditiva moderada/severa; 12,5% de perda auditiva severa e 15,6% de perda auditiva profunda.

Kim et al. (2008) também verificaram a audição de 10 indivíduos com SCdL, por meio da ATL e PEATE, e puderam constatar a presença de perda auditiva leve em 10% dos casos, perda auditiva em graus variáveis em 40%, e profunda em 10% dos indivíduos.

No entanto, ao comparar o grau da perda auditiva obtido pelo PEATE com o grau obtido pela ATL, percebe-se que a proporção do grau da perda auditiva é diferente entre os procedimentos (sendo mais frequente o grau severo no PEATE e o grau leve na ATL). Isso pode se justificar pelo fato de que

---

indivíduos com fenótipo grave na SCdL, geralmente não apresentam condições cognitivas para responder às tarefas solicitadas na ATL e, portanto, podem ser avaliados apenas por outras medidas objetivas que não dependem da resposta do indivíduo, por exemplo o PEATE. Então, a ATL acaba sendo realizada em casos com expressão fenotípica mais leve, enquanto o PEATE torna-se o principal recurso possível para diagnóstico de casos de maior a gravidade da SCdL, onde, conseqüentemente, mais sintomas estão presentes, e logo, mais estruturas do sistema auditivo podem estar comprometidas.

No que concerne a integridade da via auditiva mensurada por meio do PEATE, somente dois artigos apresentaram dados sobre as latências das ondas e interpicos, sendo que um deles apenas descreveu onda I e interpico I-V com latências normais (Ichiyama et al., 1994) e o outro descreveu o PEATE com latências absolutas aumentadas e interpicos dentro da normalidade, confirmando comprometimento de orelha média (Oliveira et al., 2009). Além disso, dois estudos não especificaram os dados encontrados no PEATE integridade e/ou limiar eletrofisiológico (Marchisio et al., 2008; Marchisio et al., 2014).

Como já mencionado, o PEATE é um dos instrumentos mais utilizados para avaliar a via auditiva em indivíduos com SCdL. Para tanto, Ichiyama et al. (1994) fizeram uso deste procedimento a fim de obter informações sobre acuidade auditiva em dois indivíduos do sexo masculino com SCdL. Um dos indivíduos não apresentou respostas a 100 dBnNA. Estudos otorrinolaringológicos neste paciente mostraram canais auditivos externos e membranas timpânicas normais. Nesse caso, o PEATE revelou graves

---

alterações neurossensoriais de grau profundo. O outro indivíduo também apresentava canais auditivos externos e membranas timpânicas normais. No PEATE, com estímulos apresentados a 80 dBnNA, observou-se latência normal de onda I e latência interpico I-V normal e limiar eletrofisiológico elevado da onda V (40 dBnNA). Logo os autores concluíram que, se foi identificada normalidade na latência da onda I com estímulos a 80 dBnNA no PEATE, e não foram constatadas anormalidades dos canais auditivos externos ou tímpanos, o indivíduo possivelmente apresentava uma PANS de grau leve. A partir desses resultados, os autores puderam inferir que a PANS é uma das importantes alterações possíveis de se encontrar na SCdL.

Semelhantemente, Kaga et al. (1995) fizeram uso do PEATE ao avaliar 10 crianças com o objetivo de determinar o nível de lesão em tronco encefálico que causa prejuízo auditivo. Foi encontrado PEATE alterado em 80% dos casos, sendo 40% com perda auditiva de grau severo bilateral, 20% perda auditiva de grau severo unilateral e 20% perda auditiva de grau leve bilateral. Os resultados demonstraram uma alta prevalência de PANS, mas a imaturidade do tronco encefálico não foi descartada em dois casos.

Sakai et al. (2002) também examinaram as respostas obtidas por meio do PEATE em crianças com SCdL, a fim de investigar a audição e a efetividade das próteses auditivas nos casos de deficiência auditiva. O estudo foi feito com 13 indivíduos com SCdL e 100% apresentaram algum comprometimento auditivo. O grau da perda auditiva variou de moderado a grave em todos os casos. Quanto às respostas do PEATE, 46,15% dos sujeitos analisados tiveram ausência de respostas (33,3% tiveram respostas presentes nos anos

seguintes), 15,38% apresentaram respostas presentes bilateralmente, 23,07% respostas ausentes unilateralmente e 15,38% ausência da onda V em uma das orelhas com PEATE normal na outra. Três de 13 pacientes exibiram melhores respostas ao som por meio do uso de próteses auditivas e treinamento auditivo.

Referente às informações acerca de progressão da perda auditiva, Oikawa et al. (2015) acompanharam o desenvolvimento auditivo de uma criança com SCdL e constataram, por meio do PEATE, que ele apresentava uma PANS de grau moderado, mas essa alteração foi melhorando com o tempo. Aos três meses de idade obteve-se resposta a 70 dBnNA bilateralmente; aos oito meses as respostas foram de 70 dBnNA em orelha direita e de 60 dBnNA em orelha esquerda; com um ano o limiar eletrofisiológico foi de 50 dBnNA para a orelha direita e de 60 dB para a esquerda e finalmente, aos quatro anos e um mês, o PEATE foi normalizado. Os autores não descartam a possibilidade de que tenha ocorrido um atraso na mielinização do nervo coclear, já que essa síndrome é caracterizada por atraso no crescimento desde a fase fetal, mas ressaltam que os fatores variam de caso para caso, sendo ainda necessária a investigação da causa da perda auditiva.

No que se refere aos achados correlacionando a gravidade clínica e genótipo na SCdL com os aspectos audiológicos, Marchisio et al. (2014) realizaram um estudo com indivíduos que apresentavam diagnóstico a partir de características patognomônicas e testes genéticos (detecção dos genes NIPBL e SMC1A). O fenótipo grave foi mais prevalente entre os pacientes com perda

---

auditiva moderada/severa do que entre aqueles com perda auditiva discreta/leve ou audição normal. Com relação ao gene, a frequência de mutações de NIPBL foi semelhante em indivíduos com PANS e com PAC.

Marchisio et al. (2008) investigaram a associação do comprometimento auditivo com o cognitivo, e perceberam que a prevalência de perda auditiva foi maior em indivíduos com comprometimento cognitivo mais grave se comparado com aqueles de comprometimento leve/moderado. Como soluções terapêuticas e tratamento, sugeriram que o conhecimento atual se amplie acerca da perda auditiva nessa população, e que a abordagem multidisciplinar deve incluir exames otorrinolaringológicos e audiológicos de rotina. O tratamento com tubo de ventilação e/ou amplificação com aparelhos auditivos deve ser considerado para maximizar o desenvolvimento de fala e linguagem, proporcionando melhor qualidade de vida.

# *Métodos*

---

---

## **4. MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional transversal, quanto aos resultados da avaliação audiológica de indivíduos com SCdL, na faixa etária de três a 26 anos e que possuem resultado do SCE confirmando a síndrome.

A presente pesquisa obteve aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo número 3.317.995 (ANEXO I).

Este estudo foi realizado em parceria com a Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr – HCFMUSP). Foram incluídos apenas os indivíduos com a confirmação diagnóstica pelo estudo genético molecular dos genes pela técnica do SCE.

A pesquisa foi realizada no Instituto de Tratamento de Câncer Infantil e no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, em conjunto com a equipe multidisciplinar do Departamento de Genética do ICr – HCFMUSP.

### **4.1. Casuística e critérios de inclusão**

O estudo foi composto por 13 indivíduos de ambos os sexos na faixa etária entre três e 26 anos, com diagnóstico de SCdL.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: indivíduos de qualquer gênero e idade entre dois e 45 anos, com diagnóstico médico de SCdL, de

qualquer gene variante e com resultado do teste de SCE confirmando a síndrome, atendidos no Departamento de Genética do ICr – HCFMUSP nos anos de 2017 a 2020, em que os responsáveis concordassem em participar da pesquisa.

Inicialmente foi realizada uma parceria com o Departamento de Genética do ICr – HCFMUSP, que disponibilizou acesso aos prontuários médicos dos pacientes e seleção de acordo com os critérios de inclusão na amostra.

Considerando os critérios acima, 26 indivíduos foram convidados por telefone a participar do estudo, mas somente 13 indivíduos foram incluídos (Figura 1), sendo nove do gênero masculino e quatro do gênero feminino, na faixa etária entre três e 26 anos. Os 12 pacientes que se recusaram a participar residiam em outros estados e estavam impossibilitados de viajar devido à atual pandemia de COVID-19 e/ou condições de saúde dos participantes.



**Figura 1-** Fluxograma da seleção dos indivíduos com SCdL para o estudo.



---

No presente estudo não foram incluídos indivíduos com outras síndromes, atendidos no Departamento de Genética do ICr – HCFMUSP.

#### 4.2. Materiais

Para este estudo foram utilizados os seguintes materiais:

- Protocolo de coleta da história clínica do indivíduo por meio de anamnese adulto (ANEXO II) e infantil (ANEXO III) elaborado e utilizado pelo Setor de Audiologia Clínica do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- Otoscópio marca Heine, modelo Mini Heine 2000, para visualização do meato acústico externo;
- Imitanciômetro marca Madsen Modelo Zodiac 901, para realização das Medidas de Imitância Acústica;
- Audiômetro marca Otometrics, modelo Itera II e fone de ouvido supra aurais modelo TDH-39 e vibrador ósseo B-71, atendendo aos padrões ANSI S3.6-1989 e IEC-1988, para realização da avaliação audiológica;
- Cabina acústica atendendo à norma ANSI S3.1-1991 de quantidade de ruído ambiental;
- Equipamento de dois canais (Universal Smart Box Jr <sup>TM</sup> Smart EP, marca *Intelligent Hearing System*) para a realização das EOAT e EOAPD (com fone ER-10D) e do PEATE (com fones de inserção ER-

---

3A e/ou vibrador ósseo);

- Pastas abrasiva e eletrolítica;
- Esparadrapo do tipo microporoso.

### **4.3.Procedimentos**

#### **4.3.1. Informações sobre a pesquisa para os pais ou responsáveis**

Os esclarecimentos que concernem ao presente estudo foram realizados de forma verbal para os responsáveis e indivíduos participantes, previamente à realização das avaliações.

A avaliação foi realizada em um único dia, pois desta forma diminui-se os vieses de encontrar alteração devido a uma possível variação nas condições de orelha média. Além disso, a duração de todos os procedimentos foi de aproximadamente duas horas.

A pesquisa só se iniciou após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais ou responsáveis e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelo indivíduo da pesquisa (ANEXOS IV, V, VI e VII). Em todos os casos avaliados, foi aplicado o TCLE pois os indivíduos não conseguiam consentir a avaliação por meio do TALE (devido às condições de QI).

Os indivíduos que apresentaram alteração de orelha média foram encaminhados para tratamento com a equipe médica do ICr do HCFMUSP e, aqueles que apresentaram PANS com necessidade de uso de AASI, foram encaminhados para o Ambulatório de Saúde Auditiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Reouvir).

---

#### **4.3.2. Coleta da história clínica dos indivíduos**

A anamnese foi realizada com os responsáveis tanto no caso de crianças como de adultos (considerando a alteração de QI). O protocolo de Anamnese Infantil e de Adultos do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) foi utilizado, com o objetivo de investigar a presença de queixas auditivas e dados sobre a história clínica dos indivíduos.

#### **4.3.3. Inspeção do meato acústico externo**

Após a coleta da história clínica do indivíduo, foi feita a inspeção visual do meato acústico externo, com o objetivo de verificar possíveis obstruções por presença de cerume ou corpo estranho que impediriam a realização dos procedimentos audiológicos. Houve um caso de presença de cerume, e o participante foi encaminhado para avaliação e conduta otorrinolaringológica, retornando após a realização da remoção de cerume.

#### **4.3.4. Audiometria tonal e vocal**

A ATL foi realizada nas frequências de 250 a 8.000 Hz (em todos que conseguiram ser testados), com fones de ouvido supra-aurais em cabina acústica. A ATL por via óssea foi realizada para determinar o tipo da perda auditiva, conforme proposto por Silman e Silverman (1997), caso apresentasse limiares superiores a 20 dB NA. Alguns indivíduos não condicionaram para a realização da ATL, devido à alteração de QI.

Para esse teste, foram seguidos os seguintes critérios de normalidade:

Para crianças (acima de sete anos), adolescentes e adultos: Média dos limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz menor ou igual a 20 dB NA (Davis e Silverman, 1970).

Para crianças (com idade inferior a sete anos): Média dos limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz menor ou igual a 15dB NA (Northern e Downs, 2002).

Os resultados alterados na ATL foram classificados em PANS com *gap* aéreo-ósseo de até 10 dB NA, PAC com *gap* aéreo-ósseo maior que 15 dB NA, PAM com limiares de via aérea maiores que 20 dB NA e limiares de via óssea maiores que 15 dB NA, de acordo com os critérios estabelecidos por tipo de perda auditiva (Silman e Silverman, 1997).

Com relação ao grau da perda auditiva em indivíduos acima de sete anos, foram utilizados os critérios estabelecidos por Davis e Silverman (1970), apresentados no quadro abaixo (Quadro 1).

**Quadro 1-** Classificação do grau de perda auditiva para maiores de sete anos.

DENOMINAÇÃO	MÉDIA TRITONAL (0,5, 1 e 2 kHz)
<b>Perda auditiva leve</b>	21 – 40 dB NA
<b>Perda auditiva moderada</b>	41 – 70 dB NA
<b>Perda auditiva severa</b>	71 – 90 dB NA
<b>Perda auditiva profunda</b>	> 91 dB NA

Fonte: Davis e Silverman, 1970

No caso de indivíduos com idade inferior a sete anos, os critérios de normalidade utilizados foram os estabelecidos por Northern e Downs (2002) (Quadro 2).

**Quadro 2-** Classificação do grau de perda auditiva para menores de sete anos.

DENOMINAÇÃO	MÉDIA TRITONAL (0,5, 1 e 2 kHz)
Perda auditiva discreta	16 – 25 dB NA
Perda auditiva leve	26 – 30 dB NA
Perda auditiva moderada	31 – 50 dB NA
Perda auditiva severa	51 – 70 dB NA
Perda auditiva profunda	> 71 dB NA

Fonte: Northern e Downs, 2002.

Na audiometria vocal foram pesquisados o LRF e o IPRF com as listas de vocábulos propostas por Santos e Russo (1991) a viva voz. O indivíduo foi orientado a repetir as palavras faladas pela pesquisadora. Quanto ao critério de normalidade do LRF, utilizou-se respostas iguais ou até 10 dB acima da média dos limiares auditivos das frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz na ATL (Santos e Russo, 1991).

No IPRF, foi apresentada uma lista de 25 palavras e solicitado ao indivíduo para que as repetisse da forma que ouvisse. De acordo com o proposto por Santos e Russo (1991), para classificar o IPRF utiliza-se como critério de normalidade porcentagem de acerto entre 88% e 100% na intensidade de 30 dB acima do LRF.

#### 4.3.5. Medidas de imitância acústica

Para obter as medidas de imitância acústica foi utilizada uma sonda de 226 Hz, introduzida no meato acústico externo e um fone na orelha contralateral, acoplado a sonda por uma haste de sustentação (Carvalho, 2003).

---

Primeiro foi realizada a timpanometria, sendo que os critérios de análise e normalidade adotados seguem a mesma classificação proposta por Jerger (1970), sendo: Curvas do tipo A, tipo B, tipo C, tipo As e tipo Ad, sendo considerada normal a tipo A.

Em seguida foi realizada a pesquisa dos reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, testados manualmente. Estes foram classificados em presentes e ausentes (Carvalho et al., 2000) e em casos de ausência de reflexos, os reflexos acústicos foram retestados e confirmados.

#### **4.3.6. Emissões otoacústicas por estímulo transiente**

Para a realização deste procedimento foi necessário que o indivíduo estivesse sentado/reclinado de modo que houvesse uma tranquilidade física geral. Além disso, foi feito o ajuste da sonda na orelha para a obtenção de uma resposta adequada.

Foi feita a aquisição de 1.024 estímulos do tipo clique não linear, com duração de 75 microssegundos, taxa de apresentação de 19,30 estímulos por segundo em uma intensidade de 80 dB NPS, janela de análise de 30 ms.

O critério de normalidade foi definido pelo software do equipamento IHS. Foi realizada a análise das bandas de frequências de 1.000 Hz, 1.500 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz e 4.000 Hz e, para o resultado ser considerado como “presente”, deveria apresentar resposta com relação sinal/ruído maior ou igual a 6 dB em três bandas de frequência, incluindo obrigatoriamente a frequência de 4.000 Hz (Durante et al., 2015).

#### 4.3.7. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

Para obtenção do PEATE, o indivíduo permaneceu sentado ou dormindo confortavelmente em uma poltrona reclinável, em uma sala tratada acústica e eletricamente. Foi realizada inicialmente a limpeza da pele com pasta abrasiva, fixando os eletrodos à pele do indivíduo por meio de pasta eletrolítica e fita microporosa, em posições pré-determinadas, de acordo com a norma *International Electrode System IES 10-20* (Jasper, 1958). Os valores de impedância dos eletrodos foram verificados, devendo situar-se abaixo de 5 kOhms, com diferença máxima de 3 kOhms entre eles.

No PEATE, o eletrodo ativo (Fz) e o eletrodo terra (Fpz) foram posicionados na frente, e os eletrodos de referência posicionados na mastóide esquerda (M1) e mastóide direita (M2). Este potencial foi obtido utilizando estímulo clique de polaridade rarefeita a 80 dBnNA, apresentado monoauralmente por meio de fones de inserção ER-3A em uma velocidade de apresentação de 27,7 estímulos por segundo para crianças e adultos, totalizando 2.000 estímulos. Foi verificada a reprodutibilidade do traçado, obtendo dois registros em cada orelha a fim de confirmar a presença de resposta.

No traçado obtido a 80 dBnNA foram analisadas as latências absolutas das ondas I, III e V e os interpicos I-III, III-V e I-V a 80 dBnNA, verificando desta forma, a integridade da via auditiva. Os resultados foram analisados de forma qualitativa e quantitativa.

Para a análise qualitativa (classificação dos resultados em normal ou alterado), foi utilizado o critério de normalidade conforme descrito no Quadro 3,

em que o valor da média é somado ou subtraído de um desvio padrão para os interpicos e até dois desvios padrão para a latência absoluta das ondas. Para a análise quantitativa, foram considerados os valores médios de latência absoluta das ondas I, III e V e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V em milissegundos.

**Quadro 3-** Padrão de normalidade dos valores de latências absolutas e interpicos do PEATE (em milissegundos)

	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
<b>Média (ms)</b>	1,54	3,69	5,54	2,14	1,86	4,00
<b>Desvio Padrão (ms)</b>	0,11	0,10	0,19	0,23	0,14	0,20

**Fonte:** Manual do equipamento *Biologic – Evoked Potential User Manual*; 1993.

Foi realizado, também, a pesquisa do limiar eletrofisiológico em todos os indivíduos, decrescendo a intensidade do estímulo acústico de 10 em 10 dBnNA, e obtendo a menor intensidade na qual é possível verificar a presença da onda V em sua menor amplitude, já que a população em questão possui alterações importantes de QI, impossibilitando por vezes a obtenção do limiar auditivo por meio da ATL. Para a análise, foram considerados os valores absolutos de latência da onda V, e para inferir sobre o grau da perda auditiva, foi feita a estimativa do diferencial dos limiares auditivos obtidos entre o PEATE e a ATL, visto que os limiares eletrofisiológicos obtidos nas frequências do estímulo clique (3, 4 e 6 kHz) se concentram num intervalo de 10 a 15 dB acima da média dos limiares tonais nessas três frequências (Tenório et al., 2007).



---

#### 4.4. Análise dos dados

Após a coleta, os dados obtidos foram tabulados e analisados, considerando os seguintes aspectos:

- **Audiometria tonal limiar (ATL):** análise qualitativa quanto à presença ou ausência de perda auditiva (alterado e normal respectivamente), bem como, quanto à caracterização referente ao tipo, grau e lateralidade da perda auditiva, e análise quantitativa dos limiares auditivos obtidos em cada frequência;
- **Audiometria vocal:** análise qualitativa quanto à resultados normais ou alterados no LRF e no IPRF, e análise quantitativa dos limiares do LRF e do percentual de acertos no IPRF;
- **Medidas de imitância acústica:** análise qualitativa referente à presença ou ausência de alteração e caracterização quanto ao tipo de curva timpanométrica, e análise qualitativa quanto à presença ou ausência dos reflexos acústicos;
- **Emissões otoacústicas transientes (EOAT):** análise qualitativa referente à presença ou ausência de resposta.
- **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, dos interpicos I-III, III-V e I-V, e do limiar eletrofisiológico.

Para cada um desses itens destacados, foi realizada uma análise estatística descritiva e inferencial, quando possível, por meio do *software Minitab 19*.

---

Os resultados obtidos em cada avaliação foram comparados entre as orelhas por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon. O teste do qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) foi adotado para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, tais como presença/ausência de resposta ou de alteração. Para todas as análises, adotou-se nível de significância estatística  $p$ -valor  $\leq 0,05$  (5%) (Bussab e Morettin, 2002; Field, 2018).

Na análise dos dados por indivíduo, para a classificação dos resultados em alterado, bastava uma orelha comprometida e, para classificar o indivíduo como normal, foi necessário que ambas as orelhas apresentassem resultados dentro da normalidade. Isso se aplicou em todos os procedimentos mencionados acima.

# *Resultados*

---

## 5. RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos na Audiometria tonal e vocal, Medidas de imitação acústica, EOAT e PEATE de 13 indivíduos com SCdL.

### 5.1. Caracterização da amostra da pesquisa

Na Tabela 1 encontra-se a caracterização da amostra em relação à idade, gênero e análise genética de indivíduos com SCdL.

**Tabela 1-** Caracterização da amostra em relação à faixa etária, gênero e gene de indivíduos com SCdL.

	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
<i>Idade (anos)</i>	12,38	7,40	3	26
	Número de participantes (N)		Porcentagem (%)	
<i>Gênero</i>				
Masculino	9		69,23%	
Feminino	4		30,77%	
Total	13		100%	
<i>Gene</i>				
<i>NIPBL</i>	12		92,30%	
<i>SMC1A</i>	1		7,70%	
Total	13		100%	

### 5.2. Audiometria tonal limiar

Os dados foram analisados de forma qualitativa e quantitativa. É importante ressaltar que nem todos os pacientes realizaram a audiometria tonal limiar devido a algumas limitações características da síndrome.

### 5.2.1. Análise qualitativa

Observou-se alteração auditiva na maioria dos indivíduos estudados (Tabela 2), sendo que dentre elas a perda auditiva condutiva apresentou maior ocorrência (Tabela 3).

**Tabela 2-** Distribuição das ocorrências de alterações encontradas na ATL em indivíduos com SCdL por orelha.

		Orelha Direita		Orelha Esquerda	
		N	%	N	%
Audiometria tonal Limiar	Normal	3	37,50%	3	37,50%
	Alterado	5	62,50%	5	62,50%
	Total	8	100%	8	100%

**Legenda:** N- Número amostral; %- Porcentagem.

**Tabela 3-** Distribuição dos tipos de perda auditiva obtidos pela ATL em indivíduos com SCdL

		Orelha Direita		Orelha Esquerda	
		N	%	N	%
Tipo de perda auditiva	PAC	3	60%	5	100%
	PANS	2	40%	0	0%
	Total	5	100%	5	100%

**Legenda:** N- Número amostral; PAC- Perda Auditiva Condutiva; PANS- Perda Auditiva Neurosensorial; %- Porcentagem.

Com relação à análise qualitativa do grau da perda auditiva, vale ressaltar que todas as perdas auditivas identificadas pela ATL foram de grau leve (N = 5 para as orelhas direita e esquerda).

**Tabela 4-** Tipo de perda auditiva obtido pela ATL por indivíduo com SCdL.

		N	%
Tipo de perda auditiva	PAC bilateral	3	60%
	PAC + PANS	2	40%
	Total	5	100%

**Legenda:** N- Número amostral; PAC- Perda Auditiva Condutiva; PANS- Perda Auditiva Neurosensorial; %- Porcentagem.

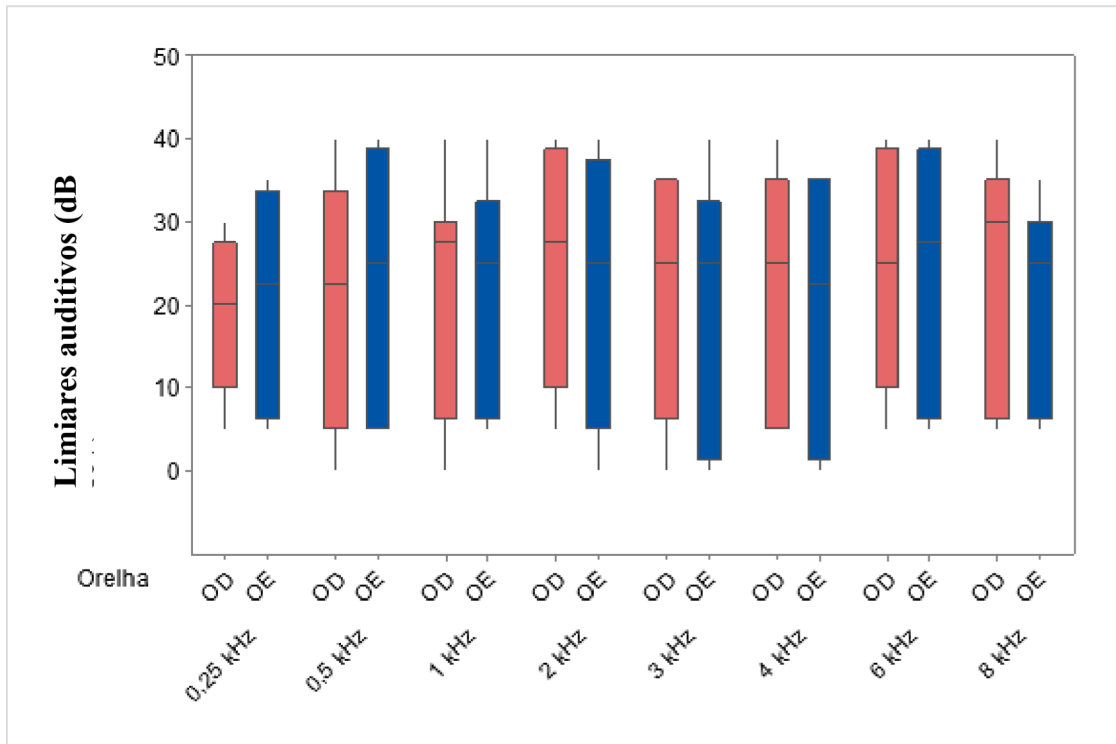
### 5.2.2. Análise quantitativa

Foi realizada uma análise descritiva dos limiares auditivos obtidos em cada frequência da ATL. Após isto, realizou-se uma análise inferencial para comparar as orelhas direita e esquerda (Tabela 5; Gráfico 1).

**Tabela 5-** Análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na ATL para cada frequência e comparação entre as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL.

	Orelha	N	Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Valor-W	p-valor <sup>+</sup>
<b>0,25 kHz</b>	OD	8	18,13	9,23	5,00	10,00	20,00	27,50	30,00	7,00	0,2402
	OE	8	20,63	12,66	5,00	6,25	22,50	33,75	35,00		
<b>0,5 kHz</b>	OD	8	20,00	15,12	0,00	5,00	22,50	33,75	40,00	0,00	0,0719
	OE	8	22,50	15,81	5,00	5,00	25,00	38,75	40,00		
<b>1 kHz</b>	OD	8	21,25	14,33	0,00	6,25	27,50	30,00	40,00	7,50	0,8875
	OE	8	21,25	13,30	5,00	6,25	25,00	32,50	40,00		
<b>2 kHz</b>	OD	8	24,38	14,25	5,00	10,00	27,50	38,75	40,00	9,00	0,4299
	OE	8	21,25	16,20	0,00	5,00	25,00	37,50	40,00		
<b>3 kHz</b>	OD	8	21,25	14,58	0,00	6,25	25,00	35,00	35,00	4,00	0,4076
	OE	8	19,38	15,68	0,00	1,25	25,00	32,50	40,00		
<b>4 kHz</b>	OD	8	21,88	14,87	5,00	5,00	25,00	35,00	40,00	0,00	0,0719
	OE	8	19,38	15,68	0,00	1,25	22,50	35,00	35,00		
<b>6 kHz</b>	OD	8	23,75	14,33	5,00	10,00	25,00	38,75	40,00	14,00	0,928
	OE	8	23,75	15,06	5,00	6,25	27,50	38,75	40,00		
<b>8 kHz</b>	OD	8	23,75	14,82	5,00	6,25	30,00	35,00	40,00	3,00	0,1198
	OE	8	20,63	12,37	5,00	6,25	25,00	30,00	35,00		

**Legenda:** ATL- Audiometria Tonal Limiar; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- Número amostral; kHz- kilo Hertz; dB NA- decibel Nível de Audição.  
+p-valor obtido pelo teste Wilcoxon



**Gráfico 1-** Análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na ATL para cada frequência e comparação entre as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL.

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

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as orelhas direita e esquerda com relação às médias dos limiares auditivos nas frequências de 0,25 a 8 kHz na ATL.

### 5.3. Audiometria vocal

No que tange à audiometria vocal, realizada também em apenas oito pacientes, foi observado que os resultados para o LRF e para o IPRF foram compatíveis com a ATL em todos os casos.

Para estes testes de fala também foi realizada uma análise inferencial a fim de comparar as orelhas direita e esquerda (Tabela 6).

**Tabela 6-** Análise descritiva dos resultados do SRT e do IPRF e comparação entre as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL.

	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Valor-W	p-valor <sup>+</sup>
<b>SRT</b>	OD	8	23,13	14,13	5,00	6,25	30,00	33,75	40,00	1,50	0,6374
	OE	8	23,13	14,62	5,00	6,25	27,50	37,50	40,00		
<b>IPRF</b>	OD	8	98,00%	3,02	92,00%	96,00%	100,00%	100,00%	100,00%	0	1,000
	OE	8	98,00%	3,02	92,00%	96,00%	100,00%	100,00%	100,00%		

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

+p-valor obtido pelo teste Wilcoxon

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as orelhas direita e esquerda com relação aos resultados do SRT e do IPRF na audiometria vocal.

#### 5.4. Medidas de imitação acústica

As medidas de imitação acústica foram realizadas em todos os indivíduos. A seguir, encontram-se as análises de ocorrência de alterações por orelha e por indivíduo, e tipos de alterações encontradas na timpanometria. Os reflexos acústicos foram analisados qualitativamente, em presentes ou ausentes.

##### 5.4.1. Análise qualitativa da timpanometria

Observou-se alteração da curva timpanométrica na maioria dos indivíduos estudados (Tabela 7 e 9), sendo que a curva timpanométrica do tipo B foi a que apresentou maior ocorrência (Tabela 8; Gráfico 2).



**Tabela 7-** Ocorrência de alterações encontradas na timpanometria em indivíduos com SCdL, por orelha.

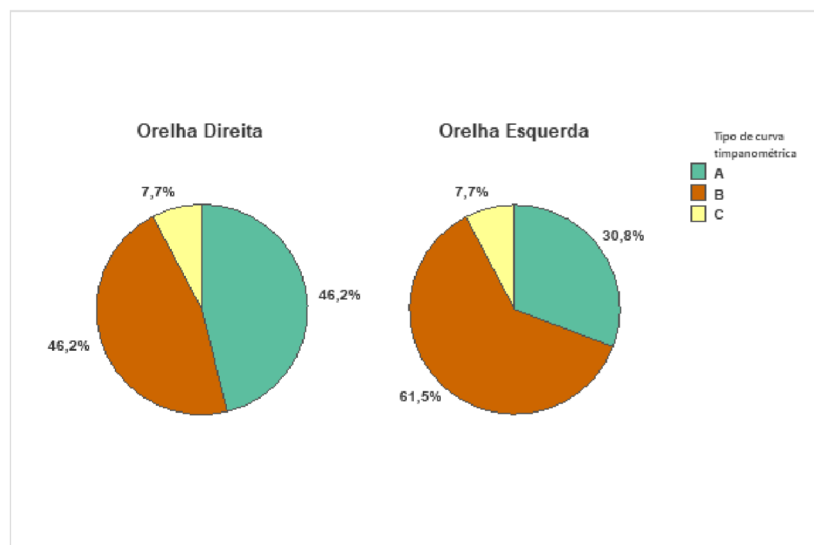
		Orelha Direita		Orelha Esquerda	
		N	%	N	%
Timpanometria	Normal	6	46,15%	4	30,76%
	Alterado	7	53,85%	9	69,24%
	Total	13	100%	13	100%

**Legenda:** N- Número amostral; %- Porcentagem.

**Tabela 8-** Tipos de alterações encontradas na timpanometria em indivíduos com SCdL, por orelha.

		Orelha Direita		Orelha Esquerda	
		N	%	N	%
Timpanometria	B	6	85,72%	8	88,89%
	C	1	14,28%	1	11,11%
	Total	7	100%	9	100%

**Legenda:** N- Número amostral; %- Porcentagem.

**Gráfico 2-** Porcentagem de ocorrência de cada tipo de curva timpanométrica nas orelhas direita e esquerda em indivíduos com SCdL.

Não houve associação entre a presença de alteração e a lateralidade da orelha avaliada ( $\chi^2= 0,650$ ; gl= 1; p-valor= 0,420, obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson  $\chi^2$ ), bem como entre as orelhas e o tipo de curva timpanométrica ( $\chi^2= 0,686$ ; gl= 2; p-valor= 0,710).

**Tabela 9-** Ocorrência de alterações encontradas na timpanometria por indivíduo com SCdL.

		N	%
Timpanometria	Normal	3	23,07%
	Alterado	10	76,93%
	Total	13	100%

**Legenda:** N- Número amostral; %- Porcentagem.

#### 5.4.2. Análise qualitativa dos reflexos acústicos

Não houve diferenças estatisticamente significantes associadas a alteração e a lateralidade da orelha avaliada para nenhuma das frequências mensuradas nos reflexos acústicos ipsi ou contralaterais (Tabela 10).

**Tabela 10-** Análise qualitativa dos Reflexos Acústicos (presente ou ausente) e p-valor da associação entre esta variável e as orelhas direita e esquerda.

Lateralidade do reflexo		Orelha	Presente	Ausente	$\chi^2$	gl	p-valor*
0,5 kHz	Ipsilateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			
	Contralateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			
1 kHz	Ipsilateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			
	Contralateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			
2 kHz	Ipsilateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			
	Contralateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			
4 kHz	Ipsilateral	OD	46,15%	53,85%	1,529	1	0,216
		OE	76,92%	23,08%			
	Contralateral	OD	38,46%	61,54%	0,722	1	0,395
		OE	76,92%	23,08%			

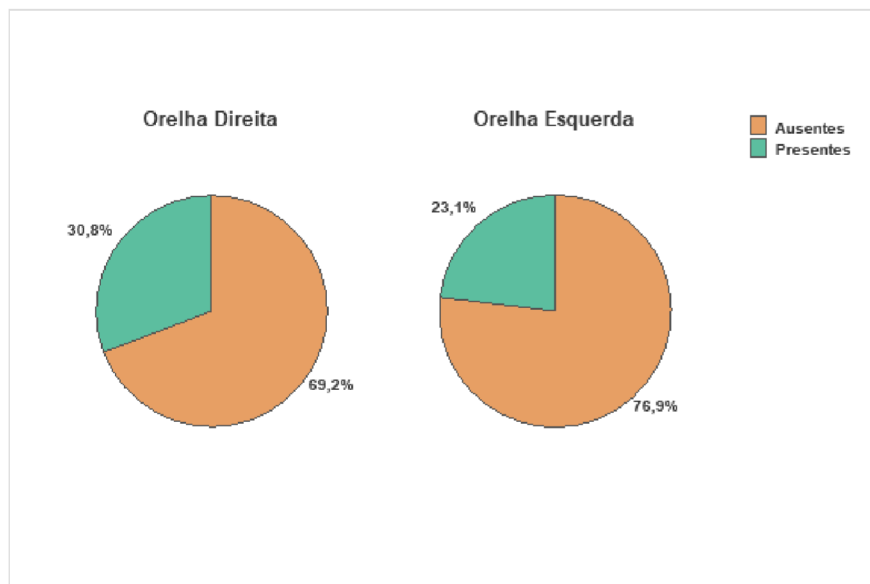
**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha esquerda; kHz- kilo Hertz; gl- graus de liberdade.

\*p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

### 5.5. Emissões otoacústicas transientes

As EOAT foram realizadas em todos os indivíduos avaliados. A seguir, encontra-se a análise qualitativa das EOAT dada pela ocorrência de respostas presentes ou ausentes (Gráfico 3).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença ou ausência de resposta e a lateralidade da orelha avaliada ( $\chi^2= 0,195$ ; gl= 1; p-valor= 0,658) nas EOAT.



**Gráfico 3-** Porcentagem de ocorrência de respostas presentes ou ausentes nas EOAT nas orelhas direita e esquerda, em indivíduos com SCdL.

### 5.6. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

A avaliação por meio dos PEATE em indivíduos com SCdL foi realizada em 12 pacientes e as análises qualitativa e quantitativa encontram-se nas Tabelas 11, 12 e 13 e nos Gráficos 4, 5 e 6.

**Tabela 11-** Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) e p-valor da associação entre as orelhas direita e esquerda nos indivíduos com SCdL (N = 12).

	Orelha	Normal	Alterado	$\chi^2$	p-valor <sup>+</sup>
<b>Onda I</b>	OD	75,00%	25,00%	1,600	0,206
	OE	50,00%	50,00%		
<b>Onda III</b>	OD	83,33%	16,67%	1,815	0,178
	OE	50,00%	50,00%		
<b>Onda V</b>	OD	91,67%	8,33%	2,459	0,104
	OE	50,00%	50,00%		
<b>Interpico I-III</b>	OD	100,00%	0,00%	∅	∅
	OE	100,00%	0,00%		
<b>Interpico III-V</b>	OD	100,00%	0,00%	∅	∅
	OE	91,67%	8,33%		
<b>Interpico I-V</b>	OD	100,00%	0,00%	∅	∅
	OE	100,00%	0,00%		
<b>Limiar eletrofisiológico</b>	OD	33,33%	66,67%	0,202	0,653
	OE	25,00%	75,00%		

**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha esquerda; ∅- Não é possível a análise, pois as amostras são muito semelhantes.

<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ )

Não houve diferença estatisticamente significativa associado à presença de alteração nas latências absolutas das ondas I, III e V, interpicos I-III, III-V e I-V e limiar eletrofisiológico do PEATE entre as orelhas direita e esquerda.

**Tabela 12-** Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) por indivíduo com SCdL (N = 12).

	Resultado	N	Porcentagem (%)
<b>Onda I</b>	Normal	6	50,00%
	Alterado	6	50,00%
<b>Onda III</b>	Normal	7	58,33%
	Alterado	5	41,66%
<b>Onda V</b>	Normal	6	50,00%
	Alterado	6	50,00%
<b>Interpico I-III</b>	Normal	12	100,00%
	Alterado	0	0,00%
<b>Interpico III-V</b>	Normal	11	91,66%
	Alterado	1	8,33%
<b>Interpico I-V</b>	Normal	12	100,00%
	Alterado	0	0,00%
<b>Limiar eletrofisiológico</b>	Normal	3	25,00%
	Alterado	9	75,00%

**Legenda:** N- Número amostral; %- Porcentagem.

Ainda com relação ao PEATE, foi realizada uma análise descritiva dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V, bem como do limiar eletrofisiológico (Tabela 13; Gráficos 4, 5 e 6).

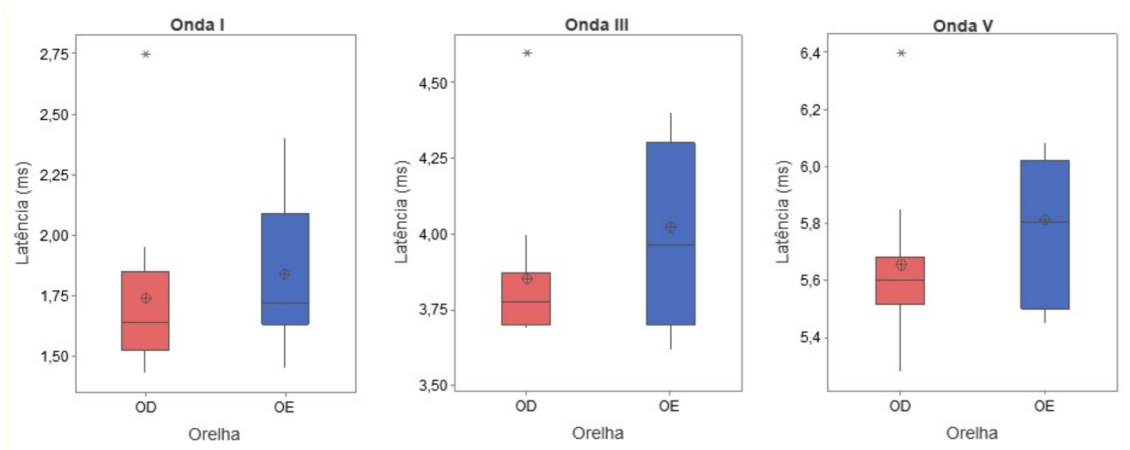
Ao comparar os resultados entre as orelhas direita e esquerda, por meio do teste de Wilcoxon, observou-se que houve diferença entre ambas as orelhas apenas para a latência absoluta da onda V no PEATE, sendo que a orelha esquerda apresentou valores maiores que a orelha direita (p-valor= 0,034) (Tabela 13).

**Tabela 13-** Análise descritiva e inferencial dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V, dos interpicos I-III, III-V e I-V, e do limiar eletrofisiológico do PEATE.

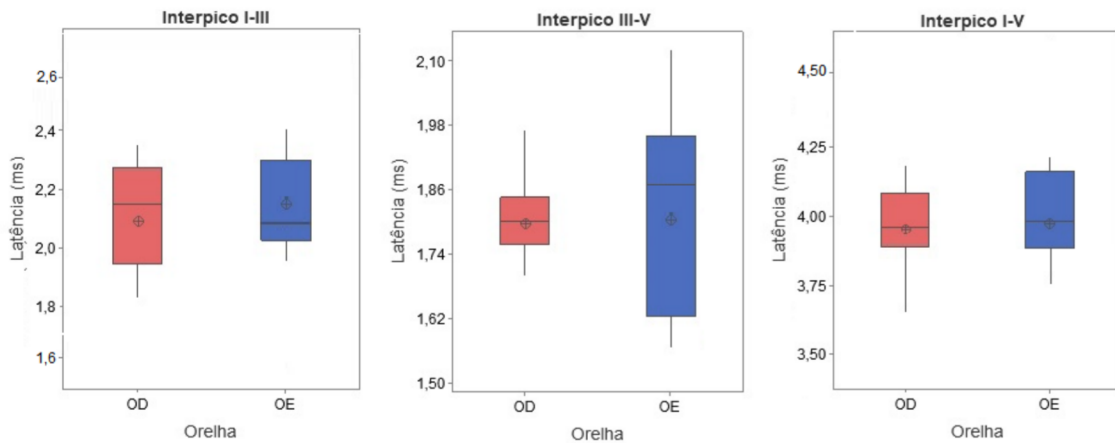
	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Valor-W	p-valor <sup>+</sup>
<b>Onda I</b>	OD	12	1,74	0,36	1,43	1,52	1,64	1,85	2,75	16,00	0,275
	OE	12	1,84	0,31	1,45	1,63	1,72	2,15	2,40		
<b>Onda III</b>	OD	12	3,85	0,25	3,69	3,70	3,78	3,87	4,60	16,50	0,084
	OE	12	4,01	0,35	3,62	3,71	3,94	4,34	4,70		
<b>Onda V</b>	OD	12	5,67	0,25	5,45	5,55	5,60	5,68	6,40	12,00	0,034*
	OE	12	5,84	0,33	5,45	5,54	5,84	6,07	6,57		
<b>Interpico I-III</b>	OD	12	2,12	0,18	1,83	1,95	2,18	2,27	2,35	24,50	0,476
	OE	12	2,16	0,14	1,95	2,04	2,14	2,29	2,40		
<b>Interpico III-V</b>	OD	12	1,82	0,07	1,70	1,79	1,81	1,85	1,97	30,00	0,823
	OE	12	1,83	0,19	1,52	1,63	1,89	1,97	2,12		
<b>Interpico I-V</b>	OD	12	3,94	0,17	3,65	3,85	3,94	4,08	4,18	30,50	0,529
	OE	12	3,99	0,14	3,80	3,87	4,00	4,15	4,18		
<b>Limiar eletrofisiológico</b>	OD	12	36,67	14,35	20,00	20,00	40,00	50,00	60,00	2,50	0,203
	OE	12	39,58	16,02	20,00	22,50	40,00	50,00	70,00		

**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; \*p-valor com diferença estatisticamente significativa.

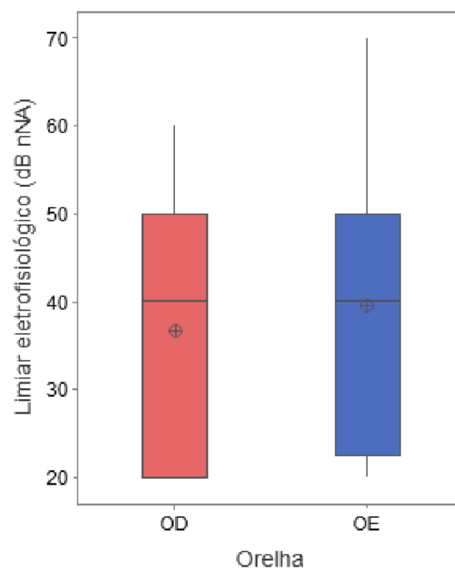
+p-valor obtido pelo teste Wilcoxon



**Gráfico 4-** Boxplot das latências absolutas das ondas I, III e V do PEATE por orelha.  
**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; ms- milissegundos.



**Gráfico 5-** Boxplot das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE por orelha.  
**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; ms- milissegundos.



**Gráfico 6-** Boxplot do limiar eletrofisiológico obtido pelo PEATE por orelha.  
**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; dB nNA- Decibel Nível de Audição normalizado.

### 5.7. Resumo das alterações encontradas

A seguir, foi elaborado um quadro resumo das alterações encontradas em cada indivíduo (Quadro 4).

**Quadro 4-** Resumo das alterações encontradas em cada indivíduo.

Paciente	ATL		AV		CT		RA		EOAT		PEATE latências		PEATE limiar	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	A	A	N	N	A	A	A	A	A	A	N	N	A	A
2	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
3	A	A	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
4	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	A	NA	NA	NA	NA
5	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
6	A	A	N	N	N	A	A	A	A	A	N	A	A	A
7	N	N	N	N	A	N	A	N	N	N	A	N	N	N
8	A	A	N	N	N	A	N	A	A	A	N	A	A	A
9	NA	NA	NA	NA	N	N	N	N	A	A	N	N	A	A
10	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
11	A	A	N	N	A	A	A	A	A	A	N	N	A	A
12	NA	NA	NA	NA	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A
13	N	N	N	N	N	N	N	A	N	N	N	A	N	N

**Legenda:** ATL- Audiometria Tonal Limiar; AV- Audiometria Vocal; CT- Curva Timpanométrica; RA- reflexo Acústico; EOAT- Emissões Otoacústicas Transientes; PEATE- Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico; OD- Orelha Direita; OE- Orelha esquerda; A- Alterado; N- Normal; NA- Não Avaliado.

*Discussão*

---



## 6. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar a via auditiva periférica e central de indivíduos com SCdL por meio dos achados audiológicos, eletroacústicos e eletrofisiológicos da audição.

Nesta pesquisa, verificou-se o funcionamento do sistema auditivo da forma mais abrangente possível, possibilitando a realização de inferências inter e intra-testes pela associação dos resultados encontrados, promovendo melhor elucidação acerca dos casos avaliados, já que trata-se de uma população heterogênea, com particularidades auditivas pouco conhecidas.

### 6.1. Caracterização da amostra

Foram avaliados um total de 13 indivíduos com SCdL. Dentre eles, 12 apresentaram diagnóstico genético de NIPBL (92,30%), com exceção de um indivíduo, que apresentou diagnóstico de SMC1A (7,70%), conforme a Tabela 1.

No que concerne ao tamanho da amostra, é possível observar que a presente pesquisa contemplou uma quantidade pequena de indivíduos. Outros autores também apresentaram dados com menos de 14 indivíduos em seus estudos (Egelund, 1987; Ichiyama et al., 1994; Kaga et al., 1995, Sakai et al., 2002, Kim et al., 2008; Oliveira et al., 2009; Oikawa et al., 2015; Chowdhury et al., 2016). Isso pode ser explicado considerando que a SCdL é uma síndrome rara, com prevalência de 1,24/100.000 para o fenótipo clássico (Barisic et al., 2008). O fenótipo clássico (maior probabilidade de alteração no gene *NIPBL*) (Deardorff et al., 2020), em geral, acarreta algum grau de comprometimento

---

cognitivo e dificuldades de cooperação, o que pode limitar a capacidade de obter respostas precisas e confiáveis em testes auditivos.

Além disso, é importante ressaltar que a pandemia de COVID-19 impactou na convocação dos indivíduos a serem avaliados, já que a maioria residia fora do Estado de São Paulo e, o aumento de casos de COVID-19 fez com que os pais e/ou cuidadores ficassem receosos em entrarem em ambiente hospitalar para a realização dos exames dessa pesquisa.

Com relação ao diagnóstico genético de SCdL, observa-se que dentre as seis variantes patogênicas causais responsáveis por componentes estruturais ou regulatórios do complexo da coesina (NIPBL, RAD21, SMC3, BRD4 e HDAC8, SMC1A), a variante do gene NIPBL correspondeu a 92,30% dos casos avaliados nesse estudo, o que atesta a incidência equivalente a 80%, encontrada nos estudos de Selicorni et al. (2007) e Huisman et al. (2013). Vale ressaltar que os casos de NIPBL são herdados de forma autossômica dominante, assim como RAD21, SMC3 e BRD4. No entanto, a maioria dos indivíduos afetados apresentaram uma variante patogênica heterozigótica de novo em NIPBL, por isso, é a primeira alteração em gene a ser cogitada e averiguada na SCdL, além de que os achados fenotípicos clássicos da síndrome são mais frequentes nesta variante, como características craniofaciais e anomalias dos membros (Deardorff et al., 2020).

## **6.2. Audiometria tonal limiar e vocal**

Dentre os 13 indivíduos avaliados, foi possível realizar a audiometria tonal em oito deles, sendo que dentre esses, foi constatada presença de perda auditiva em cinco indivíduos (62,5% dos casos avaliados) conforme Tabelas 2, 3 e 4. Estudos de Kim et al. (2008) e Janek et al. (2016) encontraram incidência

---

de perda auditiva em 60%~67% dos casos avaliados, utilizando como procedimento audiológico a ATL. Em contrapartida, outros estudos semelhantes constataram que a perda auditiva acometeu cerca de 80% dos indivíduos com SCdL (Marchisio et al., 2008; Marchisio et al., 2014; Jung et al., 2016 e Deardorff et al., 2020), o que evidencia que a população em questão manifesta a ocorrência de perda auditiva de maneira desigual entre os pares. Acredita-se que muitos fatores podem interferir na controvérsia quanto à ocorrência de perda auditiva na SCdL como, por exemplo, variante do gene, nível de comprometimento orgânico ou cognitivo.

Quanto ao tipo de perda auditiva (Tabelas 3 e 4), observou-se três casos com perda auditiva condutiva bilateral (60% dos casos com perda de audição) e dois casos com perda auditiva neurossensorial na orelha direita e condutiva na orelha esquerda (40% dos casos com perda de audição). Nos estudos de Marchisio et al. (2008 e 2014), também foi verificada perda auditiva do tipo condutiva em 60% e 59,1% dos casos avaliados, respectivamente. Em 2014, Marchisio et al. aprofundaram os estudos acerca dos achados audiológicos, diagnóstico genético e severidade clínica de indivíduos com SCdL, e destacaram a associação de perda auditiva condutiva em um número considerável de indivíduos com fenótipo mais grave (variante genética *NIPBL*). Este dado corrobora os encontrados no presente estudo, pois foram a variante genética e o tipo de perda auditiva mais encontrados. Isso pode ser explicado por estudos que identificaram comprometimento de orelha média nos indivíduos com SCdL, principalmente devido às malformações de tecidos moles ou presença de líquido preenchendo a cavidade de orelha média (Kim et al., 2008; Jung et al., 2016). Ainda, Marchisio et al. (2014) indicaram que o comprometimento de orelha média pode estar associado a mutações *NIPBL*,

---

pelo fato de que não foi encontrada nenhuma mutação em *NIPBL* nos indivíduos com audição normal. No entanto, os autores descreveram que ainda são necessários maiores estudos, avaliando novas variantes identificadas na SCdL para confirmar esse achado.

De modo a minimizar os impactos negativos mencionados no parágrafo anterior com relação à perda auditiva condutiva, algumas opções de tratamento podem ser consideradas, como uso de medicamentos e/ou inserção de tubo de ventilação. No entanto, nem sempre são recursos clínicos viáveis para esses indivíduos, visto que alguns apresentam malformações de orelha média (lesão de partes moles) e não efusão fluida, como geralmente ocorre na otite média secretora, constatado por Jung et al. (2016) por meio de achados de exames de imagem e em condições intraoperatórias. Levando esses fatores em consideração, as possíveis etiologias para a perda auditiva condutiva nessa população seriam: estenose do canal auditivo externo, anomalias ossiculares da orelha média, anomalias não especificadas da orelha média (tecidos moles inespecíficos que preenchem a orelha média) e otites médias, aguda ou crônica (Bergeron et al., 2020).

Já a perda auditiva neurosensorial correspondeu a 40% dentre os tipos verificados nessa pesquisa, sendo todos os casos unilaterais coexistindo com uma perda auditiva condutiva do lado contralateral, corroborando, de certa maneira, os achados de Bergeron et al. (2020), que verificaram perda auditiva neurosensorial em 40,3% dos casos analisados. Entretanto, o estudo de Bergeron et al. (2020) descreveu as perdas auditivas neurosensoriais como o tipo de comprometimento mais comum na SCdL, seguido da perda auditiva condutiva, o que não corrobora os dados obtidos nesta pesquisa, em que foi constatada maior ocorrência de perda condutiva seguida de perda

---

neurossensorial. Em outras pesquisas, a perda auditiva neurossensorial também não foi o tipo mais incidente, correspondendo a 22,7% (Marchisio et al., 2014) e 33,3% (Janek et al., 2016) dos casos, ligeiramente abaixo do que foi encontrado neste trabalho. Algumas possíveis etiologias para o surgimento da perda auditiva neurossensorial nessa população, segundo alguns autores, seriam as malformações na orelha interna, como por exemplo, a displasia coclear (Bergeron et al., 2020).

No que concerne ao grau da perda auditiva, o presente estudo verificou perda auditiva de grau leve bilateralmente em todos os indivíduos alterados na ATL. Pode-se observar, na Tabela 5, que as médias dos limiares auditivos nas frequências de 250 a 8.000 Hz são semelhantes e que os valores máximos não ultrapassam 40 dB NA. Isso corrobora os achados em outros estudos, que também utilizaram a ATL e encontraram predominantemente perda auditiva de grau leve nos casos avaliados (Egelund 1987; Kim et al., 2008; Marchisio et al., 2008, 2014; Chowdhury et al., 2016). Contudo, outros autores encontraram perda auditiva de grau moderadamente severo como mais frequente (Sakai et al., 2002; Oikawa et al., 2015; Janek et al., 2016) e no estudo de Kaga et al. (1995), foi verificado perda auditiva de grau profundo como sendo a mais prevalente (cerca de 90% dos indivíduos analisados).

Essa variabilidade relevante do grau da perda auditiva encontrada nos estudos audiológicos de SCdL pode ser justificada ao considerar que a SCdL é bastante heterogênea e, ainda, que os indivíduos apresentem o mesmo diagnóstico genético, a expressividade fenotípica é complexa e diversificada em cada caso. Quanto maior a gravidade de expressividade fenotípica num indivíduo com SCdL sabe-se que mais sistemas e/ou órgãos podem estar afetados; portanto, nesses casos, há uma maior probabilidade das estruturas

---

auditivas também estarem comprometidas. Diante disto, a maior ocorrência de perda auditiva de grau leve pode ser explicada pelo fato de que, assim como os indivíduos avaliados apresentavam fenótipos mais brandos e possuíam condições cognitivas para compreender e atender às solicitações necessárias para a realização da ATL, é sugestivo que nesses casos as alterações das estruturas auditivas também se manifestem de forma branda.

No que diz respeito à audiometria vocal, os resultados dos testes de fala foram compatíveis com os resultados encontrados na ATL, indicando que a audiometria foi realizada de maneira confiável, e que o IPRF não sugeriu comprometimento retrococlear, confirmando os demais achados de alteração de orelha média, predominantemente.

A maioria dos indivíduos que conseguiu realizar ATL apresentou perda auditiva, sendo que todos apresentaram comprometimento de orelha média, de forma unilateral ou bilateral. Apesar de todos apresentarem perda auditiva de grau leve, este dado ressalta a importância da avaliação audiológica precoce para que se possa tentar diminuir seus efeitos nocivos no desenvolvimento psico-socio-educacional desta população.

Apesar de que os dados do PEATE serão discutidos em outro item, vale ressaltar que dos 13 indivíduos avaliados, oito realizaram ATL, sendo que cinco apresentaram perda auditiva de grau leve. Dos cinco indivíduos que não realizaram a ATL, quatro fizeram o limiar eletrofisiológico por meio do PEATE e apresentaram perda auditiva (três sugestivos de perda auditiva de grau leve e um de grau moderado para as frequências do clique). Sendo assim, pode-se concluir que do total de 12 indivíduos avaliados quanto ao limiar auditivo, nove apresentaram perda auditiva (75%).

### 6.3. Medidas de imitância acústica

A timpanometria foi realizada em todos os 13 pacientes incluídos no estudo. Dentre estes, foi possível observar que 10 indivíduos apresentaram alteração em pelo menos uma orelha (76,93%), sendo que as alterações foram semelhantes na orelha direita (53,85%) e na orelha esquerda (69,24%) (Tabelas 7 e 9). A principal alteração encontrada foi a curva timpanométrica do tipo B (85,72% das alterações na orelha direita e 88,89% na orelha esquerda), seguida da curva do tipo C (14,28% das alterações na orelha direita e 11,11% na orelha esquerda), que foi observada duas vezes, em somente uma orelha, em dois indivíduos (Tabela 8).

Poucos estudos descreveram os resultados das medidas de imitância acústica. Nesses, também pôde-se observar alta ocorrência da curva timpanométrica do tipo B em indivíduos com SCdL. No estudo de Jung et al. (2016), as medidas de imitância acústica foram mensuradas em 14 indivíduos com SCdL e constataram curva timpanométrica do tipo B em 13 indivíduos (92,85%) e curva do tipo A em um indivíduo (7,15%). Outros estudos, do tipo relato de caso, também verificaram curva timpanométrica do tipo B nos indivíduos avaliados (Oliveira et al., 2009; Chowdhury et al., 2016).

A ocorrência de curva timpanométrica do tipo B, tanto no presente estudo (Gráfico 2), quanto em outros estudos referentes à audição na SCdL (Marchisio et al., 2008; Oliveira et al., 2009; Jung et al., 2014; Marchisio et al., 2014; Chowdhury et al., 2016), corroboram o tipo de perda auditiva mais frequentemente encontrada nessa população (perda condutiva), conforme foi relatado anteriormente.

No que tange aos reflexos acústicos, observou-se que os resultados foram compatíveis com as alterações encontradas na timpanometria (Tabela

---

10). Dos estudos em que as medidas de imitância acústica foram verificadas, somente dois deles referem os dados dos reflexos acústicos. Egelund (1987), descreveu reflexos acústicos presentes bilateralmente, corroborando os achados de uma perda auditiva neurossensorial de grau leve. Já Oliveira et al. (2009) descreveu o estudo de um caso com ausência de reflexos bilateralmente, decorrente de comprometimento de orelha média (curva timpanométrica tipo B).

É importante ressaltar que, embora diversos estudos tenham relatado na metodologia que foram realizadas as medidas de imitância acústica (Egelund 1987; Marchisio et al., 2008; Oliveira et al., 2009; Marchisio et al., 2014; Chowdhury et al., 2016; Jung et al., 2016), apenas alguns deles descreveram os resultados obtidos (Egelund 1987, Oliveira et al., 2009; Chowdhury et al., 2016; Jung et al., 2016), o que prejudica a elucidação do prejuízo auditivo nesta população. Sendo assim, acredita-se ser fundamental a avaliação da orelha média nesta população, uma vez que poucos estudos verificaram essa condição e a maioria dos indivíduos (no presente estudo) apresentou algum tipo de alteração, como a curva timpanométrica B ou C.

A avaliação da orelha média pode ser realizada com procedimentos simples e acessíveis, cujos resultados auxiliam na precisão do diagnóstico. É importante ressaltar que na SCdL é comum que o comprometimento de orelha média seja decorrente de malformações e/ou presença de tecidos inespecíficos dentro da cavidade, e não necessariamente líquido em orelha média. Também seriam necessários maiores estudos utilizando diagnóstico de imagem como complementares, para que caso possíveis de alterações tratáveis sejam identificadas (otites médias devido à presença de fluido na cavidade). Sendo assim, o uso de medicamentos e/ou tubo de ventilação possibilitariam alguma



---

melhora dos limiares auditivos e, conseqüentemente, de qualidade de vida para essa população.

#### **6.4. Emissões otoacústicas transientes**

No que diz respeito aos resultados das EOAT, observou-se maior ocorrência de respostas ausentes, sendo 69,2% para a orelha direita e 76,9% para a orelha esquerda (Gráfico 3). Na timpanometria foi identificada 53,85% de alteração na orelha direita e de 69,24% na orelha esquerda, demonstrando que as ausências se devem predominantemente às alterações condutivas. Nos dois casos de PANS, também foi observado ausência de EOAT.

Dois estudos apresentaram dados referentes às EOA de indivíduos com SCdL. Um deles encontrou ausência de EOAPD e EOAT, em decorrência de uma perda auditiva condutiva (Oliveira et al., 2009), corroborando os achados do presente estudo, enquanto o outro verificou presença de EOAPD na orelha direita e ausência de respostas na orelha esquerda associado a uma perda auditiva neurossensorial (Oikawa et al., 2015). Um terceiro estudo relatou ter realizado EOAT, mas não apresentou os achados encontrados (Chowdhury et al., 2016).

Logo, as EOAT não se mostraram o melhor instrumento de avaliação para a população em questão, devido à grande quantidade de alterações condutivas, ocasionando ausência de respostas. Nesses casos, as EOAT tornam-se um procedimento extra para confirmar as alterações de orelha média mais do que cocleares, no entanto, as medidas de imitância acústica já fazem este papel. Sendo assim, a realização das EOAT nessa população parece ser mais complementar, uma vez que fornecem resultados semelhantes aos

---

obtidos pela imitância acústica e necessitam de equipamento especializado e de maior custo.

### **6.5. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico**

Ao verificar os resultados obtidos no PEATE, dos 12 indivíduos avaliados, independentemente dos parâmetros analisados, foi possível observar alteração dos valores de latência em oito deles (66,66%), sendo que dentre esses, três apresentaram alteração bilateral (37,50%) e cinco apresentaram alteração unilateral (62,50%), sendo quatro alterados na orelha esquerda e um alterado à direita.

As alterações encontradas no PEATE foram: aumento da latência absoluta da onda I (três casos bilaterais e três casos unilaterais à esquerda), da onda III (sendo 1 caso bilateral e seis casos unilaterais, sendo um na orelha direita e cinco na orelha esquerda) e da onda V (um caso bilateral e cinco casos unilaterais à esquerda). Quanto aos interpicos, observou-se alteração do interpico III-V em apenas um caso e somente na orelha esquerda, sendo que não foi observada em nenhum caso alteração dos interpicos I-III e I-V (Tabelas 11 e 12).

Quanto à alteração observada no interpico III-V, observou-se um aumento discreto; entretanto, trata-se de um achado isolado em um indivíduo, no qual o interpico I-V estava dentro da normalidade. Sendo assim, este achado isolado não foi qualificado como sugestivo de alteração de tronco encefálico alto.

Poucos autores descreveram a análise da integridade da via auditiva em tronco encefálico em indivíduos com SCdL, pois a maioria relatou somente os achados de limiar eletrofisiológico.

---

Ichiyama et al. (1994) realizaram um relato de dois casos de indivíduos com SCdL. Utilizando o PEATE para avaliar a integridade da via auditiva, em um deles foi verificado onda I e interpico I-V com latências normais a 80 dBnNA e no outro, ausência de respostas a 100 dBnNA. Como não foi observada anormalidades nos meatos auditivos externos ou membrana timpânica, os autores concluíram que se tratava de uma perda auditiva neurossensorial de grau leve no primeiro caso e perda auditiva neurossensorial de grau profundo no segundo. Entretanto, seria necessário a realização de outros procedimentos audiológicos para confirmar esses achados.

Oliveira et al. (2009) encontraram no estudo de caso realizado com a utilização do PEATE os seguintes resultados: ondas I, III e V com latências absolutas aumentadas e interpicos normais bilateralmente. Nas medidas de imitância acústica, obtiveram curva timpanométrica do tipo B e reflexos acústicos ausentes bilateralmente, confirmando achados de perda auditiva condutiva. Com isto, entende-se que há uma necessidade de maiores estudos nessa população utilizando o PEATE para a investigação de possíveis comprometimentos da integridade da via auditiva em tronco encefálico que, em conjunto com outros testes, pode contribuir para um melhor diagnóstico audiológico.

Na Tabela 13, na análise quantitativa dos resultados do PEATE, foi possível verificar que houve diferença estatisticamente significativa entre as orelhas direita e esquerda, apenas para a latência absoluta da onda V, sendo que a orelha esquerda apresentou valores maiores do que a orelha direita. Isso pode ter ocorrido, principalmente, devido a orelha esquerda ter apresentado alteração na curva timpanométrica (tipo B), bem como ausência das EOA,

---

caracterizando alteração de orelha média e provocando atraso nas latências absolutas do PEATE.

Conforme explicitado no parágrafo anterior, as alterações do PEATE em indivíduos com SCdL podem acontecer em consequência do comprometimento de orelha média. Nessa pesquisa, um dos indivíduos avaliados apresentou latências absolutas das ondas I, III e V aumentadas e interpicos normais bilateralmente e quatro indivíduos apresentaram a mesma condição de forma unilateral, todos com timpanometria do tipo B ou C, sendo estes resultados do PEATE característicos de alteração de orelha média.

Ainda, dois indivíduos apresentaram diminuição da latência da onda I, com curvas timpanométricas do tipo A. Este achado poderia, em hipótese, ser comparado com estudos realizados em indivíduos com Síndrome de Down (SD), em que são observadas diminuição dos valores de latência das ondas I, III e V do PEATE, tendo ou não perda auditiva (Squires et al., 1987).

Não há consenso na literatura sobre o que provoca valores precoces de latência do PEATE em SD. Uma, entre várias hipóteses, é que a circunferência do crânio é reduzida em tamanho e, portanto, a distância entre a cóclea e o tronco encefálico é menor (Forti et al., 2008). Sendo assim, pode-se cogitar que o mesmo poderia ocorrer em indivíduos com SCdL, os quais apresentam algumas características craniofaciais semelhantes a indivíduos com SD, como a microcefalia (Deardorff et al., 2020). Além disso, estudos em indivíduos com SD sugerem uma possível mielinização precoce do tronco encefálico; alteração ou simplificação das vias auditivas e/ou maior velocidade de condução das fibras nervosas e tronco encefálico menor (Forti et al., 2008), o que provavelmente também possa se aplicar em alguns casos de SCdL.

---

Neste estudo, foi possível verificar que quatro indivíduos apresentaram latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos totalmente normais, sendo dois casos bilaterais e dois unilaterais, porém com curva timpanométrica do tipo B. Sendo assim, pode-se deduzir que o comprometimento de orelha média provocou um atraso das latências absolutas das ondas, mas que por serem naturalmente precoces, talvez as condições de certos casos da SCdL acarretaram valores de latências dentro da normalidade. Desta forma, visando à interpretação adequada do PEATE em indivíduos com SCdL, diante de valores de latência normais, torna-se necessária a investigação das condições de orelha média.

Como trata-se de uma população com muitos quadros de otite média ao longo da vida, em que o tratamento nem sempre é efetivo, a análise dos resultados dos PEATE torna-se imprescindível, já que a otite média de repetição pode influenciar a maturação das vias auditivas centrais (Borges et al., 2013). Deste modo, ao utilizar o PEATE na avaliação audiológica de indivíduos com SCdL, os dados normativos de indivíduos em desenvolvimento típico deveriam ser usados com certo cuidado de modo a não impactar na interpretação dos resultados. Pode-se observar que, apesar das alterações de orelha média encontradas, as médias dos valores de latências absolutas e interpicos encontram-se praticamente todas dentro da normalidade (Gráficos 4, 5 e 6).

Com relação ao limiar eletrofisiológico realizado nos 12 indivíduos avaliados, observou-se alteração em 9 deles (75%). Isso mostra que os resultados encontrados em ambos procedimentos (ATL e pesquisa de limiar eletrofisiológico) foram compatíveis. Não foi encontrado na literatura dados com

---

relação a ocorrência de alteração em limiar eletrofisiológico a fim de comparar com o obtido neste estudo.

A média para o limiar eletrofisiológico encontrada no presente estudo foi de 36,67 dBnNA para a orelha direita e 39,58 dBnNA para a orelha esquerda (Tabela 13), semelhante aos estudos de Ichiyama et al. (1994) e Chowdhury et al. (2016), que encontraram limiar eletrofisiológico a 40 dBnNA para indivíduos com SCdL. Outro estudo encontrou limiar eletrofisiológico de 55 dBnNA (Egelund, 1987) e outros encontraram ausência de respostas em 100 dBnNA (Ichiyama et al., 1994; Sakai et al., 2002).

No que concerne ao grau da perda auditiva utilizando o PEATE na função de identificar o limiar eletrofisiológico, as alterações mais frequentemente encontradas na literatura foram de grau severo bilateral (40%) (Kaga et al., 1995); grau moderado (31,3%) (Jung et al., 2016); e alterações variando de grau moderado a severo (40%) (Kim et al., 2008). Tais achados não corroboram o verificado no presente estudo, em que a alteração mais encontrada foi limiar eletrofisiológico de 40dBnNA (correspondente a uma perda auditiva leve nas frequências do clique). Acredita-se que os limiares eletrofisiológicos estiveram de acordo com os casos de alteração de orelha média, a qual foi a mais identificada no presente estudo.

Vale ressaltar que em um dos indivíduos avaliados, os valores máximos no limiar eletrofisiológico foram maiores (60dBnNA na orelha direita e 70dBnNA na orelha esquerda) do que os observados na média obtida pela ATL (correspondente a 40dBNA). Não foi possível realizar a ATL desse indivíduo em questão, pois ele não conseguiu compreender as tarefas solicitadas na ATL. Essa divergência pode ser explicada pelo fato já mencionado anteriormente, de que indivíduos com expressividade fenotípica mais grave,

---

apresentam maior comprometimento e complexidade de alterações em estruturas e órgãos como um todo; sendo assim, mais sintomas estão presentes, e logo, mais estruturas do sistema auditivo podem estar comprometidas. Então, é possível perceber que a proporção do grau da perda auditiva varia entre os procedimentos se comparar casos de fenótipos leves e graves, sendo que os indivíduos que apresentam fenótipo grave se beneficiam da realização de medidas objetivas como o PEATE, tornando-se o principal recurso possível para diagnóstico desses casos em SCdL.

Apesar disso, é importante ressaltar que esse indivíduo em questão não realizou a ATL e, por ter apresentado valores máximos no limiar eletrofisiológico, também pode-se pensar que, se fosse possível a realização da ATL, possivelmente seria verificado limiar auditivo aumentado nas frequências médias e altas, correspondente ao que foi encontrado no PEATE para as frequências que o clique abrange (3, 4 e 6 kHz).

### **6.6. Comentários finais**

Em suma, poucas pesquisas investigaram a via auditiva periférica e central em indivíduos com SCdL e nenhuma delas avaliou o sistema auditivo dessa população de maneira completa.

A maioria dos estudos encontrou perda auditiva nessa população, sendo predominantemente PAC seguida de PANS, o que corrobora os resultados do presente estudo, que encontrou PAC como o achado mais frequente. Tal achado pôde ser confirmado com o uso de diferentes procedimentos para compor a bateria de avaliação audiológica, já que a população em questão não permite a realização de alguns procedimentos, geralmente pelo comprometimento intelectual que apresentam.

---

Ainda, o grau leve foi o predominantemente encontrado no presente estudo corroborando os achados em outros estudos, que apontam aproximadamente um terço dos indivíduos tendo perda auditiva de grau leve.

Com relação ao estabelecimento de procedimentos audiológicos mais aconselháveis para esta população, ressalta-se que em casos de expressividade fenotípica mais grave, estes podem se beneficiar de métodos objetivos de avaliação, principalmente as medidas de imitância acústica para verificar condições de orelha média, e PEATE limiar eletrofisiológico para verificar o grau do comprometimento auditivo, visto que a ATL nem sempre é viável devido às alterações comportamentais e de QI. Ainda, cabe mencionar que as EOAT teriam indicação limitada, de modo que fornecem dados mais complementares, confirmando os achados obtidos na imitância acústica.

Então, a perda auditiva nos indivíduos com SCdL deve ser uma preocupação e não ser aceita meramente como uma alteração inerente à síndrome. Sendo assim, ressalta-se a necessidade de avaliação, acompanhamento e intervenção otorrinolaringológica e fonoaudiológica precoce em indivíduos com SCdL, desde exames audiológicos de rotina a estratégias para tratamento da perda auditiva.

A intervenção precoce possibilitará o desenvolvimento de linguagem e das habilidades auditivas, proporcionando uma melhora qualidade de vida dos indivíduos com SCdL e seus familiares em todos os aspectos: verbal, cognitivo, no âmbito social e profissional.

Para afastar os comprometimentos que a perda auditiva pode causar aos indivíduos com SCdL, é importante desenvolver diretrizes de políticas públicas sobre o tema. Portanto, deve haver uma ampla gama de testes diagnósticos: ATL, EOA, PEATE e medidas de imitância acústica e, se detectada alguma



---

alteração, esses indivíduos podem ser encaminhados para o uso de: AASI, *Bone Anchored Hearing Aid* (BAHA) e Implante Coclear (IC), pois segundo pesquisas, foi obtido algum grau de sucesso ao utilizar esses dispositivos (Bergeron et al., 2020).

*Conclusão*

---

---

## 7. CONCLUSÃO

No presente estudo, nas avaliações comportamentais, eletroacústicas e eletrofisiológicas da audição de indivíduos com SCdL observou-se:

- Na ATL 62,5% dos indivíduos com SCdL, dos que conseguiram realizar o teste, apresentaram perda auditiva;
- O tipo e grau da perda auditiva mais encontrados foram a perda auditiva condutiva e o grau leve;
- As medidas de imitância acústica identificaram 76,93% de indivíduos com alterações de orelha média. Os Reflexos Acústicos foram compatíveis com as alterações timpanométricas;
- As EOAs também estiveram ausentes em 76,93% dos indivíduos, compatível com as alterações de orelha média identificadas;
- Foram encontrados valores de latências aumentadas no PEATE em 61,5% dos indivíduos, compatíveis com quadros de comprometimento de orelha média (aumento das latências absolutas e interpicos dentro da normalidade);
- Verificou-se que, em alguns casos, os valores de latências absolutas apresentavam valores dentro da normalidade, mesmo com timpanometria alterada, sugerindo que a análise dos resultados do PEATE deveria ser realizada sempre em conjunto com os demais procedimentos.

## *Referências Bibliográficas*

---

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ajmone PF, Rigamonti C, Dall'Ara F, Monti F, Vizziello P, Milani D, et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): preliminary results. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014;165B(3):223-9.
2. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, et al. EUROCAT Working Group. Epidemiologia descritiva da síndrome de Cornelia de Lange na Europa. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A : 51-9
3. Bergeron M, Chang K, Ishman SL. Cornelia de lange manifestations in otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2020;130(4):E122-E33.
4. Bhuiyan ZA, Klein M, Hammond P, van Haeringen A, Mannens MM, Van Berckelaer-Onnes I, et al. Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. *J Med Genet.* 2006; 43:568-75.
5. Boog G, Sagot F, Winer N, David A, Nomballais MF. Brachmann-de Lange syndrome: a cause of early symmetric fetal growth delay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;85:173-7.
6. Borges LR, Paschoal JR, Colella-Santos MF. (Central) Auditory Processing: the impact of otitis media. *Clinics.* 2013;68(7):954-9.
7. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2015;88(1):1-12.
8. Bussab WO, Morettin PA (2010). *Estatística Básica (6ª ed)*. São Paulo: Saraiva.
9. Carhart R. Problems in the measurement of speech discrimination. *Arch Otolaryngol.* 1965;82:253-60.
10. Carhart R; Jerger JF. Preferred method for clinical determination of pure-tone thresholds. *J Speech Hear Disord.* 1971;24(4):476-83.
11. Carvalho RMM, Carvalho M, Ishida IM. Auditory profile in individuals with and without CAPD. In: 12th Annual Convention & Exposition of the American Academy of Audiology. Chicago. USA; 2000. p195.

12. Carvallo RMM, Mangabeira Albernaz PL. Reflexos Acústicos em Lactentes. *Acta AWHO*. 1997;16(3):103-8.
13. Carvallo RMM. Medidas eletroacústicas da audição. In: Carvallo RMM. *Fonoaudiologia: Informação para a formação – Procedimentos em Audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003; p.1-41.
14. Chatfield KC, Schrier SA, Li J, Clark D, Kaur M, Kline AD, et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: phenotype and genotype analysis. *Am J Med Genet A*. 2012;(158A):2499-505.
15. Chowdhury K, Keshree NK, Pathak A. Speech-language and audiological profile of Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Language in India*. 2016;(16):81-93.
16. Davis H, Silverman SR. *Hearing and deafness*. 3rd ed. New York: Holt Rinehart and Winston; 1970.
17. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2007;(80):485-94.
18. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al [editors]. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle (WA); 1993-2020. Initial Posting: September 16, 2005; Last Update: October 15, 2020. Acessado em 01 de junho de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>.
19. Durante AS, Dhar S. Mecanismos fisiológicos subjacentes à geração de emissões otoacústicas. In: *Tratado de audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p.95-9.
20. Egan JJ. Basic aspects of speech audiometry. *Ear Nose Throat J*. 1979; 58(5):190-3.
21. Egelund EP. Congenital hearing loss in patients with Cornelia de Lange syndrome (a report of two cases). *J Laryngol Otol*. 1987;101(12):1276-9.
22. Eggermont JJ. On the rate of maturation of sensory evoked potentials. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70(4):293-305.

23. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics (5th ed.). Sage Publications. 2018. p. 816.
24. Forti S, Amadeo C, Fagnani E, Filipponi E, Pignataro L, Cesarani A, et al. Auditory brainstem responses (ABR) in normal hearing adult subjects with Down's syndrome. *Brain Res.* 2008;3:58-62
25. Gil-Rodríguez MC, Deardorff MA, Ansari M, Tan CA, Parenti I, Baquero-Montoya C, et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes. *Hum Mutat.* 2015;36:454-62.
26. Giolas TG, Epstein A. Comparative intelligibility of word lists and continuous discourse. *J Speech Hear Res.* 1963;6:349-58.
27. Godinho R, Keog I, Eavey R. Perda Auditiva Genética. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(1):100-403.
28. Hall JW, Chandler D. Timpanometria na audiologia clínica. In: Katz, J. *Tratado de Audiologia Clínica.* 4ª ed. New York: Buffalo; 1994. p.281-97.
29. Huisman S, Mulder PA, Redeker E, Bader I, Bisgaard AM, Brooks A, et al. Phenotypes and genotypes in 51 individuals with SMC1A variants. *Am J Med Genet.* 2017;173A:2108-25.
30. Huisman SA, Redeker EJ, Maas SM, Mannens MM, Hennekam RC. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet.* 2013;;50:339-44.
31. Ichiyama T, Hayashi T, Tanaka H, Nishikawa M, Furukawa S. Hearing impairment in two boys with Cornelia de Lange syndrome. *Brain Dev.* 1994;16(6):485-7.
32. Jacobson JT, Hall III JW. Newborn and infant auditory brainstem response applications. Pediatric assessment. In: Hall III JW. *Handbook of auditory evoked responses.* Boston. Ally and Bacon; 1992. p.313-44.
33. Janek KC, Smith DF, Kline AD, Benke JR, Chen ML, Kimball A, et al. Improvement in hearing loss over time in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;(87):203-7.
34. Jasper HA. The ten-twenty system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-5.

- 
35. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970;92(4):311-24.
  36. Jung J, Park S, Kim SH, Moon IS, Hwang KR, Lee JM, et al. Ventilation tube insertion is not effective to the treatment of hearing impairment in pediatric patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2016;37:231-5.
  37. Junqueira CAO, Frizzo ACF. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência. In: Aquino AMCM, org. *Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica.* São Paulo: Lovise; 2002. p.63-85.
  38. Kaga K, Tamai F, Kitazumi E, Kodama K. Auditory brainstem responses in children with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;31(2-3):137-46.
  39. Kaiser FJ, Ansari M, Braunholz D, Concepción Gil-Rodríguez M, Decroos C, Wilde JJ, et al. Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. *Hum Mol Genet.* 2014;23:2888-900.
  40. Kim J, Kim EY, Lee JS, Lee WS, Kim HN. Temporal bone CT findings in Cornelia de Lange syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:569-73.
  41. Kline AD, Grados M, Sponseller P, Levy HP, Blagowidow N, Schoedel C, et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007b;145C:248-60.
  42. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliever M, Jackson LG, FitzPatrick DR. Cornelia de Lange Syndrome: Clinical Review, Diagnostic and Scoring Systems and Anteprecipatory Guidance. *Am J Med Genet (Part A).* 2007a; 143(A):1287-96.
  43. Kline AD, Stanley C, Belevich J, Brodsky K, Barr M, Jackson LG. Developmental data on individuals with the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47:1053-8.
  44. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett Peter M, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018;19:649-66.



- 
45. Krab LC, Marcos-Alcalde I, Assaf M, Balasubramanian M, Andersen JB, Bisgaard AM, et al. Delineation of phenotypes and genotypes related to cohesin structural protein RAD21. *Hum Genet.* 2020;139:575-92.
  46. Lazaridis KN, Schahl KA, Cousin MA, Babovic-Vuksanovic D, Riegert-Johnson DL, GavriloVA RH, et al. Outcome of whole exome sequencing for diagnostic odyssey cases of an individualized medicine clinic: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:297-307.
  47. Leekam S, Prior MR, Uljarevic M. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of research in the last decade. *Psych Bull.* 2011;137:562-93.
  48. Lopes AC, Munhoz GS, Bozza A. Audiometria tonal liminar e de altas frequências. In: *Tratado de audiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p.57-66.
  49. Luzzani S, Macchini F, Valade A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A.* 2003;119A:283-7.
  50. Manual do equipamento Biologic – Evoked Potential User Manual; 1993
  51. Marchisio P, Selicorni A, Bianchini S, Milani D, Baggi E, Cerutti M, et al. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;(78):1045-8.
  52. Marchisio P, Selicorni A, Pignataro L, Milani D, Baggi E, Lambertini L, et al. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146(4):426-32.
  53. Marres HAM, Cremers CWRJ, Jongbloet PH. Hearing levels in the Cornelia de Lange syndrome. A report of seven cases, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989;18:31-7.
  54. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: *Tratado de audiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p.118-25.
  55. Matas CG. Medidas eletrofisiológicas da audição: Audiometria de tronco cerebral. In: Carvallo RMM. *Fonoaudiologia: Informação para a formação*

- 
- Procedimentos em Audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.43-57.
- 56.** Menegotto IH, Costa MJ. Avaliação da percepção de fala na avaliação audiológica convencional. In: Tratado de audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p.57-75.
- 57.** Mercer D. Guidelines for Audiologist on the Benefits and Limitations of Genetic Testing. *Am J Audiol.* 2015;24:451-61.
- 58.** Möller AR, Janetta P, Bennett M, Möller MB. Intracranially recorded responses from human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;52:18-27.
- 59.** Momensohn-Santos TM, Russo ICP, Bahilo-Neves CS, Botelho DL, Martins-Dias FA, Rodrigues FL, et al. Estudo comparativo dos critérios utilizados na classificação do grau da perda auditiva. IX Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia, 2001; Guarapari, SC.
- 60.** Momensohn-Santos TMM. Avaliação audiológica: interpretação dos resultados. *A Prática da Audiologia Clínica.* 5ª ed. São Paulo: Cortez, 2005. p.67-95.
- 61.** Mulder PA, Huisman SA, Hennekam RC, Oliver C, Van Balkom IDC, Piening S. Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:361-6.
- 62.** Northern JL, Downs MP. *Hearing in Children.* 5 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams e Wilkins. 2002.
- 63.** Northern JL, Gabbar SA. The acoustic reflex., In: Katz, J. (Ed). *Handbook of clinical audiology.* 4. ed. Baltimore: Williams Wilkins. 1994; 21:300-16.
- 64.** Oliveira JRM, Oliveira VV, Manoel RR, Andrade ABS. Síndrome de Cornelia de Lange e deficiência auditiva: estudo de caso. *Pediatria Moderna.* 2009;(1):22-4.
- 65.** Pereira AEL, Anastasio ART. Reflexo Acústico: Aplicações clínicas. In: *Tratado de audiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p.89-94.

- 
66. Richards C, Groves L, Jones C, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:909-16.
  67. Robinson LK, Wolfsberg E, Lyons Jones K. Brachmann-de Lange syndrome: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1985;22:109-15.
  68. Rohatgi S, Clark D, Kline AD, Jackson LG, Pie J, Siu V, et al. Facial diagnosis of mild and variant CdLS: Insights from a dysmorphologist survey. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1641-53.
  69. Saal HM, Samango-Sprouse CA, Rodnan LA, Rosenbaum KN, Custer DA. Brachmann-de Lange syndrome with normal IQ. *Am J Med Genet*. 1993;47:995-8.
  70. Sakai Y, Watanabe T, Kaga K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;66(1):63-9.
  71. Sakai Y, Watanabe T, Kaga K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;66(1):63-9.
  72. Santos TMM, Russo ICP. Logoaudiometria. In: Santos TMM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica*. Cortez. São Paulo; 1991. p.73-88.
  73. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(9):1044-6.
  74. Selicorni A, Russo S, Gervasini C, Castronovo P, Milani D, Cavalleri F et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin Genet*. 2007;72:98–108
  75. 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.
  76. Squires N, Ollo C, Jordan R. Auditory brain stem responses in the mentally retarded: audiometric correlates. *Ear Hear*. 1986;7(2):83-92.

- 
- 77.** Tenório GA, Ferrite S, Teive P, Dultra A. Estimativa do Diferencial entre os Limiares Auditivos Subjetivos e Eletrofisiológicos em Adultos Normouvintes. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 2007;11(1):54-9.
- 78.** Van Allen MI, Filippi G, Siegel-Bartelt J, Yong SL, Ritchie S, Toi A, et al. Clinical variability within Brachmann-de-Lange syndrome: a proposed classification system. *Am J Med Genet.* 1993;47:947-58.
- 79.** Verrotti A, Agostinelli S, Prezioso G, Coppola G, Capovilla G, Romeo A, et al. Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series. *Seizure.* 2013;22(5):356-9.
- 80.** WHO: World Health Organization. Grades of hearing impairment. Genebra: WHO; 2014 [citado em 26 fev. 2021]. Disponível em: [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/)
- 81.** Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H. Atlas de síndromes clínicas dismórficas. São Paulo: Manole; 1992. p.182-3.
- 82.** 追川陽子, 大上麻由里, 塚原桃子, 関口美也子, 大上研二. 発達により ABR が正常化した Cornelia de Lange 症候群の一例." *小児耳鼻咽喉科.* 2015;36(1):58-64.

*Anexos*

---

## ANEXOS

## Anexo I- Aprovação do comitê de ética



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Correlação genótipo-fenótipo na Síndrome de Cornelia de Lange em relação aos achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição

**Pesquisador:** CARLA GENTILE MATAS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11272119.3.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.317.995

## Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa para mestrado intitulado: "Correlação genótipo-fenótipo na Síndrome de Cornelia Lange em relação aos achados audiológicos e eletrofisiológicos" será desenvolvido no Laboratório de Pesquisa e prática em Potenciais evocados auditivos do Curso de Fonoaudiologia (FMUSP) em parceria com a unidade de Genética do Instituto da criança do HCFMUSP. É prospectivo, descritivo, e duplo cego com 30 indivíduos diagnosticados com a Síndrome Cornélia Lange (CdLS) entre 2 e 45 anos. A geneticista encaminhará para inclusão os pacientes com a confirmação diagnóstica pelo estudo molecular dos genes pela técnica do sequenciamento de nova geração (Exoma). A pesquisadora não terá acesso ao sequenciamento Completo do Exoma (SCE) e a geneticista não terá acesso aos exames audiológicos (meatoscopia, avaliação audiológica comportamental: audiometria tonal e audiometria vocal), avaliação eletroacústica: Medidas de imitância acústica, emissões otoacústicas transientes e emissões otoacústicas por produto de distorção, e avaliação eletrofisiológica da audição) até o final da pesquisa, quando ambos resultados serão cruzados.

## Objetivo da Pesquisa:

Este projeto de pesquisa tem como objetivo principal investigar a via auditiva periférica e central de indivíduos com CdLS atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança do HCFMUSP e correlacionar os achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição com os resultados do estudo

**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: 3.317.995

molecular.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os desconfortos e a possível interrupção do procedimento que constam nos TCLEs e nos Assentimentos foram acrescentadas nas informações básicas do projeto.

Como benefícios os autores destacam a avaliação audiológica completa em indivíduos com Síndrome de Cornelia de Lange.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo apresenta relevância clínica, social e científica e os resultados poderão contribuir com a área investigada. Ressalto que os investigadores descrevem no projeto que o indivíduo que apresentar alteração de orelha média será encaminhado para tratamento com a equipe médica do ICr-HCFMUSP e aqueles que apresentarem perda auditiva neurosensorial com necessidade de uso de aparelho de amplificação sonora individual serão encaminhados para o Ambulatório de saúde Auditiva do HCFMUSP (reouvir). Os autores também destacam que a obtenção dos limiares auditivos levará em consideração a idade cronológica e mental do indivíduo podendo ser realizada a audiometria lúdica condicionada ou a audiometria tonal liminar. Os procedimentos eletroacústicos (EOAT ou EOAPD) e eletrofisiológicos da audição (limiar eletrofisiológico por meio do PEATE) serão realizados para confirmar os limiares auditivos obtidos na audiometria tonal, tendo em vista que estudos na literatura relatam dificuldades na obtenção dos limiares comportamentais em indivíduos com esta síndrome devido à presença de comprometimentos intelectuais.

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

Todos os documentos foram apresentados. Há TCLE para adultos, responsáveis e Termos de assentimento para duas faixas etárias e todas as adequações sugeridas no parecer anterior foram atendidas pelos pesquisadores.

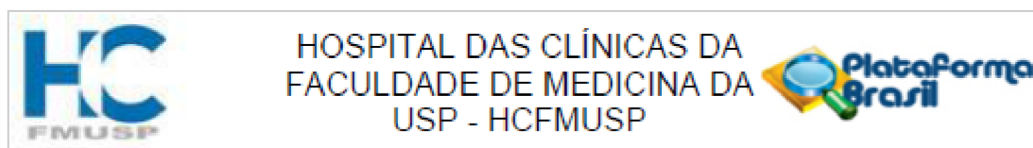
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O estudo apresenta relevância clínica, social e científica e os resultados poderão trazer conhecimentos relevantes aos especialistas.

Todas as adequações apontadas no parecer anterior foram atendidas, a saber:

1- NO TCLE adulto e no TCLE responsável, o pesquisador deve verificar onde consta "pacientes com mucopolissacaridoses" e o objetivo deve ser descrito em linguagem mais acessível. As descrições estão, ora destinadas ao participante da pesquisa ("você"), ora ao responsável ("ele") no

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: 3.317.995

mesmo termo; CORRIGIDO

2- No Termo de assentimento para a faixa etária de 7 a 17 anos, sugiro redigir a parte final, a partir de "Caso você sinta desconfortos....." em linguagem mais acessível, considerando as crianças menores (7 a 11 anos).

CORRIGIDO

3- Os desconfortos e a possível interrupção do procedimento que constam nos TCLEs e nos Assentimentos não está destacada nas informações básicas do projeto, constando apenas que não são esperados riscos ou desconfortos aos procedimentos aplicados. CORRIGIDO

Considero não haver impedimentos para a aprovação do projeto nesse Comitê.

**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_1301320.pdf	26/04/2019 16:39:19		Aceito
Outros	Carta_parecer_Plataforma_Brasil.pdf	26/04/2019 16:39:03	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_7_17_anos_Nayara.docx	26/04/2019 16:22:14	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_Nayara.docx	26/04/2019 16:21:53	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_Adulto_Nayara.docx	26/04/2019 16:21:46	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:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.317.995

Ausência	TCLE_Adulto_Nayara.docx	26/04/2019 16:21:46	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Folha de Rosto	FR_Carla_Gentile_Matas_8719.pdf	05/04/2019 14:45:52	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_7_17_anos_Nayara.pdf	19/02/2019 16:18:22	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_2_6_anos_Nayara.pdf	19/02/2019 16:18:15	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_Nayara.pdf	19/02/2019 16:18:03	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adulto_Nayara.pdf	19/02/2019 16:17:52	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	Carta_anuencia_cornelia.pdf	19/02/2019 16:12:52	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Cronograma	cronograma_plataforma.pdf	19/02/2019 16:08:10	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	19/02/2019 16:06:21	CARLA GENTILE MATAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 10 de Maio de 2019

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador(a))

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

## Anexo II- Anamnese adulto



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

## ANAMNESE ADULTO

Nome: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_  
Sexo \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_  
End.: \_\_\_\_\_  
CEP \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
Encaminhado por: ( ) Externo \_\_\_\_\_ ( ) LIF \_\_\_\_\_  
Nº SUS \_\_\_\_\_ Data do Exame: \_\_\_\_\_ Estagiária \_\_\_\_\_

## QUEIXA E HISTÓRIA DA QUEIXA – (motivo pelo qual médico pediu o exame)

## ANTECEDENTES PESSOAIS

<input type="checkbox"/> Acidentes	<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Meningite
<input type="checkbox"/> Alergia? A que?	<input type="checkbox"/> Hipertensão	<input type="checkbox"/> Pneumonia
<input type="checkbox"/> Bronquite	<input type="checkbox"/> Infecção de garganta	<input type="checkbox"/> Problema renal
<input type="checkbox"/> Câncer	<input type="checkbox"/> Malária	<input type="checkbox"/> Sarampo
<input type="checkbox"/> Catapora	<input type="checkbox"/> Resfriados frequentes	<input type="checkbox"/> HIV
<input type="checkbox"/> Coxumba	<input type="checkbox"/> Sífilis	<input type="checkbox"/> Outra. Qual?

Teve alguma complicação? Sim ( ) Não ( ) Em qual? \_\_\_\_\_  
Precisou ficar hospitalizado? Sim ( ) Não ( ) Motivo: \_\_\_\_\_

## MEDICAMENTOS

Usa ou usou medicamento durante período prolongado? Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_  
Especificar a causa, o tipo e o tempo de tratamento realizado \_\_\_\_\_

## ESTADO DE SAÚDE ATUAL

Está fazendo algum tratamento ou acompanhamento com algum especialista? \_\_\_\_\_  
Qual? (causa/tipo/tempo) \_\_\_\_\_

## AUDIÇÃO : ASSINALE AS OCORRÊNCIAS

Coceira  Infecção  Tontura Freqüência \_\_\_\_\_ Início \_\_\_\_\_  
 Dor de ouvido  Otite  Zumbido. Tipo \_\_\_\_\_ Freqüência \_\_\_\_\_ Início \_\_\_\_\_  
 Eczema  Supuração  
Está em Tratamento? Sim ( ) Não ( )  
Já realizou alguma cirurgia de ouvido, nariz e/ou garganta? Sim ( ) Não ( ) Especifique: \_\_\_\_\_  
Alguém na família tem problema de audição? Sim ( ) Não ( ) É congênita ou adquirida?  
Observações: \_\_\_\_\_

## ASSINALE OS COMPORTAMENTOS MAIS COMUNS

<input type="checkbox"/> Desorganizado	<input type="checkbox"/> Fala baixo	<input type="checkbox"/> Perturbação em ambiente ruidoso
<input type="checkbox"/> Desastrado	<input type="checkbox"/> Fala alto	<input type="checkbox"/> Reclama do barulho
<input type="checkbox"/> Desatento	<input type="checkbox"/> Ouve mal	<input type="checkbox"/> Dificuldade para ouvir ao telefone
<input type="checkbox"/> Distraído	<input type="checkbox"/> Aumenta o volume da TV	<input type="checkbox"/> Dificuldade para entender conversa no ruído
<input type="checkbox"/> Esquecido	<input type="checkbox"/> Pedir para repetir o que foi falado	<input type="checkbox"/> Dificuldade para entender conversa no silêncio
		<input type="checkbox"/> Outros. Especifique _____

## OCUPAÇÃO

Exposição ao ruído Sim ( ) Não ( ) Por quanto tempo? \_\_\_\_\_ Quantas horas ao dia? \_\_\_\_\_  
Usa protetor auricular? Sim ( ) Não ( ) Qual? \_\_\_\_\_

## APARELHO DE AMPLIFICAÇÃO SONORA

Fabricante: \_\_\_\_\_ Modelo: \_\_\_\_\_ há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Adaptação: ( ) Binaural ( ) Monoaural. Qual orelha? \_\_\_\_\_ Quem indicou? \_\_\_\_\_

## Anexo III- Anamnese infantil



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 ( )  
Fórceps ( ) 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 ( ) Inclinada ( )

## 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?

Tipo de reação:

Comprende ordens: Sim ( ) Não ( ) Especificar:

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**

Frequentou creche ou berçário desde que idade?

Frequentou 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**

---

**Anexo IV- TCLE Adulto**

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

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA  
PESQUISA**

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

Título: CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NA SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE EM RELAÇÃO AOS ACHADOS AUDIOLÓGICOS E ELETROFISIOLÓGICOS DA AUDIÇÃO

Pesquisadora: Fga. Nayara Pereira Santos

Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas

Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X                      RISCO MÉDIO      
RISCO BAIXO                                            RISCO MAIOR                     

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a audição periférica e central de pacientes com a Síndrome Comelia de Lange (CdLS).

Para realização da avaliação auditiva, serão utilizados os seguintes testes:

**Audiometria Tonal:** Você irá escutar alguns apitos, por meio de um fone de ouvido, e terá que levantar a mão sempre que ouvir estes apitos.

**Logaudiometria:** Você irá escutar algumas palavras e terá que repeti-las.

**Avaliação Eletrofisiológica da audição:** será necessário limpar a sua pele com uma pasta especial e depois serão fixados, na pele, eletrodos com esparadrapo microporoso. Você será posicionado em uma poltrona reclinável com fone de ouvido e serão apresentados alguns sons que você terá que identifica-los.

Caso você apresente desconfortos dentro da cabina acústica ou com os apitos apresentados, o exame será interrompido imediatamente. Será utilizada uma fita microporosa para colar os eletrodos na pele e, caso necessite de atendimento médico, você será atendido pela equipe médica do Instituto da Criança.

O benefício desta pesquisa é a realização de uma avaliação para saber como está a sua audição, e caso for verificado qualquer problema, te encaminharemos para avaliação e conduta médica, para que os possíveis tratamentos sejam realizados.

Você terá garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Este documento contém duas vias, sendo elas rubricadas. Uma ficará com você e a outra ficará com o pesquisador.

Você não terá despesas decorrentes da pesquisa, como exames e consultas, e também não terá compensação financeira relacionada a sua participação, porém tem o direito a indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa, de acordo com a *resolução 466/2012*.

---

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas.

A principal investigadora é a Prof. Dra. Carla Gentile Matas que pode ser encontrado no endereço Rua Cipotânea, 51 Cidade Universitária, Butantã - São Paulo. Telefone 3091-8411, e-mail: [cgmatas@usp.br](mailto:cgmatas@usp.br)

Se você tiver 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: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Correlação genótipo-fenótipo na Síndrome de Cornelia de Lange em relação aos achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição.”

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Carla Gentile Matas ou pessoa (s) por ele delegada (s) Nayara Pereira Santos 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 participante do estudo

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

---

Assinatura do responsável pelo estudo

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



**Anexo V- TCLE Responsável**

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

---

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA  
PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

2. RESPONSÁVEL  
LEGAL:.....  
NATUREZA.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: .....  
Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: .....  
CIDADE: .....  
CEP: .....  
TELEFONE: DDD (.....).....

Título: CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NA SÍNDROME DE CORNELIA DE  
LANGE EM RELAÇÃO AOS ACHADOS AUDIOLÓGICOS E ELETROFISIOLÓGICOS DA  
AUDIÇÃO

Pesquisadora: Fga. Nayara Pereira Santos  
Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas  
Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo.

**2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO X                      RISCO MÉDIO      
RISCO BAIXO                                            RISCO MAIOR                     

**3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos**

Seu filho está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a audição periférica e central de pacientes com a Síndrome Cornelia de Lange (CdLS).

Para realização da avaliação auditiva, serão utilizados os seguintes testes:

Audiometria Tonal: seu filho irá escutar alguns apitos, por meio de um fone de ouvido, e terá que levantar a mão sempre que ouvir estes apitos.

Logaudiometria: seu filho irá escutar algumas palavras e terá que repeti-las.

Avaliação Eletrofisiológica da audição: será necessário limpar a pele de seu filho com uma pasta especial e depois serão fixados, na pele, eletrodos com esparadrapo microporoso. Ele será posicionado em uma poltrona reclinável com fone de ouvido e serão apresentados alguns sons que ele terá que identifica-los.

Caso seu filho apresente desconfortos dentro da cabina acústica ou com os apitos apresentados, o exame será interrompido imediatamente. Será utilizada uma fita microporosa para colar os eletrodos na pele e, caso necessite de atendimento médico, ele será atendido pela equipe médica do Instituto da Criança.

O benefício desta pesquisa é a realização de uma avaliação para saber como está a audição de seu filho, e caso for verificado qualquer problema, o encaminharemos para avaliação e conduta médica, para que os possíveis tratamentos sejam realizados.

Você terá garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Este documento contém duas vias, sendo elas rubricadas. Uma ficará com você e a outra ficará com o pesquisador.

Você não terá despesas decorrentes da pesquisa, como exames e consultas, e também não terá compensação financeira relacionada a participação de seu filho, porém tem o direito a indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa, de acordo com a *resolução 466/2012*.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas.

A principal investigadora é a Prof. Dra. Carla Gentile Matas que pode ser encontrado no endereço Rua Cipotânea, 51 Cidade Universitária, Butantã - São Paulo. Telefone(s) 3091-8411, e-mail: [cgmatas@usp.br](mailto:cgmatas@usp.br)

Se você tiver 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: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Correlação genótipo-fenótipo na Síndrome de Cornelia de Lange em relação aos achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição.”

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Carla Gentile Matas ou pessoa (s) por ele delegada (s) Nayara Pereira Santos 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 responsável

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

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

## Anexo VI- TALE 2-6 anos

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

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Grupo estudo ou pesquisa – 2 a 6 anos de idade)

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA  
PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....  
NATUREZA .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: .....  
Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: .....  
CIDADE: .....  
CEP: .....  
TELEFONE: DDD (.....) .....

Título: CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NA SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE  
EM RELAÇÃO AOS ACHADOS AUDIOLÓGICOS E ELETROFISIOLÓGICOS  
DA AUDIÇÃO

Pesquisadora: Fga. Nayara Pereira Santos  
Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas  
Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:  
RISCO MÍNIMO      X                      RISCO MÉDIO        
RISCO BAIXO                            RISCO MAIOR     

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Você sabia que podemos ter problemas de audição em qualquer época da nossa vida?

Por isso, você está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a sua audição, seus pais permitiram que você participe.



Queremos saber se você está ouvindo bem e para que isso aconteça iremos realizar alguns testes.



Primeiro, vamos olhar sua orelha e ver se está tudo certinho lá dentro.



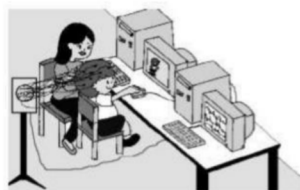
Em seguida, você entrará em uma cabine igual essa.



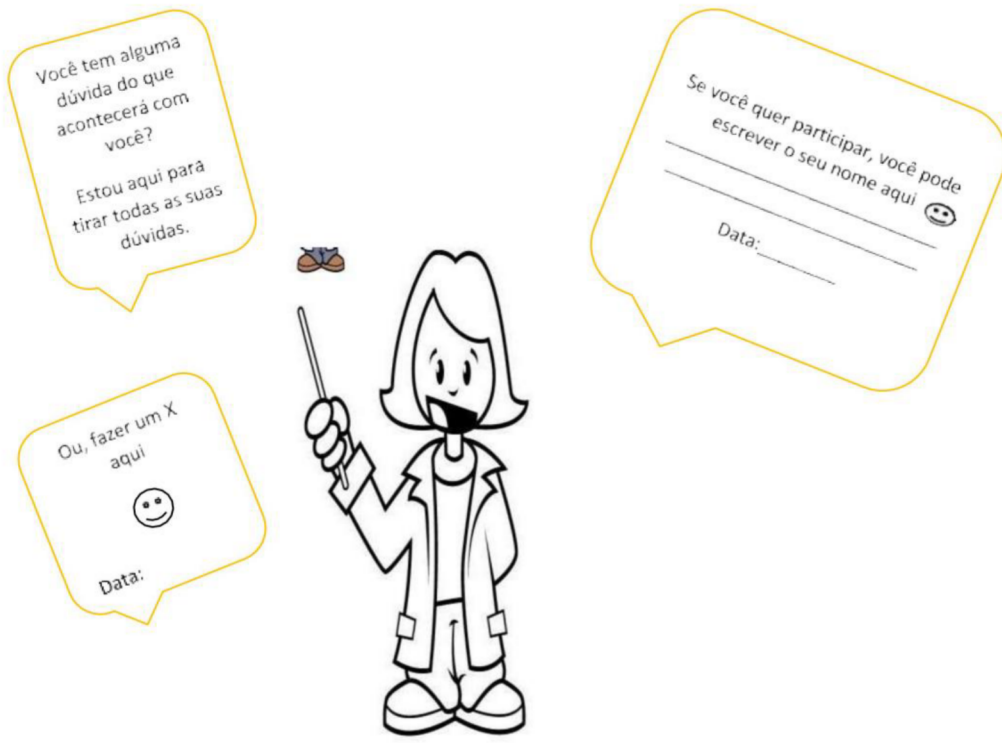
Será colocado um fone de ouvido em você.



Os sons sairão por este aparelho.



Por último será colocado uns fios em sua cabeça e você assistirá um vídeo.



Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

Assinatura do pai/mãe/representante legal

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo estudo

\_\_\_\_\_

Data     /     /



## Anexo VII- TALE 7-17 anos

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

**TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO**

(Grupo estudo ou pesquisa – 7 a 17 anos de idade)

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA  
PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....  
NATUREZA .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: .....  
Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: .....  
CIDADE: .....  
CEP: .....  
TELEFONE: DDD (.....) .....

Título: CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NA SÍNDROME DE CORNELIA DE  
LANGE EM RELAÇÃO AOS ACHADOS AUDIOLÓGICOS E ELETROFISIOLÓGICOS  
DA AUDIÇÃO

Pesquisadora: Fga. Nayara Pereira Santos

Orientadora: Prof. Dra. Carla Gentile Matas

Departamento de Fonoaudiologia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo.

**2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos.

Você sabia que podemos ter problemas de audição em qualquer época da nossa vida?

Por isso, você está sendo convidado para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a sua audição, seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber se você está ouvindo bem e para que isso aconteça iremos realizar alguns testes onde você ouvirá alguns apitos, por meio de um fone de ouvido, e terá que levantar a mão sempre que ouvir estes apitos.

Em seguida, para o próximo teste, será necessário limpar a sua pele com uma pasta especial e depois serão colocados, na pele, eletrodos com esparadrapo. Você será posicionado em uma poltrona com fone de ouvido e serão apresentados alguns sons e terá que identifica-los.

Caso você se sinta mal dentro da cabine acústica ou com os apitos que você ouvirá, o exame será encerrado imediatamente e se precisar de atendimento médico, você será atendido pela equipe médica do Instituto da Criança.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas.

Você terá garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade.

Se você tiver alguma dúvida poderá perguntar a Fonoaudióloga a qualquer momento.

Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

Nome do pai/mãe/representante legal

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo estudo

\_\_\_\_\_

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