

**JACQUELINE AQUINO DO NASCIMENTO**

**Estudo da função auditiva periférica e central em adultos com síndrome de  
Williams**

São Paulo

2022

**JACQUELINE AQUINO DO NASCIMENTO**

**Estudo da função auditiva periférica e central em adultos com síndrome de  
Williams**

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

Programa Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Carla Gentile  
Matas

São Paulo

2022

# FICHA CATALOGRÁFICA

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento, Jacqueline Aquino do  
Estudo da função auditiva periférica e central em  
adultos com síndrome de Williams / Jacqueline Aquino  
do Nascimento. -- São Paulo, 2022.  
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências da Reabilitação.  
Orientadora: Carla Gentile Matas.

Descritores: 1.Síndrome de Williams 2.Adulto  
3.Perda auditiva 4.Audição 5.Potenciais evocados  
auditivos 6.Genética

USP/FM/DBD-376/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

---

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

## Dedicatória

*À Deus, por possibilitar a concretização desse sonho e por provar, todos os dias, o Seu amor por mim.*

*Ao meu amado filho Lucas, que é o combustível para que eu me torne, dia após dia, um ser humano melhor. É por você, Filho, que eu existo.*

*Obrigada por ressignificar minha vida e minha história!*

# Agradecimentos

À **Deus**, que me possibilitou a realização deste sonho, me dando sabedoria, calma e serenidade para lidar com as adversidades que surgiram no percurso.

À minha orientadora **Carla Gentile Matas**, pelos ensinamentos, incentivo, paciência e carinho.

Ao meu esposo **Anderson**, por caminhar junto comigo nessa jornada. Por ter cuidado do nosso pequeno na minha ausência e por todo amor e compreensão!

Aos meus pais, **Carmen e Adesino** que sempre me incentivaram e apoiaram meus sonhos. Que me ensinaram o caminho do bem e foram peças fundamentais na minha formação enquanto pessoa.

À minha amada irmã **Juliana**, minha amiga de todas as horas com a qual eu posso contar sempre, Ju, seremos sempre uma pela outra!

A **Fga. Dra. Liliâne Aparecida Fagundes Silva** que sempre esteve pronta a me ajudar quando mais precisei e por me acalmar nos meus momentos de angústia.  
Obrigada pelos ensinamentos, paciência e por todo apoio.

A professora **Alessandra Sameli** que colaborou imensamente para que esse trabalho fosse concretizado.  
Obrigada pelo tempo dedicado e pela paciência.

As professoras componentes da banca de qualificação e defesa **profa. Dra. Alessandra, Profa. Dra. Rosana e Profa. Dra. Camila Rabelo** Agradeço pelas sugestões fundamentais para o aperfeiçoamento deste trabalho.

A **Gestão da Prefeitura de Suzano** que me possibilitou ter um dia da semana para fazer a coleta.

Aos meus gestores da **UBS Jd. Alterópolis** em Suzano **Américo e Anderson** que sempre me apoiaram quando precisei.

Aos meus **colegas da pós graduação** que estiveram sempre prontos a me ajudar.

A **Associação Brasileira de Síndrome de Williams** que autorizou a participação dos pacientes neste estudo.

Aos **voluntários que compuseram o grupo controle** - Obrigada pelo tempo despendido e consideração.

Aos **pacientes com Síndrome de Williams e suas famílias** que foram peças chave para que esse trabalho se concretizasse. A eles, minha eterna gratidão!

Ao **Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FM USP** e seus colaboradores. Agradeço a atenção e prontidão de sempre.

O presente estudo foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001**

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação 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.

## RESUMO

Nascimento JA. Estudo da função auditiva periférica e central em adultos com síndrome de Williams [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2022.

**Introdução:** A síndrome de Williams (SW) é uma desordem genética, causada devido a uma microdeleção no cromossomo 7, afetando aproximadamente 28 genes. Estudos evidenciaram a presença de perdas auditivas condutivas que parecem estar relacionadas à ausência do gene elastina, fragilidade coclear e sinais subclínicos de alterações no sistema auditivo desta população, além da presença de perdas auditivas neurossensoriais que podem variar de grau leve a profundo. No entanto, poucos estudos avaliaram o sistema auditivo central em adultos com SW. **Objetivo:** Caracterizar o sistema auditivo periférico e central de adultos com SW. **Método:** Estudo observacional transversal com 30 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 37 anos, sendo 15 com SW (grupo estudo) e 15 sem a síndrome e sem queixas auditivas (grupo controle), pareados por sexo e faixa etária. Os sujeitos foram submetidos à audiometria tonal e vocal, imitanciometria, emissões otoacústicas por estímulo transiente (EOAT), potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) e potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL). **Resultados:** Observou-se perda auditiva neurossensorial precoce em 53,33% da amostra estudada, a maioria de grau leve, ocorrendo a partir de 3 kHz, associada à hiperacusia. As EOAT estiveram ausentes em 53,3% dos sujeitos avaliados e, dentre aqueles que obtiveram presença das EOAT, foi observado amplitude das respostas e relação sinal/ruído significativamente menor comparado ao grupo controle. Quanto aos PEATE, foi observado aumento das latências absolutas das ondas I e III. A análise dos PEALL demonstrou aumento da amplitude P1-N1, P2-N2 e diminuição da amplitude N2-P3, além de atraso na latência de todos os componentes, em comparação ao grupo controle. **Conclusão:** Indivíduos adultos com SW apresentaram perda auditiva neurossensorial precoce nas frequências altas e fragilidade coclear evidenciada por sinais subclínicos de alterações auditivas. Apresentaram alterações retrococleares na porção distal ao nervo auditivo e núcleos cocleares, além de



déficits no processamento da informação auditiva, maior resposta neuronal na identificação das características do estímulo e dificuldades atencionais ao executar a tarefa auditiva.

**Descritores:** Síndrome de Williams. Adulto. Perda auditiva. Audição. Potenciais evocados auditivos. Genética.

## ABSTRACT

Nascimento JA. Study of peripheral and central auditory function in adults with Williams syndrome [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

**Introduction:** Williams syndrome (WS) is a genetic disorder caused by a microdeletion in chromosome 7, affecting approximately 28 genes. Studies have demonstrated conductive hearing losses in this population, seemingly related to absent elastin gene, cochlear fragility, and subclinical signs of changes in the auditory system, as well as Sensorineural hearing losses ranging from mild to profound. However, few studies have assessed the central auditory system in adults with WS. **Objective:** To characterize the peripheral and central auditory system of adults with WS. **Method:** Cross-sectional observational study in 30 individuals of both sexes, aged 18 to 37 years – 15 with WS (study group) and 15 with neither WS nor hearing complaints (control group), matched for sex and age. Subjects were submitted to tone and speech audiometry, acoustic immittance, transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE), brainstem auditory evoked potentials (BAEP), and long-latency auditory evoked potentials (LLAEP). **Results:** Early sensorineural hearing loss was found in 53.33% of the study sample; they were mostly mild, occurring from 3 kHz, and were associated with hyperacusis. TEOAE were absent in 53.3% of assessed subjects; among those in whom TEOAE were present, the response amplitude and signal-to-noise ratio were significantly smaller than in the control group. As for BAEP, greater absolute latencies were found in waves I and III. LLAEP analysis revealed greater P1-N1 and P2-N2 amplitudes, smaller N2-P3 amplitude, and delayed latency in all components, in comparison with the control group. **Conclusion:** Adults with WS had early sensorineural hearing loss at high frequencies and cochlear fragility, demonstrated with subclinical signs of hearing changes. They also had retrocochlear changes in the distal portion of the auditory nerve and cochlear nuclei, auditory information processing deficits, greater neuronal response when

identifying stimulus characteristics, and attentional difficulties when carrying out hearing tasks.

**Keywords:** Williams syndrome. Adult. Hearing loss. Hearing. Evoked potentials auditory. Genetics.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Fluxograma da seleção de pacientes do GE.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1-** Análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na ATL para cada frequência, por orelha, nos grupos estudo e controle

**Tabela 2-** Comparação dos limiares auditivos obtidos na ATL de acordo com os fatores grupo e orelha, para cada frequência avaliada

**Tabela 3-** Comparação dos limiares auditivos obtidos na ATL entre os grupos, para cada frequência avaliada

**Tabela 4-** Análise descritiva da relação S/R das EOAT para cada frequência, por orelha, nos grupos estudo e controle

**Tabela 5-** Comparação da relação S/R das EOAT de acordo com os fatores grupo e orelha, para cada frequência avaliada

**Tabela 6-** Comparação da relação S/R das EOAT entre os grupos, para cada frequência avaliada

**Tabela 7-** Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) e p-valor da associação entre a variável 'Resposta do PEATE' e as orelhas direita e esquerda

**Tabela 8-** Análise descritiva e inferencial dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V do PEATE

**Tabela 9-** Análise descritiva e inferencial dos valores de latência dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE

**Tabela 10-** Comparação das latências absolutas das ondas I e III do PEATE entre as orelhas direita e esquerda, para cada grupo

**Tabela 11-** Comparação das latências absolutas das ondas I e III do PEATE entre os grupos estudo e controle, para cada orelha

**Tabela 12-** Análise qualitativa do PEALL (normal ou alterado) e p-valor das associações entre a variável 'Resposta do PEALL' e os grupos

**Tabela 13-** Análise descritiva das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL

**Tabela 14-** Análise descritiva das amplitudes P1-N1, P2-N2, N2-P3 dos PEALL

**Tabela 15-** Comparação das latências e amplitudes dos componentes dos PEALL

**Tabela 16-** Comparação das latências e amplitudes dos componentes dos PEALL entre os grupos

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATL – Audiometria Tonal Limiar  
EAS – Estenose aórtica supra-avalvar  
EEG - Eletroencefalograma  
ELN - Elastina  
EOA – Emissões otoacústicas  
EOAT – Emissões otoacústicas transientes  
FISH – *Fluorescence in situ hybridization test*  
GE – Grupo estudo  
GC – Grupo controle  
IES- International Electrode System  
IHS – Intelligent Hearing System  
IPRF – Índice percentual de reconhecimento de fala  
LDL – *Loudness discomfort level*  
LRF – Limiar de reconhecimento de fala  
MMN – Mismatch Negativity  
MS - milissegundos  
MOC – Olivococlear medial  
SVCF – Síndrome velocardiofacial  
PEA – Potenciais evocados auditivos  
PEALL – Potenciais Evocados auditivos de longa latência  
PEATE – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico  
QI – Quociente de Inteligência  
SNAC – Sistema Nervoso auditivo central

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\mu\text{V}$  - micro Volt

dB - Decibel

dB NA - decibel nível de audição

dBnNA - decibel nível de audição normalizado

dB NPS - decibel nível de pressão sonora

Hz- Hertz

kHz - kilo Hertz

kOhms - kilo Ohms

ms - Milissegundos

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1** - Padrão de normalidade dos valores de latências absolutas e interpicas para adultos de acordo com o “Evoked Potential User Manual”

**Quadro 2** - Valores de normalidade para as latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300, de acordo com McPherson (1996)

**Quadro 3**- Perfil de respostas ao questionário de hiperacusia

**Quadro 4**- Tipos de sons e principais reações aos sons



## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1** - Média dos Limiares audiométricos em sujeitos com SW.

**Gráfico 2**- Média dos limiares auditivos da ATL em ambos os grupos, para cada frequência

**Gráfico 3**- Correlação entre a idade cronológica e a média dos limiares auditivos

**Gráfico 4**- Média da relação S/R das EOAT em ambos os grupos, para cada frequência

**Gráfico 5**- Boxplot das latências absolutas das ondas I, III e V do PEATE por grupo e orelha

**Gráfico 6**- Boxplot das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE por grupo e orelha

**Gráfico 7**- Média dos valores de latência dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL em ambos os grupos

**Gráfico 8**- Média dos valores de amplitude P1-N1, P2-N2, N2-P3 dos PEALL em ambos os grupos

## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### LISTA DE SÍMBOLOS

### LISTA DE GRÁFICOS

### LISTA DE QUADROS

1. Introdução.....	19
2. Objetivos.....	24
3. Revisão de Literatura.....	25
3.1 Audiometria Tonal.....	25
3.2 Emissões Otoacústicas.....	28
3.3 Hiperacusia.....	30
3.4 Potenciais Evocados auditivos de Tronco encefálico.....	32
3.5 Potenciais evocados auditivos de longa latência.....	33
4. Método.....	37
5. Material.....	39
5.1 Procedimentos.....	40
5.2 Análise dos dados.....	45
6. Resultados.....	47
7. Discussão.....	69
8. Conclusão.....	80
9. Referências.....	81
10. Anexos.....	87

## 1. Introdução

A síndrome de Williams (SW) é uma desordem genética, multissistêmica e neurodesenvolvimental que ocorre entre 1:7.500 e 1:20.000 nascidos vivos (Morris et al., 1988, Stromme et al., 2002). É causada devido a uma microdeleção na região cromossômica 7q11.23, que afeta aproximadamente 28 genes. É igualmente prevalente entre homens e mulheres e pode ocorrer em todas as populações ao redor do mundo (Jackowskia et al., 2009; Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011).

O fenótipo apresenta-se variável, portanto, somente as características clínicas não são suficientes para confirmar o diagnóstico, sendo necessária a realização de testes genéticos objetivos, sendo os mais comuns o *Fluorescence in situ hybridization test* (FISH) e o *Multiplex Ligation-dependent Probe amplification* (MLPA), os quais identificam a presença da microdeleção na região cromossômica afetada (Borg et al., 1995; Mervis et al., 1999; Schouten et al., 2002).

De acordo com o *Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM, dentre as características presentes nesta síndrome, destacam-se a face dismórfica, caracterizada por terço médio facial plano, narinas antevertidas, ponte nasal baixa, lábios grossos, filtro labial longo, padrão estrelado da íris, estrabismo, plenitude periorbital e pregas epicânticas.

Problemas cardíacos, como a estenose aórtica supravalvar (EAS), alterações no metabolismo do cálcio, caracterizado por hipercalcemia infantil, bem como anormalidades do tecido conjuntivo, também compõem este quadro (Morris et al., 1988).

Quanto ao aspecto cognitivo, indivíduos com SW são caracterizados por picos e vales, pois ao mesmo tempo em que apresentam prejuízos marcantes na cognição, função visuo-espacial, habilidades aritméticas e raciocínio, apresentam também facilidades na interação social, reconhecimento de faces, linguagem expressiva e música (Levitin et al., 2004).

Achados da literatura indicam uma gama de prejuízos auditivos que podem estar presentes na SW, sendo que esta síndrome, comparada a outras síndromes, como a Síndrome Velocardiofacial (SVCF) e às alterações idiopáticas do

desenvolvimento, é a que apresenta maior prevalência de perdas auditivas neurossensoriais, principalmente de caráter progressivo (Zarchi et al., 2011).

Além disso, o aumento da prevalência de otite média em crianças com SW e a persistência de problemas de orelha média na idade adulta sugerem uma contribuição condutiva marcante para perda auditiva na SW (Marler et al., 2011).

A elastina é o elemento mais abundante nas fibras elásticas. No que se refere às estruturas da orelha média, a elastina contribui para desenvolvimento normal e função da membrana timpânica, tuba auditiva e ligamentos que dão suporte à cadeia ossicular (Kielty, 2006). As alterações condutivas presentes em sujeitos com SW podem ocorrer como resultado da deficiência do gene elastina, uma vez que sua ausência causa aumento da rigidez da membrana timpânica e do tendão do músculo estapédio, ocasionando pobre transmissão dos sons, bem como anormalidades estruturais da tuba auditiva, que podem resultar em prejuízos na manutenção da pressão dentro da orelha e prejudicar a transmissão sonora (Paglialonga et al., 2014).

A perda do gene *LIMK1*, além do gene da elastina (*ELN*), também pode influenciar nas alterações auditivas, pois ele codifica a enzima quinase que regula a reorganização da actina, a qual tem um papel importante no controle da motilidade das células ciliadas externas, podendo influenciar no funcionamento do mecanismo da cóclea ativa e, portanto, trazer prejuízos auditivos para os indivíduos com SW (Matsumoto et al., 2011; Canales et al., 2015).

A ausência do gene *GTF2IRD1* também foi descrita como possível causa de alterações auditivas na SW. De acordo com Canales et al. (2015), existe alta expressão desse gene no gânglio espiral, o qual é composto principalmente de corpos de células de neurônios bipolares eferentes. Os neurônios do gânglio espiral são os primeiros do sistema auditivo a despolarizar e suprir todo o *input* auditivo para o cérebro. Seus dendritos fazem contato sináptico com a base das células ciliadas e seus axônios juntos formam a porção auditiva do nervo auditivo. Para os autores, uma alteração nesse mecanismo pode levar a hiperacusia presente na SW.

As Emissões Otoacústicas (EOA) são sons registrados no conduto auditivo externo, gerados pela atividade fisiológica dentro da cóclea (Kemp, 1972), mais especificamente pela atividade das células ciliadas externas do órgão de Corti

(Brownell, 1990), estruturas que, na maioria das doenças cocleares são as primeiras a sofrer alterações (Sousa et al., 2016).

Estudos sobre o assunto vêm mostrando diminuição da amplitude ou ausência das EOA nesta população (Marler et al., 2005; Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011; Barozzi et al., 2012).

Somada a estas alterações auditivas, outra característica da SW diz respeito à presença de hiperacusia, que pode ser definida como uma sensação anormal a sons. Indivíduos com hiperacusia referem sentir desconforto e/ou dor quando expostos a sons de baixa e média intensidade e fonofobia, que pode ser definida como aversão exagerada a sons não familiares (Nigam e Samuel, 1994). Existem diversas hipóteses relacionadas às causas da hiperacusia na SW. Por exemplo, Klein et al. (1990) sugeriram que a hiperacusia poderia estar relacionada a uma distorção na codificação neural da entrada auditiva que poderia causar um crescimento anormal da intensidade (*loudness*), ou ainda a uma falha do sistema nervoso central para se habituar a esta resposta (Klein et al., 1990; Nigan e Samuel, 1994). Outras hipóteses vêm sendo propostas ao longo do tempo para a hiperacusia e a fonofobia, presentes em grande parte dos indivíduos com SW, mas os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão totalmente esclarecidos (Gothelf et al., 2006; Baguley, 2003; Matsumoto et al., 2011).

No que tange às vias auditivas centrais, existem poucos estudos na literatura que utilizaram testes eletrofisiológicos para avaliar a audição nessa população (Gothelf et al., 2006; Barozzi, et al., 2012; Zarchi, et al., 2011; Jacobs et al., 2018). Os potenciais evocados auditivos (PEA) são um dos métodos mais utilizados na prática clínica para avaliação da audição. Por meio dos PEA pode-se avaliar a atividade neuroelétrica da via auditiva, desde o nível do tronco encefálico (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE) até o córtex cerebral (Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência - PEALL), frente a um estímulo acústico (Picton et al., 1974).

O PEATE é um potencial de curta latência, no qual ocorre a formação de sete ondas nos primeiros 10 milissegundos (ms) a partir do início da estimulação sonora. Essas ondas são geradas por ativação sequencial de estruturas da via auditiva e captadas por eletrodos localizados sobre a pele na região do couro cabeludo e mastóides (Jewett et al., 1970). Trata-se de um teste não invasivo que

permite a análise neurofisiológica da via auditiva, desde a orelha interna até o tronco encefálico alto. A análise das suas ondas auxilia na caracterização do tipo de perda auditiva e/ou na localização da lesão (Anias et al., 2004).

Os PEALL refletem a atividade neuroelétrica da via auditiva nas regiões do tálamo e córtex auditivo, estruturas que envolvem as funções de discriminação, integração e atenção, fornecendo informações sobre o funcionamento do Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC). Os primeiros componentes do PEALL que indicam a chegada da informação acústica ao córtex auditivo e o início do processamento auditivo cortical são o P1, N1, P2 e N2. Embora os geradores desses componentes não estejam bem definidos, a literatura mostra que, para a geração do P1, estão envolvidas as projeções talâmicas e o córtex auditivo primário, do N1, o córtex auditivo supratemporal, do P2, o córtex auditivo frontolateral supratemporal e do N2, o córtex auditivo supratemporal. Subdividem-se em potenciais exógenos (P1, N1, P2), fortemente influenciados pelas características físicas do estímulo, como intensidade e frequência, e potenciais endógenos (N2 e P300), influenciados predominantemente por eventos internos relacionados às habilidades cognitivas (McPherson, 1996; Sousa et al., 2016).

O P300, também denominado de potencial cognitivo, reflete a atividade cortical envolvida nas habilidades de discriminação, atenção e integração do cérebro. Trata-se de um potencial gerado voluntariamente de forma ativa, durante o desempenho de uma tarefa específica. É caracterizado por um grande potencial com latência em aproximadamente 300 ms. Permite-nos observar o que ocorre no córtex cerebral relacionado com a cognição, a memória e a atenção auditiva necessárias ao processamento auditivo central (Momensohn-Santos et al., 2011; Sousa et al., 2016).

Com base nos achados decorrentes das avaliações auditivas periféricas, já apresentados por outros estudos, e da presença da hiperacusia, ainda de origem desconhecida, apresentada por esses sujeitos, hipotetizamos haver também comprometimento das vias auditivas centrais nesta população.

Desta forma, o presente estudo justifica-se pelo fato de que, embora estudos internacionais tenham caracterizado o sistema auditivo periférico de indivíduos adultos com SW, ainda são escassos os estudos, nacionais e internacionais, que evidenciem as características do sistema auditivo central nesta população.

Sendo assim, novas evidências a respeito do funcionamento da via auditiva periférica e central de indivíduos com SW podem diminuir as lacunas existentes sobre a fisiopatologia das alterações auditivas presentes nesta síndrome, contribuindo para a melhora da qualidade de vida destes indivíduos.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo geral**

Caracterizar o sistema auditivo periférico e central de adultos com SW.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Analisar os achados da Audiometria Tonal, Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente, Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência em indivíduos com SW e comparar seus resultados com os de indivíduos sem a síndrome;
- Caracterizar os achados referentes à hiperacusia nos indivíduos com SW.



### **3. Revisão de literatura**

Para fins didáticos, este capítulo foi dividido levando em consideração os achados da literatura correspondentes à audiometria tonal, pesquisa das EOA, hiperacusia na SW, bem como estudos com PEATE e PEALL em indivíduos com SW.

#### **3.1. Audiometria tonal**

A avaliação da acuidade auditiva mensurada por meio da audiometria tonal tem sido amplamente descrita nos estudos que avaliaram a audição desta população.

Cherniske et al. (2004) realizaram uma série de avaliações médicas e cognitivas em sujeitos adultos, acima de 30 anos, com SW. Realizaram avaliação audiológica convencional em 16 sujeitos e encontraram audição normal em apenas 25% da amostra estudada. Os demais sujeitos apresentaram perda de audição neurossensorial predominantemente nas frequências altas.

Da mesma forma, Marler et al. (2005) encontraram perdas auditivas neurossensoriais em 75% dos indivíduos com SW e evidenciaram que as taxas de perda auditiva de grau leve em crianças com SW em idade escolar ficaram entre 70% e 77%, valores acima do esperado para essa faixa etária. Buscaram também evidenciar o papel da elastina para a manutenção da sensibilidade auditiva, comparando indivíduos com SW e indivíduos com estenose aórtica supravalvular (EAS) familiar não síndrômica, duas condições nas quais há a deleção do gene elastina e que são caracterizadas por doença vascular segmentar e obstrutiva que afeta as grandes artérias, incluindo a aorta ascendente, as artérias pulmonar, carótida e cerebral. Os autores encontraram presença de perda auditiva nas frequências altas e prejuízo na função coclear de ambos os grupos, além de queixas de hiperacusia em um dos sujeitos com EAS, sugerindo que a falta da elastina poderia ter relação com esta alteração em ambos os grupos estudados.

Os autores explicaram que a reduzida deposição de elastina poderia levar à disfunção coclear por meio de mecanismos diferentes: (1) redução da perfusão da cóclea causada por estenoses vasculares, resultando em hipóxia e morte celular, (2) aumento na rigidez da membrana basilar, que possui elastina na sua estrutura, (3) desregulação da proliferação das células cocleares e / ou (4) mudanças na

função da transdução de sinal das células ciliadas. Embora o mecanismo que cause a perda auditiva na SW não seja ainda compreendido, uma alteração em qualquer um desses fatores (ou combinação de fatores) poderia causar disfunção coclear (Marler et al., 2005).

Em outro estudo, Marler et al. (2010) avaliaram a audição de adultos e crianças com SW e verificaram a presença de nível mínimo de resposta significativamente maior nas frequências de 4 e 8 kHz em adultos, pontuando que perdas auditivas são comumente progressivas em indivíduos com SW. Os autores encontraram presença de perda auditiva em 59% das crianças e em 84% dos adultos, destacando ainda a presença de perda auditiva unilateral em ambos os grupos, sendo em 29% dos adultos e em 45% das crianças. Ainda neste estudo, os autores ressaltaram que, incluindo-se os indivíduos com disfunção de orelha média, a porcentagem de perdas auditivas alcançou 63% das crianças em idade escolar e 92% dos adultos.

Paglialonga et al. (2011), com o objetivo de investigar a funcionalidade dos mecanismos da cóclea ativa em indivíduos com SW com limiares auditivos dentro da normalidade, compararam seus limiares auditivos com um grupo controle com desenvolvimento típico e verificaram um aumento significativo dos limiares auditivos nas frequências altas (4 e 8 kHz).

Zarchi et al. (2011) compararam os achados audiométricos entre a Síndrome Velocardiofacial (SVCF) e a SW. Realizaram a avaliação auditiva em 62 indivíduos com SVCF, 34 do sexo masculino e 28 do sexo feminino, média de idade de 18,7 anos e em 44 indivíduos com SW, 17 do sexo masculino e 27 do sexo feminino, com média de idade de 16,1 anos. Embora tenham encontrado maiores taxas de perdas auditivas na SVCF, a severidade das perdas auditivas mostrou-se maior na SW no que se refere ao grau e tipo, uma vez que foram encontradas perdas auditivas que variaram de grau moderado a profundo e maiores taxas de perdas auditivas de origem neurossensorial em indivíduos com SW. Os autores explicaram que os prejuízos auditivos encontrados em sujeitos com SW podem ser devido à falta de alguns genes importantes para que esse processo ocorra, como o *LIMK1* e a Elastina (*ELN*). O gene *LIMK1* é altamente expresso na região coclear durante o desenvolvimento embrionário em indivíduos típicos. Já a ausência da *ELN* pode contribuir para os prejuízos auditivos em sujeitos com SW

por meio de uma disfunção da elasticidade da membrana basilar ou de um prejuízo vascular, o que impediria a oxigenação da cóclea, causando danos neurossensoriais.

Barozzi et al. (2012) tiveram como objetivo investigar a função auditiva em uma amostra de 69 indivíduos composta por crianças e adultos com SW, sendo 35 do sexo masculino e 34 do sexo feminino. Os autores dividiram os participantes em dois grupos. O grupo 1 foi avaliado utilizando a audiometria com reforço visual e o grupo 2 foi avaliado utilizando a audiometria convencional. Os autores identificaram presença de perdas auditivas em 12,5% dos sujeitos avaliados com audiometria com reforço visual e 22,6% no grupo avaliado com audiometria convencional, sendo 13,2% de perdas auditivas neurossensoriais e 9,4% de perdas auditivas condutivas.

Em outro estudo, Barozzi et al. (2013) realizaram uma análise longitudinal da audição de crianças com SW, por meio da mensuração dos limiares auditivos em três momentos (T0; T5 e T10). Avaliaram 24 sujeitos com SW, sendo 14 do sexo masculino e dez do sexo feminino, com média de idade 8,65 anos na primeira avaliação (T0). Os mesmos sujeitos compareceram cinco anos após (T5). Na avaliação de dez anos após (T10), somente dez sujeitos compareceram. Foram analisadas as médias das frequências de 0,5, 1 e 2 kHz e de 4, 6 e 8 kHz para classificação das perdas auditivas. Em T0, três indivíduos apresentaram perda auditiva de grau leve, sendo em dois indivíduos neurossensorial bilateral e em um indivíduo condutiva unilateral. Já para as altas frequências, verificaram prejuízos em seis indivíduos. Em T5, não houve diferenças significativas para as médias nas frequências de 0,5 a 2 kHz. Entretanto, houve um aumento significativo de alterações auditivas nas frequências altas, de seis para 12 indivíduos. No T10, observou-se perda auditiva neurossensorial em três dos dez sujeitos avaliados, sendo de grau leve em dois e moderada em um. Verificou-se, ainda, que em 20% dos sujeitos houve uma deterioração de 15 dB nos limiares tonais após dez anos da primeira avaliação, levando os autores a concluir que, nesses pacientes, a perda auditiva pode ser considerada progressiva.

Fraga et al. (2019) realizaram a audiometria tonal em 14 pacientes com SW, com idades entre quatro e 18 anos, sendo nove do sexo masculino e cinco do sexo feminino. Os autores encontraram presença de perda auditiva

neurossensorial em 42,9%, perda auditiva condutiva em 14,3% e perda auditiva mista em 14,3% dos casos.

Silva et al. (2022) avaliaram 22 sujeitos com SW, com idades entre sete e 17 anos, sendo 15 do sexo masculino e sete do sexo feminino e encontraram perda auditiva em metade da população estudada, com predominância das frequências altas, a partir de 3kHz, e de grau leve, o que, de acordo com as autoras, sugere disfunção das células ciliadas, principalmente nas regiões basais da cóclea. As autoras reiteraram ainda a importância de diagnosticar as perdas leves devido aos prejuízos que as mesmas causam no desenvolvimento de fala e linguagem.

### **3.2. Emissões Otoacústicas**

A grande maioria dos estudos selecionados para esta revisão de literatura incluíram a pesquisa das EOA.

Johnson et al. (2001) realizaram pesquisa das Emissões Otoacústicas por estímulo transiente (EOAT) em nove sujeitos com SW, com idades entre nove e 25 anos. Os resultados mostraram ausência das EOAT em sete sujeitos, sendo que destes, quatro apresentaram limiares audiométricos dentro dos padrões de normalidade. Para os autores, o fato de as EOAT estarem ausentes em sujeitos com limiares auditivos dentro da normalidade pode estar relacionado à falta de modulação do sistema eferente olivococlear medial, o que geraria um traçado irregular e irreprodutível, que seria interpretado como ausência de EOAT.

Marler et al. (2005) realizaram um estudo com o objetivo de comparar a sensibilidade auditiva entre sujeitos com SW e sujeitos com EAS não síndrômica. Participaram deste estudo 25 sujeitos com SW, com idades entre seis e 48 anos e dois irmãos biológicos portadores de EAS não síndrômica, com idades de cinco e três anos. Foi realizada a pesquisa das Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD) em ambos os grupos. Os resultados indicaram EOAPD com baixas amplitudes em 19 dos 25 sujeitos com SW e em um dos irmãos com EAS, indicando prejuízos cocleares em ambos os grupos.

Marler et al. (2010), com o objetivo de caracterizar o funcionamento auditivo de indivíduos com SW, realizaram a pesquisa das EOAPD e encontraram resultados condizentes com indícios de alterações cocleares subclínicas,

caracterizadas por rebaixamento nas amplitudes das EOAPD, mesmo naqueles sujeitos com limiares auditivos dentro da normalidade.

Barozzi et al. (2012) realizaram a pesquisa das EOAT em 44 indivíduos com SW, sendo 26 do sexo masculino e 18 do sexo feminino. Todos os sujeitos apresentaram função de orelha média dentro da normalidade. Os autores encontraram ausência de EOAT em metade da população estudada. Para os autores, a ausência das EOAT em uma amostra consistente de sujeitos com limiares auditivos dentro da normalidade evidencia prejuízo das células ciliadas externas e seus achados concordaram com estudos prévios quanto a presença de patologias cocleares subclínicas em sujeitos com SW.

Paglialonga et al. (2011) investigaram os mecanismos da cóclea ativa em indivíduos com SW com limiares auditivos dentro da normalidade. Realizaram a medida das EOAT, encontrando diferenças significativas entre os grupos estudo e controle. Encontraram baixa amplitude das EOAT nos indivíduos com SW, destacando então as sutis disfunções cocleares nesta população, além da importância da pesquisa das EOA em sujeitos com SW, com o objetivo de diagnosticar alterações iniciais, mesmo antes de apresentarem perda auditiva leve ou moderada.

Paglialonga et al. (2014) estudaram a possibilidade de detectar alterações subclínicas em indivíduos com SW, sem qualquer queixa auditiva ou patologias de orelha média, utilizando as EOAPD. Os autores encontraram níveis das EOAPD mais baixos em todas as frequências avaliadas nos sujeitos com SW quando comparados ao grupo controle.

Silva et al. (2022), com o objetivo de analisar a funcionalidade das células ciliadas externas de sujeitos com SW, avaliaram, por meio das EOAT, 25 orelhas pertencentes ao grupo estudo e 34 orelhas pertencentes ao grupo controle de sujeitos que não apresentaram quaisquer comprometimentos na audiometria tonal. Encontraram relação sinal/ruído menor no grupo estudo em todas as frequências analisadas, além de maior porcentagem de ausência das EOA em sujeitos com SW. As autoras destacaram, ainda, a presença dessas alterações em adultos e crianças, o que indica que os comprometimentos auditivos nesta população têm início precoce.

### 3.3. Hiperacusia

Johnson et al. (2001) tiveram como objetivo definir a hiperacusia em parâmetros audiológicos para melhor elucidar as vias auditivas periféricas e centrais relacionadas a esta alteração. Avaliaram nove sujeitos com SW, com idades entre nove e 25 anos. Todos referiram hiperacusia persistente com variados graus de interferência em suas atividades de vida diária. Os autores atribuíram a presença de hiperacusia a uma possível perda da inibição das células ciliadas externas, causada pela falta de modulação do sistema eferente olivococlear medial.

Até 90% de indivíduos com a SW podem relatar hiperacusia. A hiperacusia tem vários mecanismos potenciais e que não são mutuamente exclusivos. Um dos mecanismos propostos para a SW é a disfunção da 5-hidroxitriptamina (5-HT) (serotonina). A alta prevalência de hiperacusia na SW e a hipótese do envolvimento da 5-HT na hiperacusia, que tende a ocorrer em outras condições em que a função da 5-HT está perturbada (como enxaqueca, depressão e transtorno do estresse pós-traumático), enfatiza a possibilidade de participação deste mecanismo na modulação do ganho auditivo e na determinação da significância do som (Mariage e Barnes, 1995)

Levitin et al. (2005) tiveram como objetivo determinar se pessoas com SW experienciam a hiperacusia mais frequentemente quando comparados a um grupo controle e a sujeitos com outras desordens do neurodesenvolvimento. Foram avaliados 118 sujeitos com SW, 30 sujeitos com autismo e 40 sujeitos com síndrome de Down. Os indivíduos com SW foram pareados por sexo e faixa etária a indivíduos com desenvolvimento típico. Os pais ou cuidadores foram solicitados a responder um questionário sobre o histórico da criança acerca de reações não usuais a sons, os tipos de sons que eliciam tais reações e outros comportamentos, como medo ou fascinação por determinados sons. Neste estudo os autores utilizaram quatro categorias nominais para se referir às reações anormais aos sons: verdadeira hiperacusia, que se referia a capacidade do indivíduo ouvir sons tão baixos que outras pessoas não são capazes de ouvir com facilidade; odinocausia, definido como o fenômeno no qual o indivíduo apresenta limiar de dor reduzido para sons intensos; alodinia auditiva, que se refere a substancial aversão ou medo de sons que normalmente não causariam tais reações;

fascinação auditiva, definida como relevante atração ou fascinação por certos tipos de sons. Os resultados deste estudo indicaram que apenas sujeitos com SW apresentaram a verdadeira hiperacusia (4%). No que se refere à odinacusia, os autores encontraram tal alteração em 79,8% dos sujeitos com SW, contra apenas 33% nos indivíduos com autismo e síndrome de Down. Com relação a alodinia auditiva, 90,6% dos pais ou cuidadores de sujeitos com SW relataram a presença dessa alteração em seus filhos, contra apenas 27% e 7% para autismo e síndrome de Down, respectivamente.

Gothelf et al. (2006) buscaram delinear as características clínicas da hiperacusia e fonofobia em sujeitos com SW, bem como investigar anormalidades neurológicas e audiológicas nesta população. Avaliaram, por meio de um questionário, 49 sujeitos. Destes, 83,7% apresentaram algum grau de hiperacusia/fonofobia. Realizaram avaliação audiológica em 21 sujeitos, sendo 16 do sexo feminino e cinco do sexo masculino, que apresentavam grau de hiperacusia variando de moderado a severo. Encontraram pico de hiperacusia em sujeitos com SW ocorrendo aos cinco anos de idade, com tendência a diminuir a partir de então. Com relação ao desconforto auditivo, sujeitos com SW apresentaram limiar de desconforto cerca de 20 dB menor comparados a sujeitos com desenvolvimento típico. Encontraram ainda uma taxa de 60% de perda auditiva de origem coclear em altas frequências, bem como diminuição da amplitude das EOAPD, principalmente em frequências altas. Os autores chamaram a atenção para a configuração do audiograma encontrado no estudo, a qual assemelha-se à configuração encontrada em casos de perda auditiva induzida por ruído. Reiteraram que os sujeitos do grupo estudo não foram expostos a níveis elevados de ruído e que vivem em ambiente típico, tal qual os sujeitos do grupo controle. Ressaltaram, ainda, que esse tipo de configuração é raro em crianças.

Ainda neste estudo, encontraram ausência de reflexos acústicos ipsilaterais. Para os autores, o fato dos indivíduos com SW apresentarem hiperacusia e respostas motoras exageradas aos estímulos acústicos desde muito cedo pode ser indicativo de que a ausência do reflexo acústico esteja relacionada com anormalidades de um dos genes da região de deleção. Sugerem, ainda, que os prejuízos cocleares em sujeitos com SW pode ser devido a demasiada

estimulação ruidosa proveniente da falta de apropriada proteção, geralmente fornecida pelo reflexo acústico. Concluíram que a hiperacusia pode resultar da combinação entre perda auditiva coclear e disfunção do nervo auditivo, o que, provavelmente, alteraria a percepção da *loudness* e o funcionamento do sistema auditivo eferente (Goethelf et al., 2006).

Matsumoto et al. (2011) levantaram a hipótese de que a expressão reduzida do gene *LIMK1* nas células ciliadas internas seria a principal causa da hiperacusia e da perda auditiva em sujeitos com SW. De acordo com o modelo proposto pelos autores, o comprimento dos estereocílios das células ciliadas externas e a distância entre a membrana tectória e os estereocílios das células ciliadas internas são determinantes para que os sinais elétricos sejam enviados ao cérebro para então serem decodificados. Segundo os autores, a deficiência da *LIMK1* poderia causar uma alteração nesta distância e na forma como os estereocílios das células ciliadas internas interagem com a membrana tectória, o que levaria ao aumento do fluxo de endolinfa e o ganho da amplificação coclear, causando a hiperacusia. Além disso, este deslocamento da membrana tectória aumentaria o risco de dano mecânico aos estereocílios das células ciliadas internas, o qual seria o responsável pela perda auditiva progressiva observada em indivíduos com SW.

Silva et al. (2021) com o objetivo de estudar a hipersensibilidade presente em sujeitos com SW, avaliaram 17 sujeitos, de ambos os sexos, com idades entre sete e 17 anos. Os sujeitos foram submetidos a avaliação audiológica convencional e ao *Loudness Discomfort Level* (LDL). Os resultados indicaram alta prevalência de hipersensibilidade auditiva, com maior índice de fonofobia. A hiperacusia foi encontrada em 35,3% dos indivíduos e pôde ser correlacionada com a ausência de reflexos acústicos ipsilaterais e a idade dos sujeitos, sendo mais frequente na infância.

### **3.4. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico**

São escassos na literatura estudos que utilizaram os potenciais evocados auditivos como método de avaliação em indivíduos com SW.

Goethelf et al. (2006), com o objetivo de identificar anormalidades audiológicas e neurológicas em sujeitos com SW com queixas de hiperacusia, realizaram o PEATE em uma amostra de 21 sujeitos, sendo 16 do sexo feminino e



cinco do sexo masculino, com média de idade de 15,8 anos. Encontraram latências da onda I prolongadas em sujeitos com SW e interpicos normais em ambos os grupos. Os autores levantaram a hipótese de uma dessincronização entre as fibras do nervo auditivo ou de uma interação não funcional entre o nervo e as células ciliadas internas, ao que também atribuíram a causa da ausência de reflexo acústico nos sujeitos com SW.

Barozzi et al. (2012), com o objetivo de investigar a função auditiva em indivíduos com SW, realizaram o PEATE em uma amostra de 14 sujeitos, sendo nove do sexo masculino e cinco do sexo feminino, com média de idade de 16,5 anos e encontraram latências absolutas e intervalos interpicos dentro dos limites de normalidade, concluindo, dessa forma, ausência de alterações de origem retrococlear na população estudada.

Silva et al. (2022) também realizaram os PEATE em uma amostra de 17 crianças com média de idade igual a 11,9 anos e não encontraram diferenças estatisticamente significantes com relação as latências e interpicos das ondas I, III e V, comparadas ao grupo controle, levando os autores a descartarem a presença de alterações retrococleares na população estudada.

### **3.5. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência**

Existem, na literatura, alguns estudos com ressonância magnética que já demonstraram que indivíduos com SW podem apresentar diferenças significativas com relação ao processamento da informação auditiva, quando comparados com indivíduos com desenvolvimento típico.

Jackowsky et al. (2009) realizaram uma revisão de literatura sobre exames de imagem estrutural e funcional em sujeitos com SW. Encontraram estudos que indicaram a presença de diferenças citoarquitetônicas na região do córtex auditivo primário, bem como outros que demonstraram aumento da espessura da substância cinzenta no córtex perissilviano direito e na região temporal inferior em sujeitos com SW. Os autores relacionaram tais achados com o perfil neurocognitivo de sujeitos com SW, uma vez que o córtex perissilviano direito abriga o giro temporal superior, região na qual está inserido o córtex auditivo

primário e regiões de associação, as quais são importantes para os *inputs* auditivos relacionados ao processamento da linguagem e da música. Relacionaram, também, as alterações estruturais do córtex auditivo primário com a presença de hiperacusia presente nos sujeitos com SW.

Levitin et al. (2001) levantaram a hipótese de que seriam encontradas diferenças significativas neuroanatômicas funcionais e do processamento auditivo de indivíduos com SW comparados a um grupo controle. Participaram deste estudo cinco indivíduos com SW, sendo dois do sexo masculino e três do sexo feminino, com média de idade de 28,8 anos, pareados individualmente com sujeitos sem a síndrome do mesmo sexo, idade, lateralidade e experiência musical. Os sujeitos foram submetidos a estímulos contendo ruído e música durante exame de ressonância magnética funcional. Os autores encontraram diferenças significativas entre os grupos estudo e controle no que se refere a ativação do cérebro como um todo. Indivíduos do grupo controle apresentaram consistentes padrões de ativação em áreas do lobo temporal, como giro temporal superior, giro temporal médio e sulco temporal superior, não havendo outras regiões cerebrais mostrando a mesma consistência de ativação. Sujeitos com SW tiveram considerável diminuição na ativação dessas regiões, somada a padrões mais variados de ativação na região do neocórtex e um nível muito maior do que aqueles apresentados pelo grupo controle na ativação do complexo amigdaloide paleocortical. Ao contrário do grupo controle, sujeitos com SW mostraram ativação consistente em áreas do cerebelo, amígdala e tronco encefálico. Tanto na comparação entre música e ruído, como na comparação entre música e descanso, sujeitos com SW mostraram níveis muito menores de ativação do lobo temporal do que aqueles encontrados no grupo controle, evidenciando diferenças significativas no que se refere ao processamento auditivo de música e ruído.

Foram encontrados, na literatura, poucos estudos que descrevem especificamente os PEALL em pacientes com SW.

Zarchi et al. (2015), com o objetivo de investigar alterações neurofisiológicas relacionadas ao fenótipo auditivo atípico de sujeitos com SW, levantaram a hipótese de que as amplitudes do complexo P1-N1-P2 e do *Mismatch Negativity* (MMN) seriam maiores nesta população, quando comparada a um grupo controle. Levantaram também a hipótese de que esta maior amplitude do complexo P1-N1-

P2 estaria associada com a hiperacusia. Foram avaliados 18 indivíduos com SW, seis homens e 12 mulheres, com média de idade de 19,1 anos, pareados por sexo e faixa etária a indivíduos com desenvolvimento típico. Todos deveriam apresentar limiares auditivos menores ou iguais a 35 dB NA. Os resultados mostraram complexo P1-N1-P2 e MMN com amplitudes maiores nos sujeitos com SW, quando comparados ao grupo controle. Os autores concluíram que o processamento auditivo central de pessoas com SW é hiperativo e que o aumento do complexo P1-N1-P2 e do MMN sugere processos alterados de codificação e discriminação auditiva nessa população. Os achados deste estudo também podem indicar maturação atrasada ou não usual do processamento auditivo central, o que pode afetar o desenvolvimento das funções cognitivas em sujeitos com SW, de acordo com os autores.

Jacobs et al. (2018) investigaram, por meio de uma série de dois estudos, se indivíduos adultos com SW apresentariam diferenças, quando comparados a um grupo controle, no processamento auditivo, desde a codificação sensorial precoce, complexo P1-N1-P2, o qual reflete o processamento cortical inicial das características físicas do estímulo, até a modulação atencional tardia P3a e P3b. Foram avaliados 19 indivíduos com SW, nove mulheres e 10 homens, com média de idade de 24 anos, pareados por sexo e faixa etária a indivíduos com desenvolvimento típico. Os sujeitos foram submetidos a avaliação por meio dos PEALL. No estudo 1, os autores utilizaram acordes de piano, com sutis diferenças entre eles, como estímulo frequente, raro e estímulo inesperado irrelevante. Já no estudo 2, foram utilizados outros estímulos com diferenças mais marcantes, utilizando o paradigma *oddball*. Os resultados indicaram que não houve diferença nos estágios iniciais, P1-N1, entre os dois grupos, contrastando com um aumento da amplitude do estágio P2 em sujeitos com SW. Com base nos resultados, os autores sugeriram que indivíduos com SW podem alocar recursos neurais adicionais para a classificação dos estímulos auditivos, pelo menos quando solicitados a prestarem atenção; no entanto, eles apresentaram mais dificuldade em manter atenção quando os estímulos apresentados foram semelhantes entre si, discordando da hipótese de hiper-responsividade sensorial auditiva, proposta no estudo anterior. Ao invés disso, os autores destacaram que indivíduos com

SW podem ter maior dificuldades em manter atenção aos estímulos auditivos quando comparados ao grupo controle.

Fraga et al. (2019) investigaram os PEALL em 14 sujeitos com SW, sendo nove sujeitos do sexo masculino e cinco do sexo feminino, com média de idade cronológica de 11,6 anos. Os autores compararam os resultados obtidos com o proposto pela literatura especializada e observaram latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 aumentadas, sugerindo imaturidade geral no que se refere ao processamento dos sons em indivíduos com SW.

Silva et al. (2020) realizaram estudo com o objetivo de avaliar a funcionalidade do sistema nervoso auditivo central em sujeitos com SW e relacionar os resultados dos PEALL com aspectos comportamentais e cognitivos desta população. Participaram deste estudo 17 sujeitos com SW, sendo sete do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com média de idade cronológica de 11,9 anos e idade mental de sete anos, pareados com outros 17 sujeitos com desenvolvimento típico. Os resultados deste estudo indicaram presença de respostas hipoativas do sistema nervoso auditivo central para processamento auditivo nesta síndrome, o que não foi relacionado aos aspectos cognitivos e comportamentais. Os autores encontraram aumento de latência e redução da amplitude para os componentes P1, N1, P2, N2 e P3 nos sujeitos com SW em comparação aos sujeitos do grupo controle, o que, de acordo com os autores, indica déficit no processamento de tons puros, tanto nos estágios iniciais do processamento da informação auditiva, quanto nos estágios que envolvem as respostas de atenção. Neste estudo não houve associação entre o Quociente de Inteligência (QI), desatenção e hiperatividade dos sujeitos com SW com as respostas obtidas nos PEALL, sugerindo que aspectos cognitivos e atencionais não influenciam no processamento neurofisiológico dos sons nesta população.

## **4. Métodos**

### **4.1 Desenho do estudo e aspectos éticos**

Trata-se de um estudo observacional transversal em indivíduos com SW atendidos pela Associação Brasileira de Síndrome de Williams (ABSW).

Este estudo foi realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com o parecer número 2.504.522 (Anexo A). O estudo só teve início após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos responsáveis e/ou sujeitos da pesquisa (Anexo B).

### **4.2 Casuística**

A amostra final foi composta por 30 indivíduos com idade cronológica entre 18 e 37 anos, de ambos os sexos que foram divididos em dois grupos: Grupo Estudo (GE) e Grupo Controle (GC) descritos a seguir:

#### **4.2.1 Grupo Estudo**

O GE foi composto por 15 indivíduos diagnosticados com SW. Os critérios de inclusão foram:

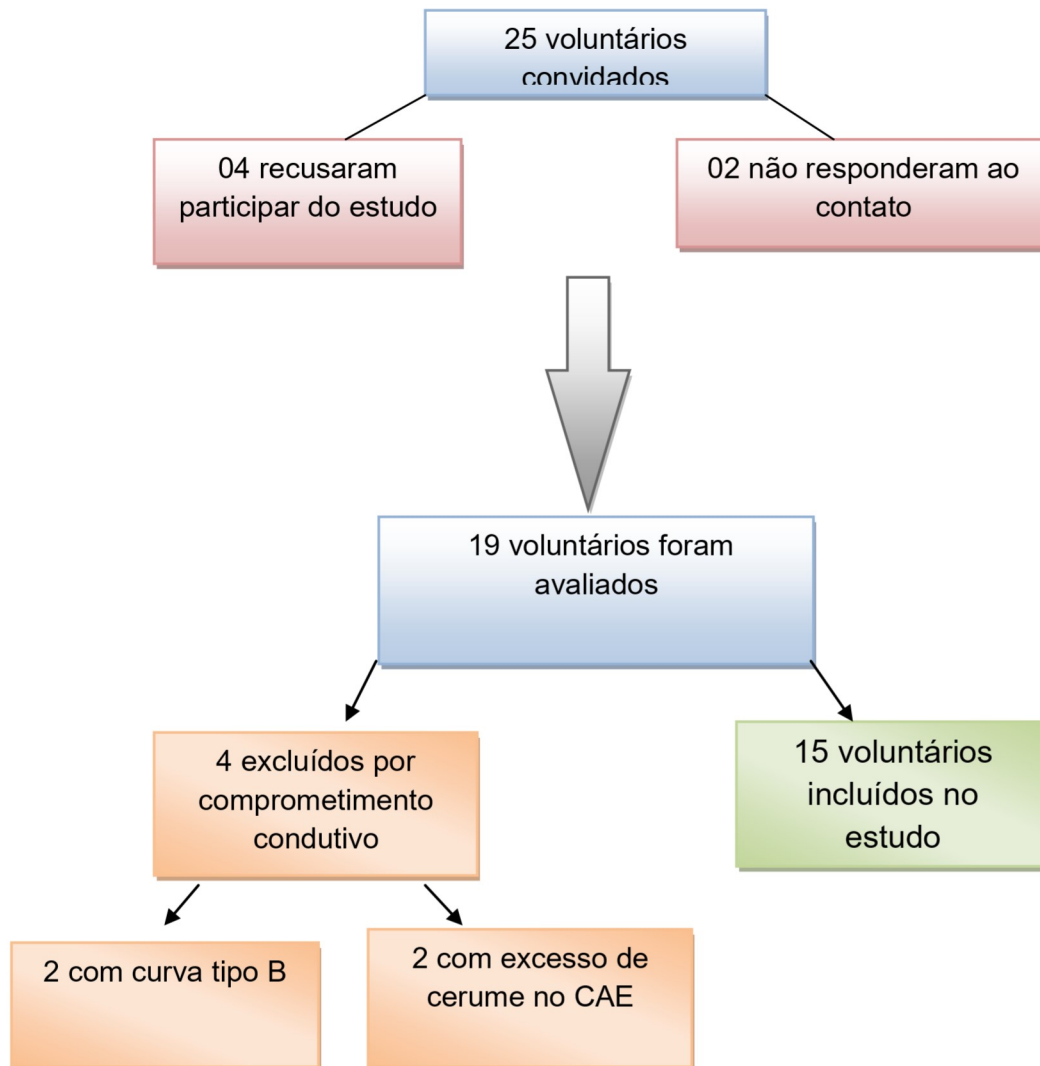
- Ter diagnóstico de SW, confirmado por teste genético;
- Ter idade entre 18 e 45 anos.

Foram elencados os seguintes critérios de exclusão: dificuldade na compreensão dos comandos para a realização dos testes; excesso de cerúmen no meato acústico externo; presença de curva timpanométrica do tipo B (Jerger, 1970), sendo esta última evidenciada pelas medidas de imitância acústica.

Sendo assim, 25 pacientes com SW foram convidados para participar do estudo, sendo que desses, dois não responderam ao convite e quatro se recusaram a fazer parte da pesquisa. Desta forma, 19 sujeitos foram avaliados, dentre os quais, quatro foram excluídos do estudo, sendo dois

devido a presença de curva timpanométrica do tipo B e dois devido a presença de excesso de cerume no conduto auditivo externo, totalizando 15 sujeitos que foram incluídos no estudo (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma da seleção de pacientes do GE



#### 4.2.2 Grupo Controle

O GC foi composto por 15 indivíduos com audição normal pareados por sexo e faixa etária aos indivíduos do GE.

Para seleção deste grupo foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Avaliação audiológica: presença de limiares auditivos dentro da normalidade (limiares inferiores ou iguais a 20 dB NA) (Beasley, 1938), avaliados pela audiometria tonal convencional nas frequências de 0,25 a 8 kHz; Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) com resultado igual ou até 10 dB NA acima da média dos limiares obtidos nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz da audiometria tonal (Santos e Russo, 1991); Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) com, no mínimo, 88% de acertos, na intensidade de 30 dB NA acima do LRF (Russo et al., 2005).

- Ausência de comprometimento de orelha média, descartado pelas medidas de imitância acústica, considerando a presença de curva timpanométrica tipo A e de reflexos acústicos nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz, ipsi e contralateralmente (Jerger, 1970).

Como critérios de exclusão, têm-se: indivíduos com diagnóstico de doenças neurológicas; exposição ocupacional ao ruído; presença de zumbido ou de outras queixas relacionadas à audição.

### 4.3 Material

Para a realização deste estudo, os seguintes materiais foram utilizados:

- Protocolo para coleta da história clínica do paciente;
- Otoscópio da marca *Heine*, para inspeção do meato acústico externo;
- Imitanciômetro marca *Madsen*, Otofex 100, para realização das Medidas de Imitância Acústica;
- Audiômetro marca *Grason-Stadler* modelo GSI 61 para realização da audiometria tonal;
- Cabina acústica de acordo com a norma ANSI S3.1-1991 de quantidade de ruído ambiental;
- Equipamento de dois canais *Smart EP USB Jr* marca *Intelligent Hearing Systems (IHS 5020)* (Miami-Flórida) para a realização das EOAT (com fone 10D), PEATE e PEALL (com fones de inserção ER-3A);
- Pasta abrasiva da marca NUPREP para a limpeza da pele;
- Pasta condutiva para Eletroencefalograma (EEG) da marca Tem

- 20<sup>TM</sup>;
- Fita microporosa para fixação dos eletrodos.

#### **4.4 Procedimentos**

Foi realizado contato telefônico com os responsáveis pelos pacientes e uma breve explicação sobre os procedimentos e convite para a participação no estudo. Após concordância para participação do estudo e assinatura do TCLE, foi agendada a avaliação.

##### **4.4.1 Avaliação comportamental e eletroacústica da audição**

Inicialmente foi realizada a anamnese (Anexo C) com o objetivo de coletar a história clínica do paciente. Em seguida, para verificar possíveis obstruções por presença de cerúmen, que fosse empecilho para a realização dos procedimentos audiológicos, foi realizada a inspeção do meato acústico externo.

Posteriormente, foram realizadas a timpanometria, a fim de identificar possíveis comprometimentos de orelha média e a pesquisa dos reflexos acústicos ipsi e contralaterais nas frequências de 0,5, 1, 2, e 4 kHz. Para a determinação dos limiares auditivos, foi realizada a audiometria tonal nas frequências de 250 a 8000 Hz, utilizando fone supraural (modelo TDH 39) e a logaudiometria que compreende o limiar de reconhecimento de fala (LRF) e o índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF). A pesquisa dos limiares por via óssea, utilizando o vibrador ósseo, foi realizada para as frequências de 0,5 a 4 kHz sempre que o limiar por via aérea encontrou-se acima ou igual a 25 dB. Para determinar o tipo de perda auditiva utilizou-se os critérios estabelecidos por Silman e Silverman (1997): perda auditiva condutiva (limiares de  $\leq VO$  15 dB, limiares de  $VA \geq 25$  dB, Gap aéreo-ósseo  $\geq 15$  dB), perda auditiva mista (limiares de  $VO > 15$  dB, limiares de  $VA > 25$  dB, Gap aéreo-ósseo  $\geq 15$  dB) e perda auditiva neurossensorial (limiares de  $VO > 15$  dB, limiares de  $VA > 25$  dB, Gap aéreo-ósseo  $\leq 10$  dB). Para determinar o grau da perda auditiva foi utilizada a média tritonal das frequências baixas e médias (0,5, 1 e 2 kHz) (Lloyd e Kaplan, 1978) e das frequências altas (3, 4 e 6 kHz), sendo considerado de 26 a 40 dB – grau



leve; de 41 a 55 dB – grau moderado; de 56 a 70 dB – grau moderadamente severo; de 71 a 90 dB – grau severo e igual ou acima de 91 dB – grau profundo. Para perdas auditivas em frequências isoladas, foram levadas em consideração cada frequência, separadamente. Os sujeitos foram considerados alterados quando, pelo menos, uma orelha apresentou alteração.

As EOAT foram obtidas utilizando-se 1024 estímulos clique, não linear, com intensidade de 80 dB NPS, janela de análise correspondente a 30 ms, duração de 75 microssegundos, taxa de apresentação de 19,30/s e com ganho de 4000. As frequências avaliadas foram 1, 1,5, 2, 3 e 4 kHz. Os indivíduos foram orientados a permanecerem sentados e imóveis durante a execução do exame.

Para determinar a presença das EOA foi preconizado estabilidade da sonda  $\geq 70\%$ , reprodutibilidade de resposta  $\geq 50\%$  e relação sinal ruído (S/R) maior do que 3 dB NPS para as frequências de 1 e 1,5 kHz e maior do que 6 dB NPS para as demais frequências. As EOA foram consideradas presentes quando houve resposta em pelo menos três bandas de frequência. Em caso de falha, a sonda era reposicionada e as medidas realizadas novamente, considerando-se a melhor resposta (Kemp, 2002)

#### **4.4.2 Avaliação Eletrofisiológica da Audição**

A avaliação eletrofisiológica da audição consistiu na aplicação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e dos Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL), os quais foram realizados em uma sala acusticamente tratada. Durante a execução desses procedimentos, o indivíduo permaneceu sentado confortavelmente em uma poltrona reclinável.

Foi realizada inicialmente a limpeza da pele com pasta abrasiva e, em seguida, a fixação dos eletrodos com pasta condutiva e fita microporosa.

Para realização dos PEA, o posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão *International Electrode System* IES 10-20 (Jasper, 1958), sendo que para o 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). Já para o PEALL, o eletrodo terra foi posicionado na frente (Fpz), o eletrodo ativo foi posicionado no vértex (Cz) e os eletrodos de referência foram posicionados em M1 e M2. Os valores de impedância dos eletrodos foram verificados, sendo aceitos para realização do procedimento valores até 3 kOhms. Para a realização destes procedimentos, os sujeitos foram orientados a permanecerem relaxados e sem se movimentarem.

Para a captação do PEATE foi utilizado o estímulo acústico clique com polaridade rarefeita a 80 dBnNA, apresentado monoauralmente por meio de fones de inserção, em uma velocidade de apresentação de 27,7 estímulos por segundo. Foram utilizados filtro passa alto de 100 Hz e passa baixo de 1500 Hz, e janela de gravação foi de 12 ms. Foram coletadas duas varreduras de 2048 estímulos cada, buscando a reprodutibilidade do traçado e, conseqüentemente, a presença de resposta.

Para a análise qualitativa (classificação em normal e alterado) foram consideradas as latências absolutas das ondas I, III e V e os interpicos I-III, III-V e I-V, sendo utilizados os seguintes critérios de normalidade descritos no Quadro 1.

**Quadro 1.** Padrão de normalidade dos valores de latências absolutas e interpicos (em milissegundos) para adultos de acordo com o “Evoked Potential User Manual”

	Latência da onda I	Latência da onda III	Latência da onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
<b>Média</b>	1,54	3,69	5,54	2,14	1,86	4,00
<b>Desvio Padrão</b>	0,22	0,20	0,38	0,23	0,14	0,20

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

Foram considerados dois desvios padrão para a latência absoluta e um desvio padrão para os interpicos, para classificação dos resultados em normal e alterado.

Os resultados alterados foram classificados de acordo com a possível localização da alteração: Tronco Encefálico Baixo- TEB (aumento de latência das ondas III e V, e/ou dos interpicos I-III e I-V), Tronco Encefálico Alto- TEA (aumento da latência da onda V e/ou dos interpicos I-V e III-V) e ambas (alterações do tipo TEB e TEA ocorrendo concomitantemente para o mesmo indivíduo) (Matas, 2003).

Para a captação dos PEALL foi utilizado o estímulo acústico *tone burst* na frequência de 1000 Hz (estímulo frequente) e 2000 Hz (estímulo raro), na intensidade de 75 dBnNA. Os estímulos acústicos foram apresentados em uma velocidade de apresentação de 1,1 estímulos por segundo, sendo utilizado um total de 300 estímulos. A janela de análise do traçado foi de 500 ms. Foram utilizados filtros passa-alto de 1 Hz e passa-baixo de 30 Hz e ganho de 150 K nos dois canais.

Foram apresentados um total de 300 estímulos. Dentre estes, 15% corresponderam ao estímulo raro, que foi apresentado aleatoriamente durante a estimulação (paradigma *oddball*). Os indivíduos foram orientados a prestar a atenção no estímulo raro e a contarem mentalmente o número de vezes que o estímulo raro ocorreu (Durrant e Ferraro, 2001; Musiek e Lee, 2001). Para a realização deste procedimento, os sujeitos foram orientados a permanecerem alertas, olhando para um ponto fixo. Antes de iniciar o teste, foi realizado um treino para a certificação de que os sujeitos entenderam o

mesmo.

Os componentes P1, N1, P2, N2 dos PEALL foram identificados no traçado correspondente ao estímulo frequente e analisados quanto à latência e amplitude (P1-N1, P2-N2). Já o componente P300 foi identificado no traçado correspondente ao estímulo raro e analisado quanto a sua latência e amplitude (N2-P3).

Foram considerados como critérios de normalidade para as latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300 os valores de referência propostos por McPherson (1996) em milissegundos (ms), conforme quadro abaixo:

**Quadro 2.** Valores de normalidade para as latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300 (em ms), de acordo com McPherson (1996)

Onda	P1	N1	P2	N2	P300	P300
Latência (ms)	54-73	83-135	137-194	188-231	225-265 (17 a 30 anos)	290-380 (30 a 50 anos)

Para os PEALL, as alterações foram classificadas em aumento de latência, ausência de resposta e/ou ambas (aumento de latência e ausência de resposta ocorrendo, concomitantemente, no mesmo indivíduo).

Os resultados obtidos nos PEATE e PEALL foram classificados em normal e alterado para cada indivíduo, levando em consideração a normalidade proposta pela literatura especializada. O indivíduo foi considerado alterado quando, pelo menos uma orelha, apresentou alteração.

Os procedimentos das avaliações audiológica, eletroacústica e eletrofisiológica foram realizados no mesmo dia para que intercorrências como afecções de orelha média não interferissem nos resultados dos exames.

#### 4.4.3 *Hyperacusis Screening Questionnaire*

Após os procedimentos audiológicos, eletroacústicos e eletrofisiológicos da audição, foi solicitado que as famílias respondessem ao *Hyperacusis Screening Questionnaire* (Gothelf et al., 2006). O instrumento,

validado para a língua inglesa e traduzido para o português, foi elaborado pelos autores com o objetivo de estudar as características clínicas da hiperacusia apresentada por sujeitos com SW (Anexo D). O questionário é composto por cinco questões. As famílias só foram requisitadas a completar o questionário, caso pelo menos, uma das duas primeiras questões fossem respondidas positivamente, sendo elas: “Atualmente seu filho fica assustado ou incomodado com certos sons?” e “Se seu filho não se incomoda, isso foi um problema no passado?”. As demais questões dizem respeito à idade na qual o problema foi mais evidente, a quanto a sensibilidade aos sons atrapalha as atividades de vida diária do sujeito e a resposta típica do sujeito ao referido som.

#### **4.5 Análise dos dados**

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

- Audiometria tonal limiar: foi realizada uma análise qualitativa quanto à presença ou ausência de perda auditiva, e análise quantitativa dos limiares auditivos obtidos em cada frequência;
- Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT): análise quantitativa das respostas para cada frequência;
- Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE): análise qualitativa (presença ou ausência de alteração) e quantitativa das latências absolutas das ondas I, III e V e das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V;
- Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL): análise qualitativa (presença ou ausência de alteração) e quantitativa dos valores de latência absoluta dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 (em milissegundos) e dos valores das amplitudes P1-N1, P2-N2 e N2-P3 (em microvolts).

Para cada um desses itens destacados, foi realizada uma análise estatística descritiva e inferencial, por meio do *software Minitab 19*. Para a análise inferencial, utilizou-se de testes estatísticos paramétricos quando a amostra seguia uma distribuição normal e testes não-paramétricos quando a

amostra não apresentou distribuição normal e as suposições dos testes paramétricos não foram satisfeitas.

Os resultados obtidos em cada avaliação foram comparados entre as orelhas e os grupos. Assim, o teste ANOVA *Two-way* ou o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para realizar as comparações múltiplas. A análise *post hoc* foi realizada por meio do teste paramétrico DMS (diferença mínima significativa) de Fisher ou dos testes não paramétricos Mann-Whitney para comparar os grupos, ou Wilcoxon para comparar as orelhas direita e esquerda.

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.

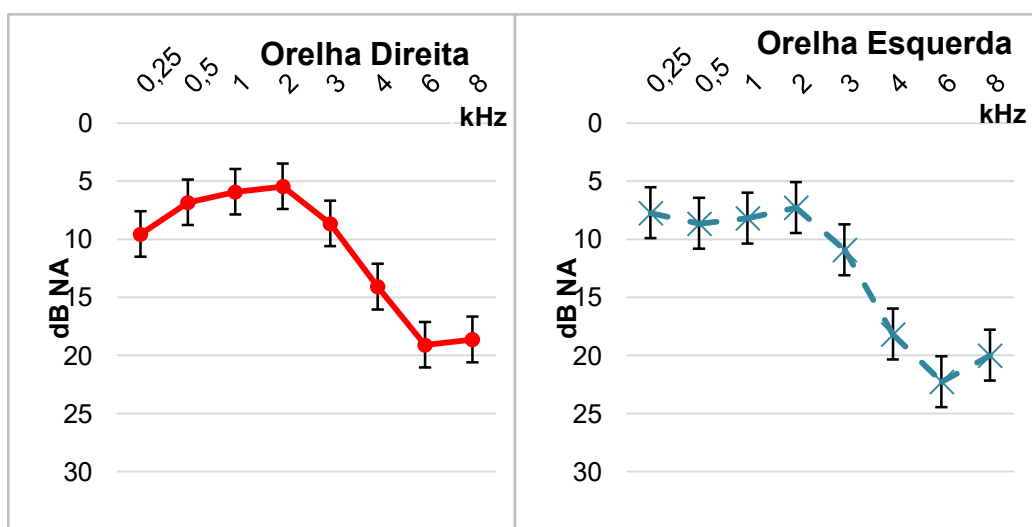
Além disso, foi realizada uma análise de correlação entre a idade cronológica e a média dos limiares auditivos no GE, por meio do coeficiente de correlação de Pearson.

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

## 6. Resultados

### 6.1. Audiometria Tonal Limiar

Dentre os 15 sujeitos com SW avaliados, observou-se presença de perda auditiva em oito indivíduos (53,33% da amostra). Em todos os casos, a perda auditiva foi neurossensorial, afetando as frequências a partir de 3 kHz, sendo esta unilateral em dois indivíduos (25% dos casos) e bilateral em seis indivíduos (75% dos casos com perda de audição). Observou-se presença de perda auditiva leve bilateralmente em três indivíduos e um outro indivíduo apresentou perda auditiva de grau leve na orelha direita e moderado na orelha esquerda. Os demais sujeitos apresentaram perda auditiva em frequências específicas, sendo que dois sujeitos apresentaram perda de grau leve em 8 kHz, um indivíduo apresentou perda de grau leve em 4 kHz e um sujeito apresentou perda auditiva de grau leve em 6 e 8 kHz bilateralmente.



**Gráfico 1** – Média dos limiares auditivos em sujeitos com SW.

Foi realizada uma análise descritiva dos limiares auditivos obtidos em cada frequência da ATL (Tabela 1).

**Tabela 1-** Análise descritiva dos limiares auditivos obtidos na ATL para cada frequência, por orelha, nos grupos estudo e controle

	Grupo	Orelha	N	Média (dB NA)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>0,25 kHz</b>	GE	OD	15	11,00	8,06	0,00	5,00	10,00	20,00	25,00
		OE	15	9,33	6,78	0,00	5,00	10,00	15,00	20,00
	GC	OD	15	6,00	4,71	0,00	0,00	5,00	10,00	15,00
		OE	15	5,00	4,63	0,00	0,00	5,00	10,00	15,00
<b>0,5 kHz</b>	GE	OD	15	9,00	7,61	0,00	0,00	10,00	15,00	25,00
		OE	15	10,33	8,34	0,00	0,00	10,00	15,00	25,00
	GC	OD	15	4,33	3,72	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00
		OE	15	3,33	4,50	0,00	0,00	0,00	5,00	15,00
<b>1 kHz</b>	GE	OD	15	7,33	5,94	0,00	0,00	5,00	15,00	15,00
		OE	15	9,33	7,29	0,00	0,00	10,00	15,00	20,00
	GC	OD	15	3,67	2,97	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00
		OE	15	4,33	4,17	0,00	0,00	5,00	5,00	15,00
<b>2 kHz</b>	GE	OD	15	7,33	8,21	0,00	0,00	5,00	10,00	25,00
		OE	15	8,33	6,17	0,00	0,00	5,00	15,00	15,00
	GC	OD	15	2,67	3,20	0,00	0,00	0,00	5,00	10,00
		OE	15	3,33	3,09	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00



										0
<b>3</b> <b>kHz</b>	GE	OD	15	10,33	10,08	0,00	0,00	10,00	20,00	25,00
		OE	15	12,33	12,37	0,00	0,00	10,00	20,00	35,00
	GC	OD	15	2,33	2,58	0,00	0,00	0,00	5,00	5,00
		OE	15	3,67	2,97	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00
<b>4</b> <b>kHz</b>	GE	OD	15	15,67	15,10	0,00	5,00	15,00	25,00	45,00
		OE	15	19,00	14,78	5,00	5,00	15,00	30,00	55,00
	GC	OD	15	3,33	2,44	0,00	0,00	5,00	5,00	5,00
		OE	15	3,33	3,09	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00
<b>6</b> <b>kHz</b>	GE	OD	15	21,33	18,17	0,00	10,00	10,00	35,00	55,00
		OE	15	24,00	15,72	0,00	10,00	20,00	35,00	55,00
	GC	OD	15	4,333	3,72	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00
		OE	15	4,33	3,72	0,00	0,00	5,00	5,00	10,00
<b>8</b> <b>kHz</b>	GE	OD	15	22,33	19,63	0,00	5,00	15,00	40,00	55,00
		OE	15	24,00	16,71	0,00	10,00	20,00	40,00	50,00
	GC	OD	15	5,00	3,27	0,00	5,00	5,00	5,00	10,00
		OE	15	5,67	5,30	0,00	0,00	5,00	10,00	15,00

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

Após isto, foi realizada uma análise inferencial a fim de comparar os resultados de ambos os grupos e em ambas as orelhas. Para tanto, foi realizada uma análise de variância (ANOVA *two-way*), na qual os fatores

orelha e grupo foram considerados como fatores fixos e a frequência como variável resposta. Não foram observados valores estatisticamente significativos para o fator orelha ( $p > 0,05$ ), o que demonstrou que a lateralidade (direita ou esquerda) não influenciou nos resultados obtidos em nenhuma das frequências. Por outro lado, o fator grupo apresentou efeito significativo em todas as frequências ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2). Assim, o teste *post-hoc* foi realizado por meio do teste DMS de Fisher que confirmou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que o GE apresentou limiares aumentados em comparação ao GC, e quanto maior a frequência, maior foi a diferença entre os grupos (Tabela 3; Gráfico 2).

**Tabela 2-** Comparação dos limiares auditivos obtidos na ATL de acordo com os fatores grupo e orelha, para cada frequência avaliada

	Fator	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Média quadrada	Valor F	p-valor <sup>+</sup>
<b>0,25 kHz</b>	Grupo	1	326,67	326,67	8,60	0,005*
	Orelha	1	26,67	26,67	0,70	0,406
<b>0,5 kHz</b>	Grupo	1	510,42	510,42	12,76	0,001*
	Orelha	1	0,42	0,42	0,01	0,919
<b>1 kHz</b>	Grupo	1	281,67	281,67	9,97	0,003*
	Orelha	1	26,67	26,67	0,94	0,335
<b>2 kHz</b>	Grupo	1	350,42	350,42	11,39	0,001*
	Orelha	1	10,42	10,42	0,34	0,563
<b>3 kHz</b>	Grupo	1	1041,67	1041,67	15,69	0,000*
	Orelha	1	41,67	41,67	0,63	0,432
<b>4 kHz</b>	Grupo	1	2940,00	2940,00	25,74	0,000*
	Orelha	1	41,67	41,67	0,36	0,548
<b>6 kHz</b>	Grupo	1	5041,70	5041,67	33,82	0,000*
	Orelha	1	26,70	26,67	0,18	0,674
<b>8 kHz</b>	Grupo	1	4770,40	4770,42	27,60	0,000*
	Orelha	1	20,40	20,42	0,12	0,732

**Legenda:** kHz- kilo Hertz; \*p-valor com diferença estatisticamente significante.

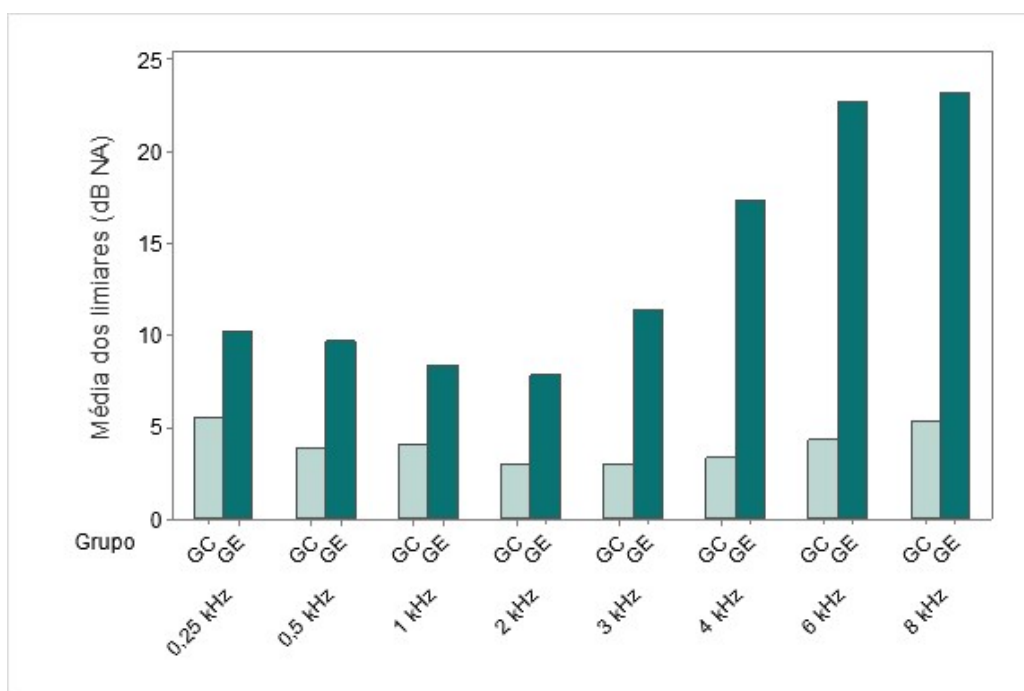
+p-valor obtido pelo teste ANOVA *two way*.

**Tabela 3-** Comparação dos limiares auditivos obtidos na ATL entre os grupos, para cada frequência avaliada

	Diferença das médias	Erro padrão da diferença	IC de 95%	Valor T	p-valor <sup>+</sup>
<b>0,25 kHz</b>	4,67	1,59	1,48; 7,85	2,93	0,005*
<b>0,5 kHz</b>	5,83	1,63	2,56; 9,10	3,57	0,001*
<b>1 kHz</b>	4,33	1,37	1,59 ;7,08	3,16	0,003*
<b>2 kHz</b>	4,83	1,43	1,97; 7,70	3,37	0,001*
<b>3 kHz</b>	8,33	2,10	4,12; 12,55	3,96	0,000*
<b>4 kHz</b>	14,00	2,76	8,47; 19,53	5,07	0,000*
<b>6 kHz</b>	18,33	3,15	12,02; 24,65	5,82	0,000*
<b>8 kHz</b>	17,83	3,39	11,04; 24,63	5,25	0,000*

**Legenda:** IC- Intervalo de Confiança; kHz- kilo Hertz; \*p-valor com diferença estatisticamente significativa.

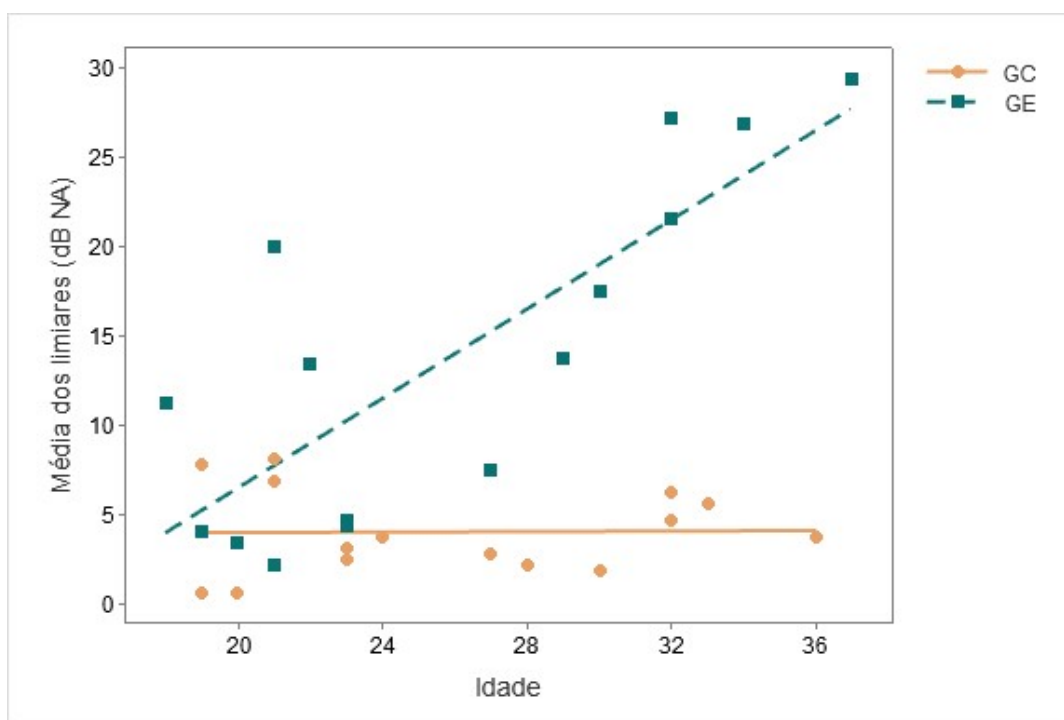
<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste DMS de Fisher



**Gráfico 2-** Média dos limiares auditivos da ATL em ambos os grupos, para cada frequência

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; kHz- kilo Hertz; dB NA- decibel Nível de Audição.

A fim de verificar a influência da idade na perda auditiva em sujeitos com SW, foi realizada uma análise de correlação de Pearson entre a idade cronológica e a média dos limiares auditivos (considerando as respostas dos limiares obtidos em todas as frequências avaliadas e em ambas as orelhas) (Gráfico 3). Observou-se que não houve correlação entre a idade e a média dos limiares para o GC ( $r= 0,016$ ; IC=  $-0,500$ ;  $0,524$ ; p-valor=  $0,955$ ), no entanto observou-se uma correlação positiva para o GE, sendo que quanto maior a idade maior foram os limiares auditivos ( $r= 0,801$ ; IC=  $0,490$ ;  $0,931$ ; p-valor=  $0,000^*$ ).



**Gráfico 3-** Correlação entre a idade cronológica e a média dos limiares auditivos

## 6.2. Emissões Otoacústicas Transientes

Dentre os 15 indivíduos avaliados, observou-se ausência de EOAT em oito sujeitos (53,3%). Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das respostas da relação sinal/ruído das EOAT para cada frequência analisada (Tabela 4).

**Tabela 4-** Análise descritiva da relação S/R das EOAT para cada frequência, por orelha, nos grupos estudo e controle

	Grupo	Orelha	N	Média (dB NPS)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>1 kHz</b>	GE	OD	15	3,67	4,37	-1,57	0,38	2,61	6,68	13,98
		OE	15	4,16	2,81	-0,77	2,75	3,61	4,75	9,59
	GC	OD	15	12,25	6,32	4,61	7,18	11,88	17,04	25,90
		OE	15	9,83	5,21	1,37	6,69	8,32	12,67	22,11
<b>1,5 kHz</b>	GE	OD	15	6,17	6,43	-0,53	0,17	5,17	10,99	21,34
		OE	15	5,85	4,24	-1,53	2,07	6,23	9,40	12,45
	GC	OD	15	14,80	6,44	0,89	10,10	15,69	20,05	25,40
		OE	15	14,17	4,30	6,95	11,50	14,64	17,13	22,08
<b>2 kHz</b>	GE	OD	15	7,36	6,60	-0,50	0,89	8,23	11,25	17,83
		OE	15	6,76	6,11	-1,62	0,18	6,06	11,42	17,64
	GC	OD	15	14,30	4,33	6,25	11,92	13,15	16,46	24,20
		OE	15	12,19	5,57	6,01	8,47	10,85	15,95	24,90
<b>3 kHz</b>	GE	OD	15	8,32	7,59	0,35	1,86	4,89	13,23	21,79
		OE	15	7,73	5,69	-0,27	3,79	7,87	14,27	17,33
	GC	OD	15	17,67	7,00	8,08	12,08	15,90	21,79	32,53
		OE	15	16,15	8,00	1,85	9,53	15,48	21,05	30,75
<b>4 kHz</b>	GE	OD	15	2,76	3,83	-0,82	0,46	1,30	4,77	11,64
		OE	15	2,74	4,07	-2,88	0,38	1,25	3,42	11,18
	GC	OD	15	9,57	5,94	2,25	5,23	7,14	14,63	21,14
		OE	15	8,58	6,86	-0,80	3,14	7,65	12,63	23,91

**Legenda:** OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; GE- Grupo Estudo; GC Grupo Controle; N- Número amostral; kHz- kilo Hertz; dB NPS- decibel Nível de Pressão Sonora.

A seguir, foi realizada uma análise inferencial para comparar as respostas das orelhas (direita e esquerda) e dos grupos (GE e GC). Para isto, foi realizada uma análise de variância (ANOVA *two-way*), na qual os fatores orelha e grupo foram considerados como fatores fixos e a frequência como variável resposta. Não foram observados valores estatisticamente significativos para o fator orelha ( $p > 0,05$ ), o que demonstrou que a lateralidade (direita ou esquerda) não influenciou nos resultados obtidos em nenhuma das frequências. Por outro lado, o fator grupo, apresentou efeito

significativo em todas as frequências ( $p < 0,05$ ) (Tabela 5). Assim, o teste *post-hoc* foi realizado por meio do teste DMS de Fisher que confirmou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que o GE apresentou atenuação das respostas das EOAT em comparação ao GC para todas as frequências avaliadas e quanto maior a frequência, maior foi a diferença entre os grupos (Tabela 6; Gráfico 4).

**Tabela 5-** Comparação da relação S/R das EOAT de acordo com os fatores grupo e orelha, para cada frequência avaliada

	Fator	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Média quadrada	Valor F	p-valor <sup>+</sup>
1 kHz	Grupo	1	761,77	761,77	32,18	0,000*
	Orelha	1	13,95	13,95	0,59	0,446
1,5 kHz	Grupo	1	1077,13	1077,13	36,73	0,000*
	Orelha	1	3,39	3,39	0,12	0,735
2 kHz	Grupo	1	574,12	574,12	17,80	0,000*
	Orelha	1	27,36	27,37	0,85	0,361
3 kHz	Grupo	1	1184,86	1184,86	23,75	0,000*
	Orelha	1	16,57	16,57	0,33	0,567
4 kHz	Grupo	1	599,26	599,26	21,43	0,000*
	Orelha	1	3,86	3,861	0,14	0,712

**Legenda:** kHz- kilo Hertz; \*p-valor com diferença estatisticamente significante.

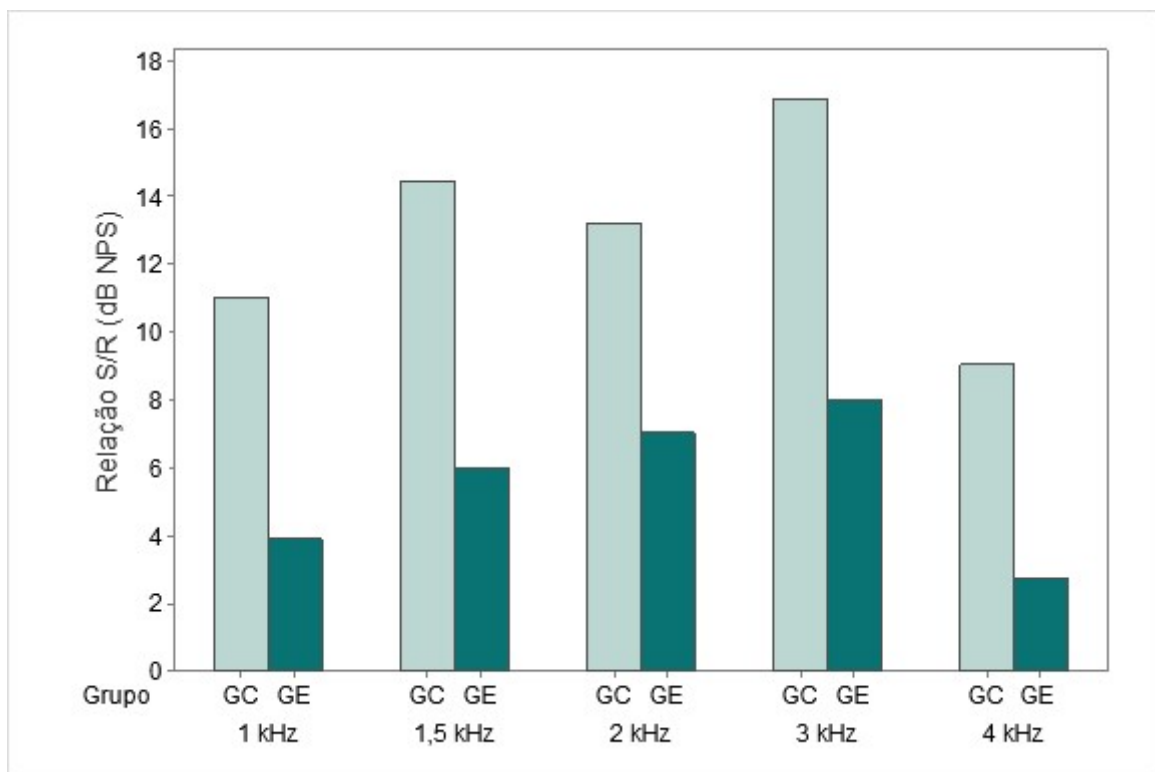
+p-valor obtido pelo teste ANOVA *two way*

**Tabela 6-** Comparação da relação S/R das EOAT entre os grupos, para cada frequência avaliada

	Diferença das médias	Erro padrão da diferença	IC de 95%	Valor T	p-valor <sup>+</sup>
1 kHz	-7,13	1,26	-9,64; -4,61	-5,67	0,000*
1,5 kHz	-8,47	1,40	-11,27; -5,67	-6,06	0,000*
2 kHz	-6,19	1,47	-9,12; -3,25	-4,22	0,000*
3 kHz	-8,89	1,82	-12,54; -5,24	-4,87	0,000*
4 kHz	-6,32	1,37	-9,05; -3,59	-4,63	0,000*

**Legenda:** IC- Intervalo de Confiança; kHz- kilo Hertz; \*p-valor com diferença estatisticamente significante.

+p-valor obtido pelo teste DMS de Fisher



**Gráfico 4-** Média da relação S/R das EOAT em ambos os grupos, para cada frequência

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; dB NPS- decibel Nível de Pressão Sonora; kHz- kilo Hertz.

### 6.3. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico

Na avaliação por meio dos PEATE, observou-se alteração em pelo menos uma das orelhas em todos os pacientes com SW, sendo que pelo menos uma onda ou interpico apresentou aumento de latência. De maneira geral, a principal alteração encontrada nos PEATE foi o aumento da latência absoluta das ondas I e III, sendo que não houve diferença entre as orelhas (Tabela 7).

**Tabela 7-** Análise qualitativa do PEATE (normal ou alterado) e p-valor da associação entre a variável 'Resposta do PEATE' e as orelhas direita e esquerda

	Orelha	PEATE Normal	PEATE Alterado	$\chi^2$	p-valor <sup>+</sup>
<b>Onda I</b>	OD	46,66%	53,33%	0,136	0,713
	OE	40,00%	60,00%		
<b>Onda III</b>	OD	26,66%	73,33%	2,222	0,136
	OE	53,33%	46,66%		
<b>Onda V</b>	OD	86,66%	13,33%	0,000	1,000
	OE	86,66%	13,33%		
<b>Interpico I-III</b>	OD	80,00%	20,00%	0,000	1,000
	OE	80,00%	20,00%		
<b>Interpico III-V</b>	OD	93,33%	6,66%	1,154	0,283
	OE	80,00%	20,00%		
<b>Interpico I-V</b>	OD	93,33%	6,66%	0,370	0,543
	OE	86,66%	13,33%		

**Legenda:** PEATE- Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda.

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

Após isto, foi realizada uma análise descritiva dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V (Tabela 8; Gráfico 5), e das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V (Tabela 9; Gráfico 6). A seguir, foi realizada uma análise de comparações múltiplas, por meio do teste Kruskal-Wallis, a fim de comparar as latências absolutas e as latências dos interpicos. Diferença estatisticamente significativa foi observada apenas para a latência absoluta da onda III, e, além disso, observou-se tendência à significância estatística para a latência absoluta da onda I.

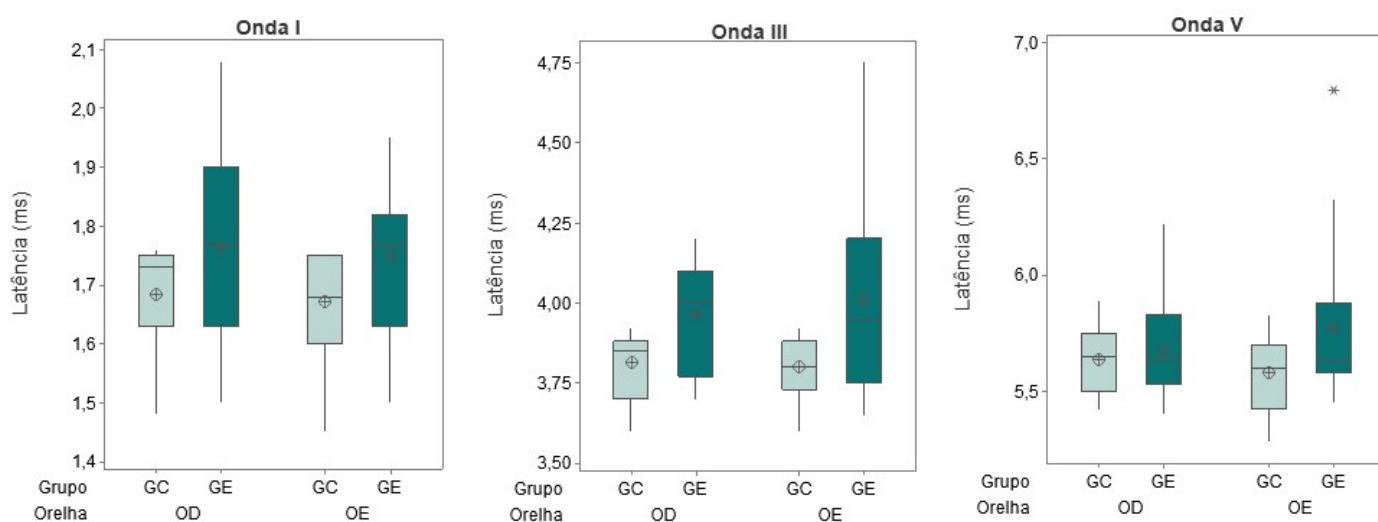


**Tabela 8-** Análise descritiva e inferencial dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V do PEATE

	Grupo	Orelha	N	Média (ms)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Valor-Z	p-valor <sup>+</sup>
<b>Onda I</b>	GE	OD	15	1,76	0,17	1,50	1,63	1,77	1,90	2,08	1,43	0,071 <sup>#</sup>
		OE	15	1,75	0,13	1,50	1,63	1,77	1,82	1,95	1,62	
	GC	OD	15	1,68	0,09	1,48	1,63	1,73	1,75	1,76	-1,32	
		OE	15	1,67	0,09	1,45	1,60	1,68	1,75	1,75	-1,72	
<b>Onda III</b>	GE	OD	15	3,97	0,16	3,70	3,77	4,00	4,10	4,20	2,36	0,004 <sup>*</sup>
		OE	15	4,01	0,29	3,65	3,75	3,95	4,20	4,75	1,84	
	GC	OD	15	3,81	0,09	3,60	3,70	3,85	3,88	3,92	-1,95	
		OE	15	3,80	0,09	3,60	3,73	3,80	3,88	3,92	-2,24	
<b>Onda V</b>	GE	OD	15	5,67	0,23	5,40	5,53	5,63	5,83	6,22	0,17	0,490
		OE	15	5,77	0,36	5,45	5,58	5,63	5,88	6,80	1,14	
	GC	OD	15	5,63	0,15	5,42	5,50	5,65	5,75	5,89	0,06	
		OE	15	5,57	0,17	5,28	5,42	5,60	5,70	5,83	-1,37	

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE - Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; ms-milissegundos; <sup>#</sup>p-valor com tendência à diferença estatisticamente significativa; <sup>\*</sup>p-valor com diferença estatisticamente significativa.

<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis



**Gráfico 5-** Boxplot das latências absolutas das ondas I, III e V do PEATE por grupo e orelha

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

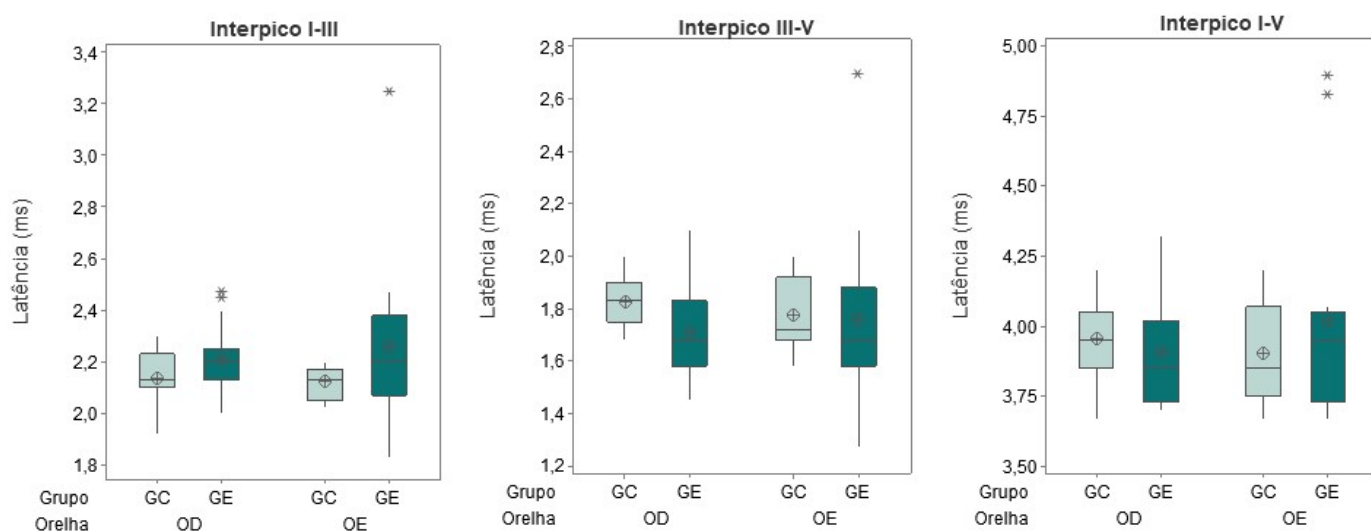
**Tabela 9-** Análise descritiva e inferencial dos valores de latência dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE

	Grupo	Orelha	N	Média (ms)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Valor-Z	p-valor <sup>+</sup>
Interpico I-III	GE	OD	15	2,21	0,14	2,00	2,13	2,20	2,25	2,47	1,22	0,164
		OE	15	2,26	0,33	1,83	2,07	2,20	2,38	3,25	1,31	
	GC	OD	15	2,13	0,11	1,92	2,10	2,13	2,23	2,30	-0,83	
		OE	15	2,12	0,06	2,02	2,05	2,13	2,17	2,20	-1,71	
Interpico III-V	GE	OD	15	1,71	0,17	1,45	1,58	1,68	1,83	2,10	-1,61	0,118
		OE	15	1,76	0,35	1,27	1,58	1,68	1,88	2,70	-0,84	
	GC	OD	15	1,83	0,09	1,68	1,75	1,83	1,90	2,00	2,10	
		OE	15	1,78	0,14	1,58	1,68	1,72	1,92	2,00	0,35	
Interpico I-V	GE	OD	15	3,91	0,19	3,70	3,73	3,85	4,02	4,32	-0,61	0,769
		OE	15	4,02	0,37	3,67	3,73	3,95	4,05	4,90	0,27	
	GC	OD	15	3,95	0,15	3,67	3,85	3,95	4,05	4,20	0,88	
		OE	15	3,90	0,17	3,67	3,75	3,85	4,07	4,20	-0,55	

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

<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste Kruskal-Wallis

**Gráfico 6-** Boxplot das latências dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE por grupo e orelha



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

Desta forma, o teste Wilcoxon foi utilizado para comparar as latências das ondas I e III entre as orelhas para cada grupo. Observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as orelhas direita e esquerda em nenhum dos grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10-** Comparação das latências absolutas das ondas I e III do PEATE entre as orelhas direita e esquerda, para cada grupo

		<b>Diferença</b>			
	<b>Grupo</b>	<b>para a</b>	<b>Score- z</b>	<b>Valor T</b>	<b>p-valor<sup>+</sup></b>
		<b>mediana</b>			
<b>Onda I</b>	GE	0,00	0,268	29,50	0,788
<b>OD-OE</b>	GC	0,05	0,980	21,50	0,327
<b>Onda III</b>	GE	0,05	0,171	56,50	0,864
<b>OD-OE</b>	GC	0,05	0,579	26,00	0,562

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

<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste Wilcoxon

Na comparação entre os grupos, por meio do teste Mann-Whitney, observou-se diferença estatisticamente significativa para a onda I na orelha esquerda, e para a onda III tanto na orelha esquerda quanto na orelha direita, sendo que os maiores valores de latência foram observados no GE (Tabela 11).

**Tabela 11-** Comparação das latências absolutas das ondas I e III do PEATE entre os grupos estudo e controle, para cada orelha

		Diferença			
	Orelha	para a mediana	IC para a diferença	Valor W	p-valor <sup>+</sup>
<b>Onda I</b>	OD	0,07	(-0,020; 0,200)	272,00	0,106
<b>GE-GC</b>	OE	0,07	(0,000; 0,150)	283,50	0,036*
<b>Onda III</b>	OD	0,19	(0,070; 0,250)	300,50	0,005*
<b>GE-GC</b>	OE	0,15	(0,020; 0,320)	289,50	0,019*

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; IC- Intervalo de Confiança; \*p-valor com diferença estatisticamente significativa.

<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste Mann-Whitney

#### 6.4. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência

No que tange à análise dos PEALL, foi realizada inicialmente uma análise qualitativa a fim de verificar a presença de alteração nas latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 e nas amplitudes P1-N1, P2-N2 e N2-P3. Observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para a latência do componente N2, além da latência do componente P3 que apresentou tendência à significância estatística, sendo que o GE apresentou maior quantidade de respostas alteradas em comparação ao GC (Tabela 12).

**Tabela 12-** Análise qualitativa do PEALL (normal ou alterado) e p-valor das associações entre a variável 'Resposta do PEALL' e os grupos

		Grupo	PEALL normal	PEALL alterado	$\chi^2$	P-valor <sup>+</sup>	
Latência	P1	GE	93,33%	6,66%	1,034	1,000	
		GC	100,00%	0,00%			
	N1	GE	100,00%	0,00%	∅	∅	
		GC	100,00%	0,00%			
	P2	GE	86,66%	13,33%	0,370	0,543	
		GC	93,33%	6,66%			
	N2	GE	26,66%	73,33%	8,571	0,003*	
		GC	80,00%	20,00%			
	P3	GE	33,33%	66,66%	3,333	0,068 <sup>#</sup>	
		GC	66,66%	33,33%			
	Amplitude	P1-N1	GE	100,00%	0,00%	∅	∅
			GC	100,00%	0,00%		
P2-N2		GE	100,00%	0,00%	∅	∅	
		GC	100,00%	0,00%			
N2-P3		GE	100,00%	0,00%	∅	∅	
		GC	100,00%	0,00%			

**Legenda:** PEALL- Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência; GC- Grupo Controle; GE- Grupo estudo; <sup>#</sup>p-valor com tendência à diferença estatisticamente significativa; \*p-valor com diferença estatisticamente significativa.

∅- Não é possível a análise, pois as amostras são idênticas.

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

A seguir foi realizada uma análise descritiva dos valores de latência dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 (Tabela 13) e das amplitudes P1-N1, P2-N2 e N2-P3 (Tabela 14).

**Tabela 13-** Análise descritiva das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL

	Grupo	Orelha	N	Média (ms)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>P1</b>	GE	OD	15	54,80	10,58	38,00	46,00	53,00	59,00	76,00
		OE	15	59,33	14,42	34,00	52,00	59,00	66,00	91,00
	GC	OD	15	48,67	12,84	31,00	37,00	48,00	57,00	80,00
		OE	15	44,40	10,69	24,00	36,00	48,00	53,00	57,00
<b>N1</b>	GE	OD	15	99,67	12,58	81,00	91,00	97,00	108,00	128,00
		OE	15	101,87	15,09	83,00	93,00	95,00	113,00	134,00
	GC	OD	15	91,73	6,60	83,00	87,00	92,00	97,00	108,00
		OE	15	92,67	16,98	58,00	86,00	93,00	98,00	135,00
<b>P2</b>	GE	OD	15	164,27	18,36	123,00	154,00	161,00	172,00	195,00
		OE	15	167,60	21,44	116,00	156,00	167,00	178,00	206,00
	GC	OD	15	156,40	14,17	132,00	149,00	156,00	162,00	194,00
		OE	15	167,07	21,41	126,00	154,00	164,00	179,00	216,00
<b>N2</b>	GE	OD	15	244,50	42,70	141,00	225,00	259,00	263,00	301,00
		OE	15	244,70	42,70	130,00	231,00	246,00	272,00	298,00
	GC	OD	15	215,60	17,31	184,00	205,00	219,00	229,00	231,00
		OE	15	228,20	26,96	182,00	224,00	229,00	231,00	298,00
<b>P3</b>	GE	OD	15	308,40	33,64	256,00	282,00	297,00	342,00	353,00
		OE	15	308,60	20,46	275,00	296,00	307,00	324,00	340,00
	GC	OD	15	283,00	35,33	251,00	264,00	269,00	288,00	377,00
		OE	15	281,67	34,89	237,00	263,00	265,00	302,00	372,00

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

**Tabela 14-** Análise descritiva das amplitudes P1-N1, P2-N2, N2-P3 dos PEALL

	Grupo	Orelha	N	Média ( $\mu$ V)	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>P1-N1</b>	GE	OD	15	5,33	2,03	1,04	4,28	5,34	6,78	9,50
		OE	15	5,32	2,75	1,63	2,70	5,99	6,94	12,04
	GC	OD	15	4,17	1,14	1,31	3,64	4,52	4,84	6,06
		OE	15	4,19	1,23	1,95	3,27	4,06	5,23	6,07
<b>P2-N2</b>	GE	OD	15	7,29	4,75	0,69	4,14	7,02	9,59	17,03
		OE	15	7,62	3,78	0,70	5,27	7,50	10,98	13,51
	GC	OD	15	4,93	2,31	0,30	3,15	5,27	7,02	8,19
		OE	15	4,16	1,87	0,56	2,81	4,39	5,27	7,23
<b>N2-P3</b>	GE	OD	15	3,47	2,62	0,13	1,55	2,40	6,33	7,74
		OE	15	4,05	2,07	1,76	2,39	3,52	5,56	8,58
	GC	OD	15	6,51	3,41	2,17	3,88	5,92	10,14	13,55
		OE	15	6,35	3,75	3,20	3,64	5,65	7,01	17,80

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE-Grupo Estudo; OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- Número amostral;  $\mu$ V-micro Volts.

A seguir, foi realizada uma estatística inferencial, por meio da análise de variância (ANOVA *two-way*), para comparar as respostas das orelhas (direita e esquerda) e dos grupos (GE e GC), na qual os fatores orelha e grupo foram considerados como fatores fixos e o componente como variável resposta (Tabela 15). Não foram observados valores estatisticamente significativos para o fator orelha ( $p > 0,05$ ), o que demonstrou que a lateralidade (direita ou esquerda) não influenciou nos resultados obtidos em nenhum dos componentes. Por outro lado, o fator grupo, apresentou efeito significativo em todos os componentes ( $p < 0,05$ ), exceto para o componente P2, onde não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p\text{-valor} = 0,396$ ).

**Tabela 15-** Comparação das latências e amplitudes dos componentes dos PEALL

		Fator	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Média quadrada	Valor F	p-valor <sup>+</sup>	
Latência	P1	Grupo	1	1664,30	1664,27	10,93	0,002*	
		Orelha	1	0,30	0,27	0,00	0,967	
	N1	Grupo	1	1100,80	1100,82	6,24	0,015*	
		Orelha	1	36,80	36,82	0,21	0,650	
	P2	Grupo	1	264,60	264,60	0,73	0,396	
		Orelha	1	735,00	735,00	2,04	0,159	
	N2	Grupo	1	7752,10	7752,10	6,69	0,012*	
		Orelha	1	614,40	614,40	0,53	0,469	
	P3	Grupo	1	10270,04	10270,40	10,41	0,002*	
		Orelha	1	4,80	4,80	0,00	0,945	
	Amplitude	P1-N1	Grupo	1	19,65	19,65	5,52	0,022*
			Orelha	1	0,00	0,00	0,00	0,991
P2-N2		Grupo	1	127,46	127,46	11,29	0,001*	
		Orelha	1	0,74	0,74	0,07	0,799	
N2-P3		Grupo	1	106,80	106,80	11,74	0,001*	
		Orelha	1	0,65	0,65	0,07	0,790	

**Legenda:** IC- Intervalo de Confiança; \*p-valor com diferença estatisticamente significativa.

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

Assim, o teste *post-hoc* foi realizado por meio do teste DMS de Fisher que confirmou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que o GE apresentou maior latência dos componentes P1, N1, N2 e P3. No que tange à amplitude, observou-se que o GE apresentou aumento das amplitudes de P1-N1 e de P2-N2, porém apresentou diminuição da amplitude de N2-P3 em comparação ao GC (Tabela 16; Gráficos 7 e 8).

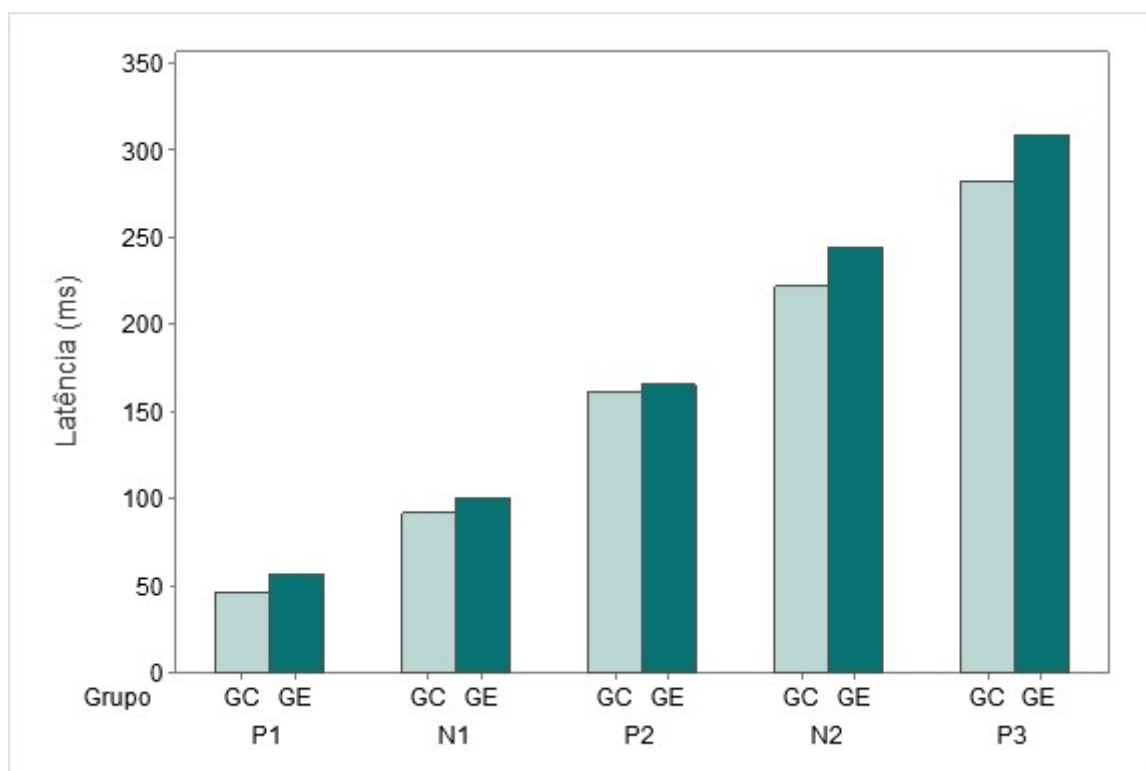


**Tabela 16-** Comparação das latências e amplitudes dos componentes dos PEALL entre os grupos

		Diferença das médias	Erro padrão da diferença	IC de 95%	Valor T	p-valor <sup>+</sup>
<b>Latência</b>	<b>P1</b>	10,53	3,19	4,15; 16,91	3,31	0,002*
	<b>N1</b>	8,57	3,43	1,70; 15,44	2,50	0,015*
	<b>N2</b>	22,73	8,79	5,14; 40,33	2,59	0,012*
	<b>P3</b>	26,17	8,11	9,93; 42,41	3,23	0,002*
<b>Amplitude</b>	<b>P1-N1</b>	1,145	0,487	0,17; 2,120	2,35	0,022*
	<b>P2-N2</b>	2,915	0,867	1,18; 4,65	3,36	0,001*
	<b>N2-P3</b>	-2,668	0,779	-4,23; -1,11	-3,43	0,001*

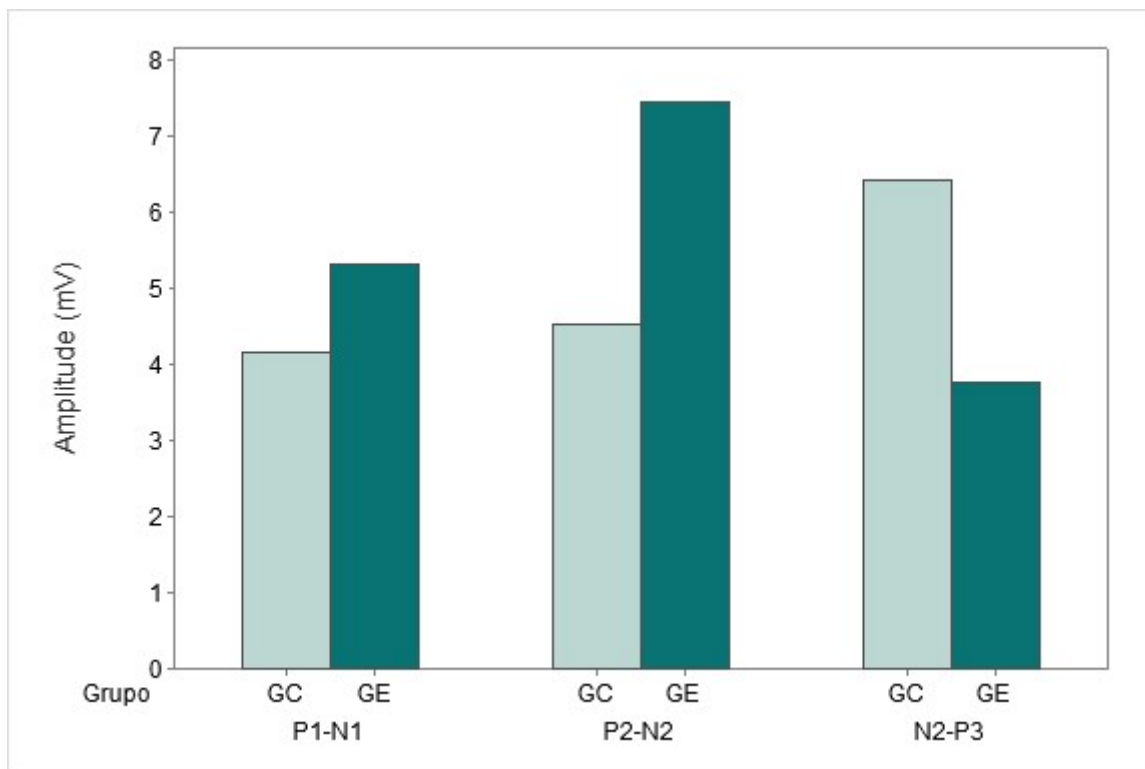
**Legenda:** IC- Intervalo de Confiança; \*p-valor com diferença estatisticamente significante.

<sup>+</sup>p-valor obtido pelo teste DMS de Fisher



**Gráfico 7-** Média dos valores de latência dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL em ambos os grupos

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo; ms- milissegundos.



**Gráfico 8-** Média dos valores de amplitude P1-N1, P2-N2, N2-P3 dos PEALL em ambos os grupos

**Legenda:** GC- Grupo Controle; GE- Grupo Estudo;  $\mu$ V- micro Volts.

### 6.5. Questionário de Hiperacusia

A fim de verificar a sensibilidade aos sons na SW, aplicou-se um questionário aos responsáveis. Observou-se apenas dois casos que referiram nunca ter apresentado medo ou incômodo com certos sons. Embora os responsáveis tenham referido que a idade em que a criança mais sofreu com a sensibilidade foi entre cinco e 10 anos e que esta influencia de forma leve no cotidiano, observou-se que a sensibilidade aos sons ainda é uma queixa presente na vida adulta para a maioria dos casos (Quadro 3). Entre os principais tipos de sons que incomodam, destacaram-se máquinas elétricas, fogos de artifício e gritos, sendo que as principais reações comportamentais foram tapar as orelhas, deixar o local e reclamar do som (Quadro 4).

**Quadro 3-** Perfil de respostas ao questionário de hiperacusia

<b>Questionamento</b>	<b>Resposta</b>
1. Atualmente seu filho fica assustado ou incomodado com certos sons?	Sim: 11/15 casos (73,33%) Não: 4/15 casos (26,66%)
2. Se seu filho não se incomoda, isso foi um problema no passado?	Sim: 13/15 casos (86,66%) Não: 2/15 casos (13,33%)
3. Em qual idade seu filho sofreu mais com os sons?	Até os 5 anos: 4/13 casos (30,76%) Entre 5 e 10 anos: 6/13 casos (46,15%) Acima dos 10 anos: 3/13 casos (23,07%)
4. O quanto a sensibilidade aos sons interfere nas funções diárias do seu filho (a):	Leve: 9/13 casos (69,24%) Moderada: 4/13 casos (30,76%)

**Quadro 4-** Tipos de sons e principais reações aos sons

<b>Tipo de som</b>	<b>Refere incômodo</b>	<b>Porcentagem (%)</b>	<b>Principais reações</b>
Máquinas elétrica	13/13 casos	100,00%	Tapar as orelhas / deixar o local / reclamar
Fogos de artifício	13/13 casos	100,00%	Tapar as orelhas / deixar o local / chorar
Trovão	12/13 casos	92,30%	Tapar as orelhas / deixar o local / chorar
Balão estourando	12/13	92,30%	Tapar as orelhas / deixar o

	casos		local / reclamar
Grito	13/13 casos	100,00%	Pedir para parar / deixar o local / reclamar
Conversa alta	12/13 casos	92,30%	Deixar o local / reclamar / tapar as orelhas
Música alta	7/13 casos	53,84%	Deixar o local / tapar as orelhas / reclamar
Sirenes /alarmes	11/13 casos	84,61%	Tapar as orelhas / deixar o local / reclamar
Veículos motorizados	11/13 casos	84,61%	Deixar o local / reclamar / tapar as orelhas
Latidos	12/13 casos	92,30%	Tapar as orelhas / deixar o local / reclamar
Apito	12/13 casos	92,30%	Deixar o local / reclamar / tapar as orelhas
Martelo	11/13 casos	84,61%	Deixar o local / reclamar / tapar as orelhas
Telefone	6/13 casos	46,15%	Deixar o local / tapar as orelhas / reclamar
TV	10/13 casos	76,92%	Deixar o local / reclamar / tapar as orelhas

## 7. Discussão

O objetivo do presente estudo foi realizar a avaliação das vias auditivas periféricas e centrais em adultos com SW e comparar os resultados com os de indivíduos neurotípicos e sem queixas auditivas.

Os resultados indicaram que dos 15 pacientes avaliados com SW, oito (53,33%) apresentaram perda auditiva neurossensorial a partir da frequência de 3 kHz; desses, dois (25%) apresentaram perda auditiva unilateral e seis (75%) apresentaram perda auditiva bilateral (Tabela 1). Tais resultados concordaram com estudos anteriores que também encontraram presença de perda auditiva ou considerável aumento dos limiares predominantemente nas frequências altas (Cherniske et al., 2004; Marler et al., 2005; Marler et al., 2010; Paglialonga et al., 2011; Zarchi et al., 2011; Barozzi et al., 2012; Barozzi et al., 2013).

A ocorrência da perda auditiva neurossensorial em indivíduos com SW vem sendo amplamente discutida na literatura nacional e internacional, sendo que muitos estudos atribuem esta condição à deficiência de alguns genes, como a *ELN* e *LIMK1*. A deficiência da elastina pode provocar alterações auditivas por meio de fatores como a hipóxia e morte celular, devido à reduzida perfusão da cóclea em decorrência das estenoses vasculares, o que levaria a desregulação da proliferação das células cocleares e ao aumento da rigidez da membrana basilar, culminando em mudança na função da transdução de sinal das células ciliadas (Marler et al., 2005).

O presente estudo avaliou a audição de indivíduos adultos, com idades entre 18 a 37 anos, sendo possível observar que a presença de limiares rebaixados foi mais consistente a partir dos 27 anos de idade; a partir daí, em uma escala crescente, todos os demais pacientes apresentaram algum grau de perda auditiva (Gráfico 3). Tais dados concordam com o estudo de Marler et al. (2005), o qual avaliou adultos e crianças com SW e, embora os autores tenham encontrado alta incidência de perdas auditivas em crianças, o estudo mostrou 100% de falhas na população de adultos. Corroboraram também o estudo de Cherniske et al. (2004), que avaliou uma população de

16 adultos acima de 30 anos com SW e encontraram perdas auditivas em 75% da amostra estudada. Da mesma forma, Barozzi et al. (2012) realizaram um estudo longitudinal e constataram deterioração dos limiares auditivos ao longo do tempo, os quais tiveram um aumento de 10 dB no período de 10 anos, sugerindo que as perdas auditivas em sujeitos com SW têm início precoce e padrão progressivo.

No presente estudo foi observada correlação positiva entre a idade e a ocorrência de perda auditiva, sugerindo caráter precoce e progressivo da deficiência auditiva em sujeitos com SW (Gráfico 3). Para Matsumoto et al. (2011), a perda auditiva progressiva presente nos sujeitos com SW seria uma consequência da expressão reduzida do gene *LIMK1* pelas células ciliadas da cóclea, uma vez que esse gene é um dos responsáveis pela homeostase da motilidade das células ciliadas externas e, uma desregulação nesse sistema levaria ao encurtamento dos estereocílios das células ciliadas externas, o que causaria dificuldade de conexão entre a membrana tectória e a ponta dos estereocílios das células ciliadas internas, levando a mudanças na geometria subtectorial e aumentando o fluxo de endolinfa, o que geraria danos às células ciliadas internas, justificando assim a perda auditiva neurossensorial progressiva.

Para este estudo foi elencado como um dos critérios de exclusão a presença de curva timpanométrica do tipo B; sendo assim, torna-se importante ressaltar que foram excluídos do estudo quatro pacientes, dois por excesso de cerume e outros dois devido à presença de curva tipo B. A perda auditiva do tipo condutiva pode ser um achado em sujeitos com SW. Estudos evidenciaram que a presença dessa alteração na SW é maior quando comparado à população geral (Klein et al., 1990; Van Borsel et al., 1997; Mervis e Morris, 2007). Outros estudos encontraram prevalência menor ou igual a população em geral (Zarchi et al., 2011; Barozzi et al., 2012).

A elastina é o elemento mais abundante nas fibras elásticas e contribui para o desenvolvimento normal das estruturas da orelha média, como membrana timpânica, tuba auditiva e ligamentos que dão suporte à cadeia ossicular; sendo assim, as alterações de orelha média em sujeitos com SW

podem ser devido a rigidez da membrana timpânica, do músculo estapédio e de problemas estruturais da tuba auditiva, o que levaria a pobre transmissão do som e prejuízo da manutenção da pressão dentro da orelha média (Kielty, 2006; Paglialonga et al., 2014).

Como o objetivo do presente estudo foi analisar a funcionalidade da via auditiva periférica e central, foi preconizado a exclusão de sujeitos com problemas de origem condutiva, uma vez que a presença desse tipo de alteração seria fator impeditivo para completar a avaliação audiológica nesses sujeitos, uma vez que interferem na obtenção e análise dos potenciais evocados auditivos.

Como já discutido neste e em outros estudos, a perda auditiva neurossensorial na SW acomete predominantemente as frequências altas, sendo comum o indivíduo não apresentar queixas relacionadas a audição no momento da avaliação. Por outro lado, as perdas auditivas de origem condutiva, apesar de serem menos frequentes, muitas vezes tornam-se a principal queixa dessa população e podem acarretar prejuízos auditivos relevantes a curto prazo, causando rebaixamento da acuidade auditiva, o que pode prejudicar o emergir da fala e linguagem nas crianças pequenas, dificuldades de aprendizagem em crianças maiores e limitações das atividades de vida diária em adultos. Tais fatos nos levam a refletir sobre a importância de detectar e tratar as alterações de orelha média a fim de proporcionar melhor qualidade de vida a esses indivíduos.

Foram encontradas neste estudo diferenças estatísticas significantes entre os grupos no que se refere a relação sinal/ruído das EOA (Tabela 5). Dos 15 sujeitos avaliados, oito (53,3%) apresentaram ausência de EOAT, sendo essa ausência bilateral em sete sujeitos e unilateral em um sujeito. Dentre os sujeitos que obtiveram presença das EOAT, as médias da relação sinal/ruído mantiveram-se significativamente rebaixadas quando comparadas com a médias das EOAT obtidas pelo grupo controle e quanto maior a frequência, maior foi a diferença entre os grupos (Gráfico 4).

Tais dados corroboraram os achados de outros estudos que sugeriram a existência de alterações subclínicas relacionadas a ausência das EOA em

indivíduos com SW (Marler et al., 2010; Barozzi et al., 2012; Paglialonga et al., 2011; Paglialonga et al., 2014).

Johnson et al. (2001) encontraram, em seu estudo, ausência de EOA tanto em sujeitos com perda auditiva quanto em sujeitos com limiares auditivos dentro da normalidade. Para os autores, a ausência de EOAT na presença de limiares auditivos normais pode significar uma falha no sistema eferente olivococlear medial, o qual é responsável por controlar o movimento mecânico das células ciliadas externas. Uma falha nesse sistema ocasionaria um traçado irreprodutível, levando a interpretação deste traçado como EOAT ausentes.

Da mesma forma, Marler et al. (2010) realizaram a pesquisa das EOAPD e encontraram entalhe na frequência de 4 kHz, correlacionando este achado com a ausência de compressão coclear em 85% dos sujeitos avaliados. Os autores sugeriram que essa alteração poderia fazer com que sujeitos com SW fossem predispostos a apresentar a perda de audição relacionada a níveis de pressão sonora elevados, mesmo em ambientes típicos do dia a dia. Os autores sugeriram, também, a presença de alterações subclínicas, mesmo em crianças com função de orelha média normal e limiares auditivos dentro da normalidade, podendo ser caracterizada por alterações nas frequências mais altas das EOAT.

No estudo de Marler et al. (2010), durante a pesquisa das EOAPD, foi realizada uma varredura até a frequência de 6 kHz, onde foi possível observar o entalhe na frequência de 4 kHz. No presente estudo foi realizado a pesquisa das EOAT apenas nas frequências de 0,5 a 4 kHz, sendo possível observar a presença de atenuação da relação sinal/ruído na frequência de 4 kHz tanto no grupo estudo quanto no grupo controle.

Concordando com o estudo de Marler et al. (2010), outros estudos encontraram ausência de EOA ou amplitude das respostas reduzidas, concluindo da mesma forma a presença de alterações subclínicas, uma vez que encontraram tais alterações na presença de limiares auditivos normais e ausência de patologias de orelha média (Barozzi et al., 2012; Paglialonga et al., 2012).



Os achados do presente estudo mostram que, de todos os sujeitos com EOAT ausentes, apenas dois (25%) obtiveram limiares auditivos dentro da normalidade, ao contrário dos estudos já citados, os quais encontraram um número maior de sujeitos com SW apresentando limiares auditivos normais. Essa diferença se deve ao fato de que o presente estudo avaliou apenas adultos, com média de idade de 25,9 anos, os quais já apresentavam danos auditivos perceptíveis caracterizados por limiares auditivos aumentados nas frequências altas. Embora o número expressivo de sujeitos avaliados, no estudo de Barozzi et al. (2012), os autores avaliaram predominantemente crianças, bem como no estudo de Marler et al. (2010), as quais apresentam limiares auditivos dentro da normalidade, em sua grande maioria. Tais dados reforçam a afirmação de que sujeitos com SW apresentam perda auditiva progressiva, apresentando EOA com indícios de sinais de alterações subclínicas na infância e constatação dessas alterações na idade adulta por meio dos limiares psicoacústicos alterados.

No presente estudo, após análise dos resultados obtidos nos PEATE, observou-se alteração em pelo menos uma das orelhas em todos os pacientes com SW, sendo que pelo menos uma onda ou interpico apresentou aumento de latência (Tabela 7). De maneira geral, a principal alteração encontrada nos PEATE foi o aumento da latência absoluta da onda I, com 53,3% de resultados alterados na orelha direita e 60% na orelha esquerda, e da onda III com 73,3% de resultados alterados na orelha direita e 46,6% na orelha esquerda (Gráfico 5). Os resultados deste estudo sugerem que indivíduos com SW apresentam alterações na região dos núcleos cocleares evidenciadas pelo aumento de latência da onda III em mais da metade dos sujeitos com SW. A tendência a significância estatística mostra uma possível alteração na porção distal do nervo auditivo, caracterizado pelo aumento de latência da onda I.

Gothelf et al. (2006) encontraram latências das ondas I, III e V aumentadas em indivíduos com SW em comparação a indivíduos com desenvolvimento típico, porém com intervalos interpicos dentro dos valores de normalidade. Para os autores, as ondas III e V foram prolongadas em decorrência do aumento da latência da onda I, concluindo a existência de

uma dessincronização das fibras do nervo auditivo ou uma disfunção na interação entre as células ciliadas da cóclea e a porção distal do nervo auditivo. No entanto, no que se refere ao grupo estudo, os autores não descartaram sujeitos com alterações de orelha média, o que nos leva a considerar que o atraso de latência da onda I encontrada pelos autores também possa ser em decorrência das alterações condutivas presentes nesta população.

Os achados do presente estudo não concordam com o estudo de Barozzi et al. (2012), uma vez que os autores encontraram PEATE com latências e intervalos interpicos das ondas I, III e V dentro dos padrões de normalidade, concluindo a ausência de alterações retrococleares em indivíduos com SW. Mais uma vez podemos correlacionar tal diferença a idade dos sujeitos avaliados em cada estudo. Embora o número total de sujeitos avaliados no estudo citado acima tenha sido expressivo, os autores realizaram o PEATE em apenas 14 sujeitos, com média de idade de 16,5 anos, ao contrário do presente estudo que avaliou 15 sujeitos, porém, com média de 25,9 anos.

Silva et al. (2020) também realizaram os PEATE em uma amostra de crianças com média de idade igual a 11,9 anos e não encontraram diferenças estatisticamente significantes com relação as latências e interpicos das ondas I, III e V, comparadas ao grupo controle, levando os autores a descartarem a presença de alterações retrococleares na amostra estudada. Como já citado por outros estudos, as alterações auditivas nos sujeitos com SW tem caráter progressivo e sugerem fragilidade coclear. Logo, os resultados obtidos nos PEATE são passíveis de mudanças ao longo do tempo. Não há relatos na literatura de estudos que avaliaram os PEATE em sujeitos com SW longitudinalmente, o que seria interessante para comparar os resultados de crianças, adolescentes e adultos com o objetivo de verificar as mudanças quanto a latências absolutas, intervalos interpicos e amplitude das respostas do PEATE.

Quanto aos PEALL, após a análise qualitativa observou-se que os indivíduos com SW apresentaram anormalidade do componente N2 (o qual apresentou diferença estatisticamente significativa comparando-se com a

literatura) e do componente P3, o qual apresentou tendência a significância estatística, sendo que o GE apresentou maior quantidade de respostas alteradas em comparação ao GC (Tabela 12).

Fraga et al. (2019) avaliaram 14 sujeitos com SW por meio dos PEALL e, ao comparar seus resultados com o proposto por Mc Pherson (1996), encontraram latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 atrasadas, sugerindo a presença de resposta neural lentificada em sujeitos com SW. Uma limitação metodológica importante nesse estudo foi a ausência de grupo controle. Silva et al. (2017) pontuaram que a diversidade de protocolos e parâmetros utilizados como posicionamento dos eletrodos, tipos de estímulos e intervalos inter-estímulo no momento do registro dos PEALL deve ser considerada ao decidir comparar os resultados obtidos com a literatura, uma vez que podem gerar respostas diferentes.

Não foram observadas diferenças entre as orelhas direita e esquerda no presente estudo, o que indica que a lateralidade não influenciou nas respostas obtidas.

Após comparação entre os grupos, foi possível observar aumento das latências dos componentes P1, N1, N2 e P3, com exceção do componente P2, que, embora tenha apresentado valores mais elevados com relação ao GC, não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p$ -valor= 0,396). Tais resultados sugerem déficit nos estágios iniciais do processamento da informação auditiva e nos estágios tardios, relacionados a atenção, discriminação e processamento temporal do estímulo acústico. (Tabela 15)

Em estudo recente, Silva et al. (2020) avaliaram crianças e encontraram resultados semelhantes, com aumento da latência de todos os componentes, com exceção do componente P2. Os autores concluíram pela presença de diminuição da velocidade de processamento da informação sonora em sujeitos com SW.

Contrariando os achados do presente estudo, Pinheiro et al. (2011) avaliaram os PEALL por meio de sentenças e encontraram latências dos componentes N1 e P2 com valores menores comparados ao GC, sugerindo

que indivíduos com SW apresentam maior velocidade de processamento da informação para distinguir determinadas características do estímulo acústico.

Outro fator que pode estar relacionado ao atraso da latência em sujeitos com SW é a ausência do gene *LIMK1*, o qual é responsável por codificar a proteína tirosina quinase que, dentre outras funções, é também responsável pelo desenvolvimento das funções cognitivas e influencia na transmissão sináptica (Meng et al., 2002; Meng et al., 2003; Hoogenraad et al., 2004).

No que se refere às medidas de amplitude, observou-se que o GE apresentou aumento das amplitudes de P1-N1 e P2-N2, o que indica aumento da atividade neuronal para a detecção e a discriminação dos estímulos sonoros. Por outro lado, foi observada diminuição da amplitude de N2-P3, que se refere ao processamento atencional de ordem superior do córtex auditivo (Gráfico 9). Tais dados sugerem que, embora sujeitos com SW apresentem integridade da via auditiva para detectar e discriminar um estímulo auditivo, evidenciada pelo aumento de atividade neuronal significativamente maior quando comparado ao GC, quando requeridos a manter atenção a um determinado estímulo seu desempenho se mostra muito inferior. Ou seja, a diminuição da amplitude de N2-P3 encontrada neste estudo indica que indivíduos com SW apresentam hipoatividade quando requeridos a manter atenção ao estímulo sonoro, alocando menor quantidade de neurônios para a identificação do estímulo raro.

Cabe ressaltar aqui que todos os participantes com SW demonstraram bom entendimento das instruções para a realização do exame, sendo realizado um treinamento prévio para a certificação de capacidade de compreensão dos sujeitos.

Neste estudo não foi realizada a análise do Quociente de Inteligência (QI) dos participantes, no entanto estudos anteriores demonstram que a deficiência intelectual apresentada pelos sujeitos com SW não se correlaciona com os resultados dos PEALL (Mills et al., 2013, Jacobs et al., 2018).

Os resultados deste estudo corroboram o estudo de Zarchi et al. (2015), no qual foi encontrado aumento da amplitude do complexo P1-N1-P2

e do MMN comparado a um GC. Os autores concluíram que o processamento auditivo central de pessoas com SW é hiperativo e que o aumento do complexo P1-N1-P2 e do MMN sugere processos alterados de codificação e discriminação auditiva nessa população. Os achados deste estudo também podem sugerir maturação atrasada ou não usual do processamento auditivo central, o que pode afetar o desenvolvimento das funções cognitivas em sujeitos com SW, de acordo com os autores.

Jacobs et al. (2018) utilizaram estímulos musicais e não encontraram amplitudes aumentadas, com exceção do componente P2. Os autores sugerem que sujeitos com SW podem alocar recursos neurais adicionais para a classificação dos estímulos auditivos, pelo menos quando solicitados a prestarem atenção; no entanto, eles apresentaram maior dificuldade em manter atenção quando os estímulos apresentados foram semelhantes entre si, discordando da hipótese de hiper-responsividade sensorial auditiva. Ao invés disso, os autores destacaram que indivíduos com SW podem ter maior dificuldades em manter atenção aos estímulos auditivos quando comparados ao grupo controle, o que corrobora os achados do presente estudo.

Para a classificação da hiperacusia apresentada pelos sujeitos com SW, foi aplicado o *Hyperacusis Screening Questionnaire* (Gothelf et al., 2006). Dos 15 pais entrevistados, 73,33% referiram que seus filhos apresentam dor e/ou desconforto quando expostos a determinados sons do ambiente. Quando considerado a presença dessa alteração no passado, esse valor ficou em 86,66% (Quadro3). Gothelf et al. (2006) aplicaram o mesmo questionário e constataram que 84% dos sujeitos referiram ter desconfortos a alguns sons do ambiente, dados semelhantes aos obtidos no presente estudo.

Para 46,6% das famílias entrevistadas, a idade na qual o seu filho mais sofreu com os sons foi entre cinco e 10 anos. Gothelf et al. (2006) encontraram o pico de hiperacusia por volta dos 5,7 anos. Uma possível justificativa para o pico de hiperacusia estar dentro desta faixa etária é que essa idade reflete os primeiros anos de vida escolar da criança, período no qual o indivíduo é exposto a ruídos intensos em ambiente fechado que não se assemelham em nada com os sons do ambiente doméstico.

Também Levitin et al. (2005), após aplicação de um questionário com familiares de sujeitos com SW, encontraram 79% de odinocúria e 90,6% de alodinia auditiva, de acordo com a resposta dos pais ou cuidadores. Embora os autores tenham usado a expressão verdadeira hiperacusia para definir outra manifestação auditiva, os termos odinocúria e alodinia se referem a limiar rebaixado de dor e medo e/ou aversão a sons, respectivamente; sintomas comumente apresentados por sujeitos com SW que, de acordo com a literatura, dá-se o nome de hiperacusia.

Embora os responsáveis tenham referido que a idade em que a criança mais sofreu com a sensibilidade a sons foi entre cinco e 10 anos e que esta influencia de forma leve no cotidiano, observou-se que a sensibilidade aos sons ainda é uma queixa presente na vida adulta para a maioria dos casos (Quadro 3). Entre os principais tipos de sons que mais incomodam, destacaram-se máquinas elétricas, fogos de artifício e gritos, sendo que as principais reações comportamentais foram tapar as orelhas, deixar o local e reclamar do som (Quadro 4). Tais dados concordam com os obtidos no estudo de Johnson et al., (2001), que encontraram hiperacusia persistente, com diferentes graus de interferência nas atividades de vida diária de sujeitos avaliados. Os autores sugerem que a hiperacusia esteja relacionada a falta de modulação do sistema olivococlear medial.

Ainda, alguns estudos relacionaram a hiperacusia a alterações de origem genética, como a disfunção da *5 HT* (serotonina), a qual é observada em indivíduos com patologias frequentemente associadas à hiperacusia, como a enxaqueca, depressão e transtorno do estresse pós traumático. Sabe-se que um dos genes deletados na SW é o *STX1A*, o qual está relacionado com a atividade sináptica do órgão de Corti e com os níveis de serotonina; no entanto, são necessários mais estudos a fim de investigar a correlação entre a deleção do *STX1A* e a hiperacusia presente na SW (Mariage et al., 1995; Medeiros et al., 2021).

Também a deleção do gene *GTF2I* tem sido associada à presença de hiperacusia na SW. Li et al. (2009) criaram modelos de ratos com deleção do gene *GTF2I*, tal qual acontece na SW. Os autores observaram que as

cobaias apresentaram comportamento de hipersociabilidade e hipersensibilidade a sons.

Outros autores, porém, acreditam que a causa da hiperacusia seja devido às otites de repetição que esses indivíduos experienciam na infância ou esteja associada à ausência dos reflexos acústicos ipsilaterais (Baguley, 2003; Silva, 2017).

Uma limitação importante desse estudo foi a sua ocorrência durante o período de pandemia, o que fez com que alguns voluntários se recusassem participar do mesmo. Talvez, se houvesse um número maior de participantes, teríamos encontrado resultados mais fidedignos, uma vez que refletiria a população estudada com base em um número maior de sujeitos.

A ocorrência de novas pesquisas é de suma importância para que possamos melhor elucidar os mecanismos que envolvem os processos da audição em sujeitos com SW. Muitos estudos já demonstraram forte influência da genética, porém ainda não há um consenso sobre o real impacto da deleção gênica no sistema auditivo periférico e central desses sujeitos.

Estudos internacionais e nacionais apresentam dados consistentes acerca das manifestações no sistema auditivo periférico de sujeitos com SW. No entanto, devido à falta de consenso existente na literatura acerca dos achados dos PEATE e PEALL, faz-se necessário realizar novos estudos longitudinais a fim de caracterizar esses potenciais em todas as fases da vida desses indivíduos.

## 8. Conclusão

Frente aos resultados obtidos pode-se concluir que indivíduos adultos com SW apresentam:

- perda auditiva neurossensorial precoce nas frequências altas (a partir de 3 kHz), associada à hiperacusia;

- ausência de EOAT ou amplitude de respostas rebaixadas (mesmo diante de limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade), sugerindo fragilidade coclear e/ou sinais subclínicos de alterações auditivas;

- aumento de latência das ondas I e III do PEATE sugerindo alteração em tronco encefálico baixo (porção distal ao nervo auditivo e núcleos cocleares);

- atraso na latência dos componentes dos PEALL, sugerindo déficit / comprometimento nos estágios iniciais do processamento da informação auditiva e nos estágios mais tardios, relacionados à atenção, discriminação e processamento temporal do estímulo acústico;

- aumento da amplitude de P1-N1, P2-N2 e o rebaixamento significativo de N2-P3 sugerindo, respectivamente, maior resposta neuronal para identificação das características físicas do estímulo acústico e dificuldades atencionais significativas quando requeridos a desempenhar tarefa auditiva.



## 9. Referências Bibliográficas

1. Anias R, Lima MAMT, Kós AOA. Avaliação da influência da idade no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(1):84-9.
2. Baguley DM. Hyperacusis. *J R Soc Med* 2003; 96:582-5.
3. Barozzi S, Soi D, Comiotto E, Borghi A, Gavioli C, Spreafico E, et al. Audiological findings in Williams syndrome: A study of 69 patients. *Am J Med Genet Part A.* 2011:759–71.
4. Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C, et al. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur. J. Med. Genet.*, 56 (2013), pp. 490-6.
5. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear.* 1990;11:82–92.
6. Borg I, Delhanty JD, Baraitser M. Detection of hemizygoty at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. *J. Med. Genet.* 1995. 32, 692e696.
7. Bussab WO, Morettin PA (2010). *Estatística Básica (6ª Ed.)*. São Paulo: Saraiva.
8. Canales CP, Wong AC, Gunning PW, Housley GD, Hardeman EC, Palmer SJ. The role of GTF2IRD1 in the auditory pathology of Williams-Beuren Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015 Jun;23(6):774-80. doi: 10.1038/ejhg.2014.188. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25248400; PMCID: PMC4795059.
9. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2004:255–64.
10. Durrant JD, Ferraro JA. Potenciais auditivos evocados de curta latência: eletrococleografia e audiometria de tronco encefálico. In: Musiek FE, Rintelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. São Paulo: Manole; 2001. cap. 8. p. 193-238.
11. Fagundes Silva LA, Honjo Kawahira RS, Kim CA, Matas CG. Abnormal auditory event-related potentials in Williams syndrome. *Eur J Med Genet.* 2021 Mar;64(3):104163. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104163. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33571693.
12. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics (5th ed.)* Sage Publications.2018.p.816.

13. Fraga RB, Sleifer P, Machado Rosa RF, Gazola Zen PR. Peripheral and central auditory findings individuals with Williams syndrome. *J. Health Sci.* 2019;9(2) 86-93.
14. Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: Characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology.* 2006;66(3):390-5.
15. Hoogenraad CC, Akhmanova A, Galjart N, De Zeeuw CI. Limk1 and Clip-115: linking cytoskeletal defects to Williams Syndrome. *Bioessays.* 2004;26(2):141-50.
16. Jackowsky AP, Rando K, Araujo CM, Del Cole CG, Silva I, Lacerda ALT. Brain abnormalities in Williams syndrome: A review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *Eur J of paediatric neurology.* 2009;13:305–16.
17. Jacobs M, Dykens EM, Key AP. Attentional rather than sensory differences characterize auditory processing in Williams syndrome. *Brain Cogn.* 2018 Mar;121:24-37. doi: 10.1016/j.bandc.2018.01.005. PMID: 29353707.
18. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-5
19. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970;11(3):156-61.
20. Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human-auditory evoked potential: Possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970;167:1517- 8.
21. Johnson LB, Comeau M, Clarke KD. Hyperacusis in Williams syndrome. *J Otolaryngol.* 2001;30(2):90-2. <http://dx.doi.org/10.2310/7070.2001.20811> . PMID:11770962.
22. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function and use. *Br Med Bull.* 2002; 63:223–41
23. Kielty CM. Elastic fibres in health and disease. *Expert Rev Mol Med.* 2006; 8:1–23.
24. Klein AJ, Armstrong BL, Greer MK, Brown FR. Hyperacusis and otitis media in Individuals with Williams Syndrome. *Journal of Speech and Hearing Disorders.* 1990;55: 339-44.
25. Levitin DJ, Cole K, Lincoln A, Bellugi U. Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005 May;46(5):514-23.

26. Levitin DJ, Menon V, Schmitt JE, et al. Neural correlates of auditory perception in Williams syndrome: an fMRI study. *Neuroimage*. 2001; 18(1):74-82. doi:10.1006/nimg. 2002. 1297
27. Levitin DJ, Cole K, Chiles M, Lai Z, Lincoln A, Bellugi U. Characterizing the musical phenotype in individuals with Williams syndrome. *Child Neuropsychology*. 2004; 10:223-47.
28. Levitin DJ, Bellugi U. Musical abilities in individuals with Williams syndrome. *Music Perception*. 1998;15:357-89.
29. Li HH, Roy M, Kuscuoglu U, Spencer CM, Halm B, Harrison KC, Bayle JH, Splendore A, Ding F, Meltzer LA, Wright E, Paylor R, Deisseroth K, Francke U (2009) Induced chromosome deletions cause hypersociability and other features of Williams-Beuren syndrome in mice. *EMBO Mol Med* 1:50-65
30. Lloyd LL, Kaplan H. Audiometric interpretation: a manual of basic audiometry. University Park Press: Baltimore; 1978. p. 16
31. Marler JA, Eifenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2005;318-27.
32. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: Cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet Part C*. 2010;249-65.
33. Marriage J, Barnes N. Is central hyperacusis a symptom of 5-hydroxytryptamine (5-HT) dysfunction? *The Journal of Laryngology & Otology*. 1995;109(10), 915-21.
34. Matas CG. Medidas eletrofisiológicas da audição: Audiometria de Tronco Encefálico. In: Renata Mota Mamede Carvallo. Fonoaudiologia: Informação para a formação. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003. 43-57
35. Matsumoto N, Kitani R, Kalinec F. Linking LIMK1 deficiency to hyperacusis and progressive hearing loss in individuals with Williams syndrome. *Commun Integr Biol*. 2011;4(2):208-210. doi:10.4161/cib.4.2.14491.
36. McPherson DL. *Late potentials of the auditory system (evoked potentials)*. San Diego: Singular Press; 1996.
37. Medeiros ABD, Praxedes LA. Correlação entre o fenótipo na Síndrome de Williams e os genes deletados. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4,n.1,p.2128-2141 Jan/Feb.2021.

38. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Falls DL, Jia Z. Regulations of spine morphology synaptic function by LIMK1 and the action cytoskeleton. *Rev.Neurosci.*2003;14(3):233-40
39. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson, M, et al. Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron.*2002;35(1):121-33
40. Mervis CB, Morris CA, Bertrand J, Robinson BF. Williams syndrome: Findings from an integrated program of research. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Developmental cognitive neuroscience. Neurodevelopmental disorders.* 1999. (p. 65–110). The MIT Press
41. Mills DL, Dai L, Fishman I, Yam A, Appelbaum LG, St. George M, et al. Genetic mapping of brain plasticity across development in Williams syndrome: ERP markers of face and language processing. *Develop Neuropsychol.* 2013;38(8):613-42
42. Momensohn-Santos TM, Dias A, Valente C, Brasil L. Métodos objetivos de avaliação. In: Momensohn-Santos TM, Russo ICP, organizadores. *Prática da audiologia clínica.* 5a ed. rev. e ampl. São Paulo: Cortez; 2011.
43. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *Journal of Pediatrics.* 1988;113(2):318–26.
44. Musiek FE, Lee WW. Potenciais auditivos de média e longa latência. In: Musiek FE, Lee WW. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva.* São Paulo: Manole; 2001. p. 239-67.
45. Nigam A, Samuel PR. Hyperacusis and Williams syndrome. *J Laryngol Otol.* 1994;108(6):494-6.
46. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 1997. World Wide Web URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
47. Paglialonga A, Barozzi S, Brambillac D, Soib D, Cesarani A, Gagliardi C, et al. Cochlear active mechanisms in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome: Time frequency analysis of otoacoustic emissions. *Hearing Research.* 2011. 272 157-67.
48. Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, Soi D, Cesarani A, Spreafico E, et al. Analysis of subtle auditory dysfunctions in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(11):1861-5.

49. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin.* 1974;36(2):179-90.
50. Pinheiro AP, Galdo-Alvarez S, Rauber A, Sampaio A, Niznikiewicz M, Gonçalves OF. Abnormal Processing of emotional prosody in Williams syndrome: an event-related potentials study. *Rev. Dev Disabil.* 2011;32(1):133-47
51. Russo ICP, Lopes LQ, Brunetto Borgianni LM, Brasil LA. Logoaudiometria. In Momensohn-Santos TM, Russo ICP. *Prática da Audiologia Clínica.* 5ª Ed. São Paulo: Cortez, 2005.p.135-54
52. Santos TM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica.* 3ª Ed. São Paulo: Cortez, 1991.
53. 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.
54. Silva LAF, Magliaro FCL, Carvalho ACM, Matas GC. Maturation of long latency auditory evoked potentials in hearing children: systematic review. *CoDAS.* 2017;29(3):e20160107
55. Silva LAF, Kawahira RSH, Kim CA, Matas CG. Audiological profile and cochlear functionality in Williams syndrome. *Codas.* 2022 Jan 12;34(3):e20210041. Portuguese, English. doi: 10.1590/2317-1782/20212021041. PMID: 35043861.
56. Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas.* São Paulo: Tecmedd, 2016. p.122-3.
57. Shouten JP, Mc Elgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002 Jun 15;30(12):e57.
58. Stromme P, Bjornstad, PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J. Child Neurol.* 2002; 17, 269-71.
59. Van Borsel J, Curfs LM, Fryns JP. Hyperacusis in Williams syndrome: A sample survey study. *Genet Couns.* 1997; 8: 121– 6.
60. Zarchi O, Attias J, Raveh E, Basel-Vanagaite L, Saporta L, Gothelf D. A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) Syndromes. *The Journal of Pediatrics.* 2011;158(2):301-6.

61. Zarchi O, Avni C, Attias J, Frisch A, Carmel M, Michaelovsky E, et al. Hyperactive auditory processing in Williams syndrome: Evidence from auditory evoked potentials c. *Psychophysiology*. 2015;52(6):782-9.

**Anexo A****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 do projeto: POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS EM ADULTOS  
COM SÍNDROME DE WILLIAMS

Pesquisadora: Fga. Jacqueline Aquino do Nascimento

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 (a) para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a audição periférica e central de pacientes com síndrome de Wiliams.

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

**Audiometria Tonal:** você vai escutar alguns apitos, por meio de um fone de ouvido, tendo que levantar a mão ou apertar um botão sempre que ouvi-los.

**Logoaudiometria:** você irá escutar algumas palavras e terá que repetí-las.

**Emissões Otoacústicas:** Para este exame, você terá que permanecer sentado. Serão inseridos fones em ambos os ouvidos e você ouvirá uma série de cliques. Esse exame é objetivo e não dependerá da sua resposta.

**Avaliação Eletrofisiológica da audição:** Antes de iniciar este exame será necessário limpar a pele com uma pasta especial, em seguida, serão fixados, alguns eletrodos com esparadrapo microporoso. Você será posicionado em uma poltrona reclinável com fone de ouvido e serão apresentados alguns sons que você terá que identificá-los.

Caso você apresente desconforto dentro da cabina acústica ou com os apitos apresentados, o exame será interrompido imediatamente. Caso necessite de atendimento médico, você será encaminhado para a equipe médica do Instituto da Criança.

O benefício desta pesquisa é a realização de uma avaliação audiológica completa (periférica e central) em todos os participantes e, caso



seja identificado quaisquer comprometimentos auditivos, o indivíduo será encaminhado para o tratamento que se fizer necessário.

Você terá plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, sendo o sigilo e privacidade mantidos. Este documento contém duas vias 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 à sua participação, porém terá 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 para esclarecimento de dúvidas.

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

Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre as questões éticas envolvidas na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (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)

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito do estudo “Potenciais evocados auditivos em adultos com Síndrome de Williams” e que discuti as informações acima com a pesquisadora responsável Carla Gentile Matas ou pessoa por ela delegada Fga. Jacqueline Aquino do Nascimento sobre a minha decisão em participar desse estudo. Declaro ainda que ficaram claros para mim os objetivos, procedimentos, potenciais desconfortos, riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar

desse estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

---

Assinatura do responsável

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

---

Assinatura do responsável pelo estudo

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

## Anexo B



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 \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_  
Profissão \_\_\_\_\_ Enc( ) Externo \_\_\_\_\_ ( ) LIF \_\_\_\_\_ Escolaridade \_\_\_\_\_  
End: \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_  
Fone: \_\_\_\_\_ Comunidade USP SIM ( ) NÃO ( ) N° USP/Unidade \_\_\_\_\_  
N° CDP \_\_\_\_\_ Data do Exame: \_\_\_\_\_ Estagiária \_\_\_\_\_

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

## ANTECEDENTES PESSOAIS

( ) Acidentes ( ) Diabetes ( ) Meningite  
( ) Alergia? A que? ( ) Hipertensão ( ) Pneumonia  
( ) Bronquite ( ) Infecção de garganta ( ) Problema renal  
( ) Câncer ( ) Malária ( ) Sarampo  
( ) Catapora ( ) Resfriados frequentes ( ) HIV  
( ) Caxumba ( ) Sífilis ( ) 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

( ) Desorganizado ( ) Fala baixo ( ) Perturbação em ambiente ruidoso  
( ) Desastrado ( ) Fala alto ( ) Reclama do barulho  
( ) Desatento ( ) Ouve mal ( ) Dificuldade para ouvir ao telefone  
( ) Distraído ( ) Aumenta o volume da TV ( ) Dificuldade para entender conversa no ruído  
( ) Esquecido ( ) Pedir para repetir o que foi falado ( ) Dificuldade para entender conversa no silêncio  
( ) 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 C

### Hyperacusis Screening Questionnaire

(Gothelf, et al 2006)

#### Hiperacusis in Williams syndrome – characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities

1. Atualmente seu filho fica assustado ou incomodado com certos sons?  
Sim ( ) Não ( )

2. Se seu filho não se incomoda, isso foi um problema no passado?  
Sim ( ) Não ( )

Se você respondeu SIM para as questões 1 ou 2 você está convidado a responder esse questionário.

3. Em qual idade seu filho sofreu mais com os sons?

4. O quanto a sensibilidade aos sons interfere nas funções diárias do seu filho (a):

a) Não interfere;

b) Interferencia leve: Reclama do som mas não parece atrapalhar suas atividades;

c) Interferencia moderada: o som o distrai significativamente ou faz com que interrompa suas atividades;

d) Interferencia severa: foge do local do som ou precisa ser preparado antes de ir a algum lugar onde será exposto ao som;

e) Interferencia muito severa: se comporta de maneira selvagem, perdendo a paciência e evitando ir ao local com o som.

5. Especifique quais sons incomodam ou incomodaram seu filho e descreva qual é/foi a resposta típica a esse som:

Tipo de som	Presente	Passado	Resposta ao som
Ferramentas/Maquinas elétricas Especifique _____  Fogos de Artifício  Trovão  Balão estourando  Gritos  Conversa alta  Música alta  Sirenes/alarmes  Veículo Motorizado Especifique _____			

Latidos			
Apito			
Martelo			
Telefone			
Outros			
Especifique _____			

## Anexo D

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS EM ADULTOS COM SÍNDROME DE

**Pesquisador:** CARLA GENTILE MATAS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 83007318.2.0000.0065

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.504.522

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto para determinação de potencial evocado em pacientes portadores de síndrome de Williams, visando esclarecer o comprometimento otológico coletivo nesta síndrome.

#### Objetivo da Pesquisa:

POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS EM ADULTOS COM SÍNDROME DE WILLIAMS

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Com riscos mínimos dependente da inserção dos eletrodos de potencial evocado.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Muito adequada

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

Adequados e pertinentes.

#### Recomendações:

Aprovação

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

Nenhuma

#### Considerações Finais a critério do CEP:

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.248-900

**UF:** SP

**Município:** SÃO PAULO

**Telefone:** (11)3833-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br