

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Rayane Brum de Fraga

**Achados audiológicos  
periféricos e centrais em  
indivíduos portadores de  
síndrome de Williams**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre

2017

**Rayane Brum de Fraga**

# **Achados audiológicos periféricos e centrais em indivíduos portadores de síndrome de Williams**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen  
Co-orientadora: Dra. Pricila Sleifer  
Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

**Porto Alegre**

**2017**

### Catálogo na Publicação

Brum de Fraga, Rayane

Achados audiológicos periféricos e centrais em indivíduos portadores de síndrome de Williams / Rayane Brum de Fraga. -- 2018.

85 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2018.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen ;  
coorientador(a): Pricila Sleifer, Rafael Fabiano Machado Rosa.

1. Síndrome de Williams. 2. Potencial Evocado Auditivo. 3. Audição. I. Título.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, que nunca deixaram de acreditar que eu era capaz de seguir os meus sonhos.

Ao meu irmão, por ter me despertado o interesse no conhecimento.

Aos meus queridos orientadores, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa e Pricila Sleifer por todo o carinho e dedicação que tiveram comigo, sempre dispostos e de braços abertos para ensinar, além de incentivar o meu melhor desempenho.

Ao meu namorado Luca, pela paciência durante os momentos desafiadores destes dois anos.

Aos meus amigos, Luciano Viezzer Giacomazzi e Renata Soares por serem meus eternos parceiros.

E por último, mas não menos importante, ao meu grupo de pesquisa, o qual me auxiliou em todas as etapas deste trabalho, com grande apoio e motivação.

## Sumário

1.	Introdução .....	8
1.1	Sistema auditivo .....	8
1.1.1	Sistema auditivo periférico .....	9
1.1.2	Sistema auditivo central .....	10
1.2	Avaliação auditiva .....	11
1.3	Potenciais evocados auditivos .....	14
1.3.1	Classificação .....	15
1.3.2	Potencial evocado auditivo de longa latência .....	18
1.3.3	Aplicação clínica .....	21
1.4	Síndrome de Williams .....	23
1.4.1	Definição e incidência .....	23
1.4.2	Caracterização da síndrome .....	24
1.4.3	Achados audiológicos na síndrome de Williams .....	28
1.5	Referências .....	32
2.	Objetivos .....	43
3.	Artigo Científico .....	44
4.	Considerações Finais .....	67
5.	Anexo .....	68
	APÊNDICE A .....	82
	APÊNDICE B .....	85

**Lista de abreviaturas utilizadas**

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hz: Hertz

dB: Decibel

mm: Milímetro

dBNA: Decibel nível de audição

LRF: Limiar de Reconhecimento de Fala

IPRF: Índice Percentual de Reconhecimento de fala

ms: Milissegundos

PEAs: Potenciais Evocados Auditivos

PEATE: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

Kohms: Quilo-ohms

PEAML: Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

$\mu$ V: Microvolt

PEALL: Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

P0: Pico registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Pa: Pico positivo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Na: Pico negativo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Pb: Pico positivo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

P1: Pico de polaridade positivo próximo a 100ms

N1: Pico de polaridade negativo próximo a 100ms

P2: Pico de polaridade positivo próximo a 200ms

N2: Pico de polaridade negativo próximo a 200ms

P3: Potencial Cognitivo com pico de polaridade próximo a 300ms

$\Omega$ : Ohm

MMN: *Mismatch Negativity*

SW: Síndrome de Williams

OD: Orelha direita

OE: Orelha esquerda

## **Resumo da dissertação**

**Introdução:** A síndrome de Williams (SW) é uma alteração genética rara do neurodesenvolvimento. A síndrome pode apresentar manifestações associadas ao sistema nervoso central e prejuízos relacionados à linguagem e audição. É possível, também, observar alterações do sistema auditivo central, que podem ser diagnosticados por meio dos potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL). Até o presente momento existem poucos dados na literatura em relação à SW e ao sistema auditivo periférico e central. **Objetivo:** Descrever e analisar as respostas obtidas por meio da avaliação auditiva periférica e central em indivíduos com SW, verificando se existe associação entre achados audiológicos, sexo, idade e orelhas. **Material e métodos:** Estudo transversal, prospectivo e contemporâneo, no qual foram avaliados 14 indivíduos portadores da SW. As avaliações foram compostas por audiometria tonal, audiometria vocal, medidas de imitância acústica, potencial evocado auditivo de longa latência e potencial cognitivo (P3). **Resultados:** Verificamos como achados predominantes perda auditiva sensorineural de grau leve a moderado, curva timpanométrica tipo A e reflexos acústicos ausentes. Em relação à avaliação auditiva central, verificou-se atraso das latências em todos os componentes do PEALL em relação aos valores de normalidade descritos na literatura. Além disso, foi evidenciada diferença estatisticamente significativa na comparação entre orelhas e amplitude na avaliação do potencial cognitivo (P3), observando-se valores maiores na orelha esquerda. Na comparação com a idade, foi observada associação inversa com latência da onda P1. **Conclusão:** Os indivíduos com SW, desta amostra, demonstraram alterações na avaliação periférica e nas avaliações eletrofisiológicas do potencial evocado auditivo de longa latência e



potencial cognitivo. A presente pesquisa pode contribuir com a ampliação do conhecimento sobre o envolvimento central no fenótipo auditivo da SW.

**Palavras-chave:** Síndrome de Williams; avaliação auditiva; audição; potencial evocado auditivo.

## **1. Introdução**

Esta revisão tem como objetivo explicar os pontos considerados pertinentes do estudo, a fim de possibilitar uma maior compreensão ao leitor. Inicialmente será apresentado o sistema auditivo, abordando a porção auditiva periférica e central. A seguir, serão tratados os aspectos da avaliação audiológica, potenciais evocados auditivos e suas classificações, enfatizando o potencial evocado auditivo de longa latência. Será também abordada sua relevância e aplicabilidade clínica na população em estudo, a fim de contribuir com a literatura e trazer para a prática clínica a aplicação dessas avaliações.

### **1.1 Sistema auditivo**

O sistema auditivo é constituído por estruturas sensoriais e conexões centrais responsáveis pela audição. Esse sistema pode ser dividido em duas porções distintas, porém relacionadas, definidas como sistema auditivo periférico e sistema auditivo central.

O sistema auditivo periférico é formado pela orelha externa, orelha média, orelha interna e pelo sistema nervoso periférico (nervo vestibulococlear). O sistema auditivo central é constituído por vias auditivas aferentes e eferentes, a via eferente emerge do córtex até a cóclea e é por meio dessas vias que o sistema auditivo leva a informação da orelha média até o córtex (Silva e Dias, 2012; Bonaldi, 2015).

### 1.1.1 Sistema auditivo periférico

O sistema auditivo periférico envolve a captação e transmissão da onda sonora pela orelha e meato acústico externo, a transdução sonora na membrana timpânica, cadeia ossicular e músculos intratimpânicos, e o processamento da informação auditiva na cóclea e porção coclear do nervo vestibulococlear. A principal função da via auditiva periférica é atuar como um analisador de frequências e intensidades (Bonaldi, 2015; Menezes e Hyppolito, 2015).

A orelha externa é composta pelo pavilhão auricular e meato acústico externo, tendo como função proteger a membrana timpânica contra danos, captar e conduzir a onda sonora em direção à membrana (André e cols., 2012; Tefili e cols., 2013).

A cavidade timpânica contém uma cadeia de 3 ossículos: martelo, bigorna e estribo, os quais são responsáveis por conduzir as vibrações da membrana timpânica à orelha interna. A orelha média atua como um adaptador de impedâncias entre o ar e o líquido da cóclea, maximizando a transmissão da energia acústica (Tefili e cols., 2013).

A orelha interna é dividida em porção auditiva, constituída pela cóclea, e porção vestibular, responsável pelo equilíbrio, onde se encontram os canais semicirculares, sáculo e utrículo. As células ciliadas são células sensoriais que podem ser diferenciadas em internas e externas de acordo com sua posição ao longo do ducto coclear (Menezes e Hyppolito, 2015). As células ciliadas externas funcionam como um amplificador coclear, aumentando em até 50 dB a intensidade de um estímulo, com capacidade de seletividade de frequência (Bonaldi, 2012). A cóclea é preenchida por fluidos: a perilinfa, que preenche as rampas vestibular e timpânica, e a endolinfa, que se encontra no ducto coclear.

Ao longo deste ducto, situa-se o órgão espiral, responsável pela transdução do estímulo sonoro em potenciais de ação. Uma vez formados os potenciais de ação, ocorrem contrações nas células ciliadas externas, estimulando os cílios mais longos das células ciliadas internas. A estimulação dos cílios despolariza as células ciliadas internas e provoca a abertura dos canais de potássio, formando potenciais receptores que levam a liberação de neurotransmissores, formando-se uma mensagem sonora eletricamente codificada, enviada através do nervo coclear ao sistema nervoso central (Bonaldi, 2015).

### **1.1.2 Sistema auditivo central**

A porção central do sistema auditivo engloba toda a via auditiva desde o tronco encefálico até as áreas corticais (Sleifer, 2015). É um sistema complexo composto por fibras nervosas que transportam informações originadas no ramo coclear do nervo, por meio de potenciais de ação para o córtex e são chamadas de vias aferentes. As fibras nervosas que atuam na inibição e excitação de informações em estágios anteriores ao córtex são as vias eferentes (Momensohn-Santos e Russo, 2009).

A via auditiva aferente possui representação bilateral com predomínio contralateral no córtex. A via auditiva aferente é constituída pelas seguintes estruturas: núcleos cocleares, complexo olivar superior, leminisco lateral, colículo inferior, corpo geniculado medial e o córtex auditivo, que desempenham funções diferenciadas para cada etapa do processamento da informação (Sanches, 2016).

A informação ao ser processada na cóclea passa para neurônios que se encontram no gânglio espiral da cóclea e seus axônios formam o nervo coclear, parte do VIII par craniano. Após atingir o tronco encefálico, as fibras aferentes se dividem

em um ramo descendente, que termina na parte posterior do núcleo coclear anterior e no núcleo coclear posterior (Cingolani e Houssay, 2003).

A via auditiva eferente está organizada em uma cadeia neuronal que se dirige do córtex cerebral ou de outras estruturas em níveis superiores à cóclea para o órgão espiral (Burguetti e Carvalho, 2008; Terreros e cols., 2013). Existem três sistemas de neurônios eferentes que se destacam: trato olivococlear, que envia fibras para a cóclea, neurônios motores dos músculos da orelha média e fibras simpáticas (Cingolani e Houssay, 2003).

Quanto às funções da via eferente, são evidenciadas: habilidade de localização sonora, atenção seletiva, seletividade da frequência, controle da situação mecânica da cóclea, redução da atividade nervosa auditiva eliciada por estímulos sonoros, proteção de danos por ruído intenso, envolvimento dos mecanismos de retroalimentação que servem para a supressão de sinais auditivos indesejáveis (Jesus e cols., 2016).

## **1.2 Avaliação auditiva**

A avaliação audiológica tem como objetivo principal determinar a integridade do sistema auditivo, além de identificar tipo, grau e configuração da perda auditiva em cada orelha (Lopes e cols., 2015). Existem diversas avaliações que podem ser utilizadas para o diagnóstico de distúrbios e alterações relacionados à audição. As mais frequentemente utilizadas na prática clínica são: audiometria tonal, audiometria vocal e medidas de imitância acústica.

A audiometria tonal é realizada por meio de um audiômetro e o limiar auditivo é estabelecido pela resposta dada pelo indivíduo, com a indicação de presença ou

ausência da sensação auditiva, usando como referência o tom puro. É pesquisado o mínimo de intensidade sonora em que o indivíduo detecta a presença do tom puro em cada frequência avaliada na condução aérea (250, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz) ou por condução óssea (500, 1.000, 2.000, 3.000 e 4.000 Hz) tanto na orelha direita como na esquerda.

Para a realização da audiometria tonal, o paciente se encontra dentro da cabine audiométrica, geralmente sentado, com os fones e/ou vibrador ósseo. O fonoaudiólogo realiza o exame pesquisando via aérea e via óssea, constituindo um traçado audiológico, que determina o tipo, grau e configuração da perda auditiva. Se necessário, se faz uso do mascaramento, que nada mais é que um ruído utilizado para evitar o fenômeno da lateralização, que é a percepção do estímulo pela orelha contralateral à testada (Bento e cols., 1998; Lopes e cols., 2015).

Na realização da audiometria vocal pode ser utilizado o mesmo equipamento, porém são utilizados estímulos de fala, não tom puro, a fim de verificar a discriminação e reconhecimento da fala. A audiometria vocal é realizada com a utilização de uma lista de palavras foneticamente balanceadas e que fazem parte do vocabulário usual do indivíduo. As palavras devem ser apresentadas através de um microfone em diferentes intensidades, observando-se a porcentagem de inteligibilidade da palavra a cada intensidade. Os testes habitualmente utilizados na avaliação audiológica são o Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) (Menegotto e cols., 2015).

Para a pesquisa do LRF, o fonoaudiólogo deverá calcular a média dos limiares auditivos de 500 Hz, 1.000 Hz e 2.000 Hz. O teste é iniciado 30 dBNA ou 40 dBNA acima desta média tritonal. O profissional apresenta uma palavra dissílaba ou trissílaba e o paciente é orientado a repeti-la. A cada acerto são diminuídos 5 dBNA.

Quando houver o primeiro erro, aumenta-se 5 dBNA e apresenta-se quatro palavras por nível de intensidade. O valor do LRF é obtido quando o paciente acertar 50% das palavras apresentadas. O valor obtido deve ser compatível com a audiometria tonal liminar, podendo ser igual ou até 10 dBNA acima da média dos limiares tonais (Russo e cols., 2011).

Para a pesquisa do IPRF, o fonoaudiólogo deverá calcular a média dos limiares auditivos para 500 Hz, 1.000 Hz e 2.000 Hz. A seguir, o paciente é orientado a repetir uma lista com 25 monossílabos em cada orelha. A intensidade é mantida fixa, 30 ou 40 dB acima da média dos limiares já calculados. A cada acerto são pontuados 4%. Assim, ao final das 25 palavras o paciente pode obter um índice de 100% de acertos. Caso o número de monossílabos repetidos corretamente seja inferior a 88% deve-se apresentar uma lista com 25 dissílabos, repetindo-se o mesmo procedimento adotado com as palavras monossilábicas (Russo e cols., 2011; Borges e cols., 2016).

As medidas de imitância acústica são medidas objetivas da integridade e função do sistema periférico da audição. Permitem determinar a pressão da orelha média, a mobilidade da membrana timpânica, avaliar a tuba auditiva e a continuidade da cadeia ossicular. Caracteriza-se pela análise de respostas mecânicas do sistema auditivo em resposta à estimulação acústica e se relaciona com a transferência da energia acústica que ocorre quando as ondas sonoras chegam até o meato acústico externo, quando se aplica uma pressão sonora sobre a membrana timpânica, provocando a movimentação desta (Moraes e cols., 2012).

Também fornecem informações de recrutamento, predição do limiar auditivo e doenças retrococleares através da medida do reflexo acústico. O teste inclui timpanometria, medidas de complacência estática, pesquisa do limiar do reflexo acústico e suas possíveis adaptações (Jerger, 1970; Levy, 2015).

A timpanometria é a medida das alterações de complacência da membrana timpânica causadas pelas alterações de pressão induzidas no conduto auditivo. É representada graficamente por uma curva que mostra a mobilidade da membrana. Na medida da complacência estática quantifica-se a energia sonora refletida pela membrana (Carvalho e Sanches, 2015).

A presença do reflexo acústico é determinada por uma modificação da complacência da membrana causada por um som alto. O reflexo acústico deve aparecer 70 dB acima do limiar audiométrico, caso contrário pode ser considerado uma condição de recrutamento do som. É medido em diversas frequências, sendo normalmente utilizadas as frequências de 500, 2.000 e 4.000 Hz (Pereira e Anastasio, 2015).

As medidas de imitância acústica são realizadas através de um imitanciômetro, que possui um microfone sonda e um fone, a fim de emitir e captar as ondas sonoras.

Além da audiometria tonal e vocal e das medidas de imitância acústica, ainda existem outras avaliações, que não são tão amplamente utilizadas na prática clínica, porém são de extrema importância, como os potenciais evocados auditivos de longa latência.

### **1.3 Potenciais evocados auditivos**

A pesquisa dos potenciais evocados auditivos (PEAs) permite avaliar o sistema auditivo como um todo, desde sua porção periférica, como na eletrococleografia, até a sua porção mais central, como nos potenciais evocados auditivos de longa latência. O potencial evocado auditivo é uma atividade bioelétrica eliciada por estimulação auditiva, que acontece devido ao potencial de ação. O



potencial de ação consiste em uma sequência de alterações rápidas no potencial da membrana das células nervosas que são deflagradas por um agente elétrico, químico ou físico, os quais modificam o estado normal de repouso da fibra (Souza e cols., 2010; Sleifer, 2015).

A pesquisa dos PEAs é um método não invasivo para avaliar a integridade do sistema nervoso central e é utilizado frequentemente nas pesquisas no campo da audiolgia. Os PEAs consistem no registro da atividade elétrica que acontece no sistema auditivo em resposta a uma estimulação acústica. Sua aplicação clínica atualmente é mais abrangente, atingindo áreas como neurologia, neurocirurgia e neonatologia (Sleifer, 2008). São exames de grande valia no diagnóstico de alterações auditivas, sobretudo na infância, quando as crianças ainda não conseguem responder aos exames comportamentais, como a audiometria tonal (Sousa, Didoné e Sleifer, 2016).

### **1.3.1 Classificação**

Os potenciais evocados podem ser classificados de acordo com a sua fonte geradora, sendo conhecidos como potencial coclear e do nervo coclear, potenciais de tronco encefálico e potenciais subcortical e cortical. A classificação também pode estar relacionada à posição dos eletrodos em relação à fonte geradora do estímulo: potencial de campo próximo e potencial de campo distante. Se a classificação for de acordo com o padrão do estímulo gerador, o potencial será exógeno ou será endógeno. Os potenciais exógenos são aqueles que dependem apenas de um estímulo externo para serem evocados, ao passo que os potenciais endógenos dependem de uma demanda interna do sujeito, como, por exemplo, a sua atenção ao realizar o teste. Por

fim, os potenciais podem ser divididos de acordo com sua latência, ou seja, em potencial de curta latência, média latência e longa latência (Matas e cols., 2015; Sleifer, 2015).

Os potenciais de curta latência aparecem antes de 10 ms, os potenciais de média latência entre 10 e 80 ms e potenciais de longa latência de 80 a 750 ms (McPherson e cols., 2008; Souza e cols., 2010). A latência da onda indica o tempo de curso da atividade de processamento, enquanto a amplitude da onda demonstra a extensão da alocação neural envolvida nos processos cognitivos (Romero e cols., 2015). A análise da amplitude das ondas é realizada para a investigação da integridade neurológica (Sleifer e cols., 2007; Sleifer, 2008). Os aumentos das latências ou a diminuição das amplitudes das respostas evidenciam objetivamente alterações clínicas (Matas e Magliaro, 2015).

Dentro dos potenciais de curta latência se encontra a eletrococleografia e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), também descrito com a nomenclatura BERA. A eletrococleografia estuda os potenciais gerados nas células ciliadas do órgão de Corti e no nervo auditivo. Através dela é feita a análise do microfonismo coclear, que é um potencial sensorial gerado pelas células ciliadas externas, cuja amplitude pode atingir 10  $\mu$ V e tem o limiar em torno de 60 a 80 dB. A latência das respostas às fortes intensidades varia de 1,4 a 2,0 ms em indivíduos normais, e nos níveis limiares de 3,4 a 4,0 ms (Anastasio e Hyppolito, 2015).

O PEATE avalia objetivamente a sincronia neural do sistema auditivo do VIII par craniano até o lemnisco lateral e colículo inferior (Schochat, 1999; Sleifer, 2015). É composto por sete ondas, sendo as ondas I, III e V as mais visíveis e de maiores valores clínicos (Sleifer e cols., 2007). Através dessas análises é possível determinar o nível mínimo de resposta auditiva, caracterizar o tipo de perda auditiva, avaliar a

maturação do sistema auditivo central em neonatos, localizar topograficamente a lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico, realizar o monitoramento de cirurgias de fossa posterior e de pacientes em centro de terapia intensiva (Luccas e cols., 1983; Matas e Magliaro, 2015).

Os potenciais evocados auditivos de média latência (PEAML) são potenciais pós-sinápticos que ocorrem entre 11 e 80 ms. Sua análise é feita através das ondas positivas (ondas P) e negativas (ondas N) que são representadas por uma sequência de letras alfabéticas como Na, Pa, Pb, Nb (Sleifer, 2015). A análise das ondas é feita com base na latência, amplitude e morfologia, sendo que a diminuição da intensidade provoca aumento dos valores de latência e diminuição nos valores de amplitude. A latência corresponde à velocidade do processamento auditivo ao longo da via, enquanto a amplitude, é a atividade elétrica no nível do córtex gerado como resultado da estimulação auditiva e indica alterações funcionais (Oliveira e cols., 2016). A morfologia também é clinicamente importante, pois deve haver a presença do complexo Na-Pa entre 15 e 30 ms com reprodutibilidade das ondas (Simões, 2010).

Os PEAML são potenciais que captam informações dos núcleos e vias auditivas situadas na região tálamo-cortical e córtex auditivo primário, principalmente no trato tálamo-cortical. A captação desses potenciais reflete as atividades corticais envolvidas nas habilidades auditivas primárias (reconhecimento, discriminação e figura-fundo) e não primárias (atenção seletiva, sequência auditiva e integração áudio-visual). Também é bastante usado para investigar ou confirmar distúrbios do processamento auditivo (Castro e cols., 2015).

Os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) são respostas bioelétricas da atividade do tálamo e do córtex que ocorrem num intervalo entre 80 e 600ms, após a apresentação de um estímulo auditivo. Na pesquisa dos PEALLs,

podem ser avaliados, o complexo P1-N1-P2-N2 e o P3, também chamado de P300 e potencial cognitivo (McPherson, 1996; Reis e Frizzo, 2012).

### **1.3.2 Potencial evocado auditivo de longa latência**

Os PEALL refletem a atividade eletrofisiológica cortical envolvida nas habilidades de atenção, discriminação, memória, integração auditiva e capacidade de decisão (McPherson, 1996; Regaçone e cols., 2014).

Estes potenciais podem ser divididos em endógenos e exógenos. O potencial exógeno está relacionado às características do estímulo, ao passo que o endógeno é aquele que ocorre no cérebro em resposta a um evento interno, como a percepção ou cognição. O potencial endógeno é menos afetado pela intensidade e frequência do estímulo e mais pela atenção do indivíduo (Reis e Frizzo, 2015). Entre os potenciais exógenos encontram-se as ondas P1, N1, P2, enquanto as ondas N2, P3 fazem parte dos potenciais endógenos (Melo e cols., 2016b).

O complexo P1-N1-P2 fornece informações da chegada do estímulo auditivo ao córtex e início do processamento cortical, mostrando se o sinal sonoro foi recebido adequadamente ao nível do córtex auditivo. Enquanto a pesquisa do P3, envolve a realização de uma tarefa cognitiva (Reis e Frizzo, 2012).

Tanto para a realização do potencial evocado auditivo de longa latência quanto para o potencial cognitivo é feita a limpeza da pele para que os eletrodos sejam colocados, sendo o eletrodo terra na frente, juntamente com o eletrodo positivo. Os eletrodos negativos são fixados às mastoides direita e esquerda. É feita a verificação de impedância, que não deve ultrapassar  $5\Omega$ , nem ter  $2\Omega$  de diferença entre os eletrodos. A seguir é colocado o fone.

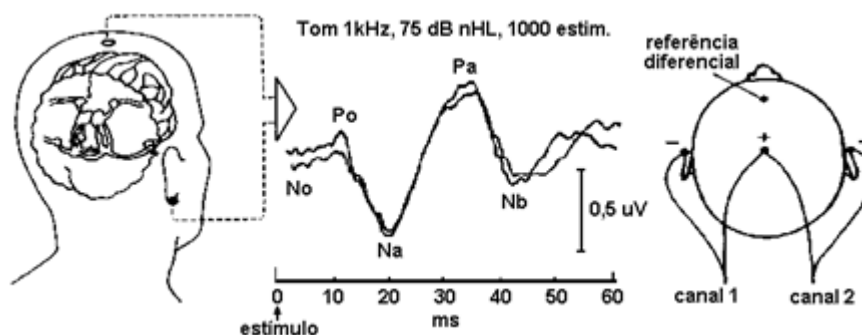


Figura 1. Posicionamento dos eletrodos para aquisição dos PEAs (fonte: Tavares, 2011).

A resposta eletrofisiológica é captada pelos eletrodos e passa por um processo de filtragem e amplificação, e posteriormente são promediadas (separadas dos artefatos), permitindo a observação e o registro das ondas P1, N1, P2 e N2, que são geradas pelo córtex auditivo, principalmente as estruturas provenientes das vias auditivas tálamo-cortical e cortico-corticais, córtex auditivo primário e áreas corticais associativas (Woods, 1987, Regaçone e cols., 2013).

Para um adulto, a onda P1 é caracterizada por um pequeno pico positivo com latência a cerca de 50 ms após o estímulo, N1 é um grande pico negativo em torno de 100 ms, e um segundo grande pico positivo é o P2, cerca de 200 ms após a estimulação (Durante e cols., 2014). A presença do complexo P1-N1-P2 indica que o estímulo sonoro foi detectado em córtex auditivo (Freitas e Lewis, 2015).

O N2 é considerado um componente misto, pois é eliciado tanto por fatores exógenos quanto endógenos (Junqueira e Frizzo, 2002; Barry e cols., 2003), ou seja, estará presente tanto no potencial evocado auditivo de longa latência quanto no potencial cognitivo. Seu fator exógeno contribui para tarefas de discriminação física do estímulo, como as características acústicas do estímulo. O fator endógeno do N2 está relacionado ao processamento de informações auditivas, envolvendo atividades

de atenção e percepção (Melo e cols., 2016).

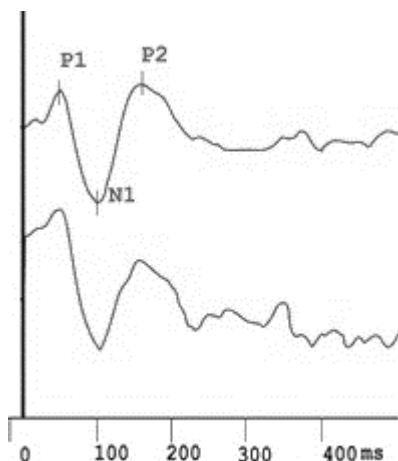


Figura 2. Registro das ondas P1, N1 E P2 (fonte: Santos e cols., 2006).

Para a realização do P3 a colocação dos eletrodos é a mesma, porém o paciente ouvirá diferentes estímulos, raros e frequentes. Então deverá prestar atenção ao estímulo raro, fazendo sua contagem preferencialmente mentalmente. Se isso não for possível, pode-se contar utilizando os dedos ou levantando a mão para sinalizar que percebeu a diferença entre os estímulos.

Os estímulos raros podem variar em frequência, intensidade, cliques entre sons de fala, *toneburst* entre cliques e omissão de uma série de estímulos (Ritter e cols., 1972; Picton e Hillyard, 1974; Panassol e cols., 2017).

Em consequência do processo de atenção durante o exame, observa-se uma onda positiva, que ocorre em aproximadamente 300 ms, com amplitude variando entre 10 e 20  $\mu\text{V}$  (Polich, 1986; Perez e cols., 2017). Essa onda é chamada de P3.

O P3 é fundamental para captar potenciais gerados no sistema nervoso autônomo central relacionados à cognição, possibilitando a maior compreensão sobre os processos cerebrais subjacentes ao processamento e à percepção auditiva (Reis e Frizzo, 2015). Este potencial investiga o mecanismo eletroquímico e o aspecto temporal da cognição, particularmente nas áreas relacionadas à atenção e à memória

recente (Schochat, 2003). Para a geração do P3 diversas estruturas estão envolvidas: córtex frontal, córtex auditivo supratemporal e hipocampo (Simões e cols., 2009; Massa e cols., 2011; Reis e cols., 2014).

### **1.3.3 Aplicação clínica**

Os componentes principais do potencial cognitivo sofrem mudanças substanciais no padrão de respostas dependendo do estágio do desenvolvimento do nascimento até a adolescência, o que oportuniza o seu uso para o monitoramento da função auditiva. Sendo assim, pode ser utilizado como biomarcador maturacional da via auditiva (Melo e cols., 2016a). Portanto se sabe que o potencial cognitivo é útil para viabilizar um maior conhecimento dos processos neurais de cada indivíduo, podendo ser utilizado para medir e monitorar as modificações neurofisiológicas do sistema nervoso central, principalmente em casos em que há déficit no processamento auditivo (Alvarenga e cols., 2005; Sleifer e cols., 2014).

Na prática clínica, a aplicação dos PEAs assumiu um papel essencial. A capacidade de registrar potenciais elétricos em diversos níveis do sistema nervoso tem produzido um grande número de aplicações relevantes em diversas áreas. Os PEAs têm se tornado parte da bateria de testes audiológicos, cujo objetivo é avaliar as manifestações dos diversos complexos eletrofisiológicos associados à ativação do sistema auditivo. Seu registro pode ser realizado por técnicas não invasivas e sem desconforto para o paciente (Sleifer, 2007; Sousa e cols., 2016).

Com o estudo desses potenciais podemos obter uma avaliação objetiva não somente da função, mas também da integridade neurofisiológica das vias auditivas (Souza e cols., 2010; Sharma e cols., 2013). Os PEAS fornecem uma medida adicional

significativa sobre o funcionamento do sistema auditivo e o processamento temporal da informação linguística. Além do diagnóstico audiológico, com o resultado destes procedimentos é possível proporcionar um planejamento de tratamento para um treinamento auditivo-linguístico e melhoria das habilidades auditivas necessárias para a aquisição de leitura e escrita (Frizzo, 2015).

Os potenciais evocados auditivos apresentam indicações específicas para a população pediátrica e adulta e os critérios de normalidade também diferem entre essas duas populações, principalmente em crianças em função do processo de maturação das vias auditivas (Sleifer, 2008). Indica-se, portanto, que a avaliação auditiva da população pediátrica seja realizada de forma diferente dos adultos (Sousa e cols., 2016).

O audiologista deve dar mais atenção a cada fase maturacional e de desenvolvimento da criança no momento da realização dos procedimentos audiológicos (Sousa e cols., 2016). Logo, a literatura aponta que os métodos eletroacústicos, juntamente com os métodos eletrofisiológicos e comportamentais (Sleifer, 2015), fornecem um melhor diagnóstico na população infantil, identificando tipo, grau e configuração de uma perda auditiva na criança, sendo essencial para uma correta intervenção (Luiz e Azevedo, 2014).

Os PEALL e P3 são um importante biomarcador para a maturidade da via auditiva central, além de um instrumento consistente no diagnóstico e monitoramento do processo terapêutico (Sleifer, 2015; Panassol e cols., 2017). Sendo assim, torna-se relevante caracterizar os PEALL em populações clínicas.

A próxima seção trata sobre a síndrome de Williams, abordando a sua etiologia, prevalência, além de dados sobre as suas características clínicas, comportamentais e audiológicas.



## 1.4 Síndrome de Williams

A síndrome de Williams (SW) também conhecida como síndrome de Williams-Beuren, foi descrita pela primeira vez por um médico neozelandês, John Williams, que relatou um grupo de quatro crianças com estenose aórtica supra-valvular, uma conformação facial insólita e déficit cognitivo (Williams e cols., 1961). No ano seguinte foi descrito na Alemanha, de forma independente, por Alois Josef Beuren, a mesma condição (Beuren e cols., 1964).

### 1.4.1 Definição e incidência

A SW é uma alteração genética rara do neurodesenvolvimento, causada por uma microdeleção, que envolve a perda de uma cópia de aproximadamente 20 genes presentes na região 7q11-23, que abrange 1.5 a 1.8 milhões de pares de bases (Li e cols., 2015). A maioria das deleções na SW originam-se na meiose paterna como resultado de erros de recombinação entre dois homólogos do cromossomo 7, mas também podem decorrem de rearranjos intracromossômicos entre cromátides irmãs (Dutly e Schinzel, 1996).

Na maior parte dos casos, a síndrome ocorre de forma esporádica, com baixo risco de recorrência (Honjo e cols., 2015). A sua frequência é de aproximadamente 1:7.500 indivíduos (Barozzi e cols., 2013).

O gene da elastina está deletado em aproximadamente 96% dos casos de SW (Ewart e cols., 1993), o que justifica a sua investigação para confirmação diagnóstica da SW. A deleção do gene pode ser identificada pelo estudo da região 7q11.23 pela técnica de citogenética molecular hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).

### 1.4.2 Caracterização da síndrome

As crianças portadoras da SW têm tipicamente fronte ampla, estreitamento temporal, raiz nasal baixa, estrabismo, ponta nasal bulbosa, achatamento malar (zigomático), boca larga, bochechas cheias, má oclusão dentária, mandíbula pequena e lóbulos proeminentes.

Os adultos geralmente têm sulcos supraorbitais proeminentes, raiz nasal estreita, achatamento malar, boca larga, lábios grossos, mandíbula pequena, má oclusão dentária e um longo pescoço, acentuado por ombros inclinados (Pober, 2010).

A hipercalcemia é uma manifestação comum na SW e pode estar presente, principalmente na infância, sendo a ocorrência deste sintoma bastante variável (Smoot e cols., 2005; Pober, 2010).

A deleção do gene da elastina pode ser responsável por diversas características da síndrome, incluindo a sintomatologia cardíaca. Este é o sinal clínico que frequentemente permite o diagnóstico precoce da SW. As alterações cardíacas são observadas em aproximadamente 75 a 80% dos pacientes com a SW, sendo a mais frequente a estenose aórtica (Sugayama e cols., 2003). Devido ao alto risco de morbidade e mortalidade, doenças cardíacas devem ser diagnosticadas precocemente (Collins, 2013).

Distúrbios do sistema nervoso central, como problemas emocionais e comportamentais, hiperatividade, depressão e ansiedade também podem ocorrer. Os indivíduos com SW tendem a demonstrar maior ansiedade em relação aos indivíduos com desenvolvimento típico (Graziani e cols., 2017). Além disso, estes indivíduos demonstram correlatos neurobiológicos semelhantes, em conexões límbico-frontais, com pessoas diagnosticados com transtorno de ansiedade (Ng e cols., 2015). A

ansiedade em SW compreende particularmente os medos fóbicos significativos, que podem resultar de anormalidades cardiovasculares associadas à síndrome (Pober, 2010).

Um padrão de sono atípico é comumente relatado na SW, incluindo alterações como fragmentação do sono, despertares frequentes, diminuição da eficiência do sono, o tempo de sono total e o sono REM (Bodizs e cols., 2012, Berencsi e cols., 2016).

O perfil cognitivo da SW é caracterizado por uma deficiência intelectual, de leve a moderada, com relativa preservação da linguagem e da memória verbal de curto prazo e prejuízo na construção visuoespacial (Mervis e cols., 2000; Tavano e cols., 2010).

O fenótipo comportamental da SW é marcado pela facilidade de interação social, desinibição, empatia, impulsividade, além de uma propensão para se aproximar de estranhos e julgamento social atípico, particularmente em situações sociais negativas ou perigosas (Haas e Reiss, 2012). Entretanto, há estudos que sinalizam autismo em indivíduos com SW, sendo evidenciados por aspectos genéticos e clínicos, como déficits sociocomunicativos, habilidades de atenção compartilhada, padrões comportamentais restritos, repetitivos e estereotípicos (Mervis e cols., 2015; Osório e cols., 2015). Edelman e cols. (2007) sugeriram que os sintomas do autismo poderiam ocorrer por conta da supressão de genes adicionais fora do intervalo típico da SW ou efeitos remotos sobre a expressão gênica em outros loci. Isso mostra como um fenótipo caracterizado pela hipersociabilidade pode coexistir com prejuízos nas áreas de interação e comunicação social (Teixeira e cols., 2016).

O termo "*Cocktail Party Speech*" atribuído aos indivíduos com a SW, foi mencionado pelos pesquisadores Udwin e Yule (1990) a fim de representar

comportamentos verbais e aspectos relacionados à personalidade dos indivíduos com a SW. Os comportamentos incluíam uma personalidade sociável, fala fluente, uso de frases e comportamentos estereotipados, clichês e o hábito de introduzir experiências pessoais irrelevantes ao contexto (Rossi e cols., 2007).

A sintaxe é entendida como a habilidade do uso de regras que governam a combinação de palavras em unidades de significado mais complexas. Estudos mostram que a habilidade sintática é uma das habilidades adquiridas de forma relativamente favorável na SW, embora ocorra de forma atípica em relação ao desenvolvimento típico de linguagem (Rossi e cols., 2007), principalmente para domínios mais complexos (Brock e cols., 2005).

A habilidade semântica, que abrange o conteúdo da linguagem, é muito investigada na SW e achados divergentes podem ser encontrados, a depender da metodologia utilizada e do nível de complexidade da tarefa para avaliar tal habilidade (Tyler e cols., 1997; Rossi e cols., 2005). Diez-Itza e cols. (2016) encontraram prejuízos na coerência semântica e na organização lógica e temporal de eventos nos indivíduos avaliados com SW.

Estudos comportamentais sobre o processamento da prosódia na SW verificaram deficiências na compreensão da prosódia (Plesa-Skwerer e cols., 2006; Skwerer e cols., 2007), sugerindo que, apesar de uma sociabilidade fácil, esses indivíduos podem ser prejudicados em relação à pressão de conflitos semânticos como sarcasmo ou ironia. Ao analisar o reconhecimento de sentenças com diferenças prosódicas em indivíduos portadores de SW, autores encontraram anormalidades nas ondas N1, P2 e N3. Foi solicitado aos participantes que identificassem se as frases eram em tom neutro, feliz ou com entonação de raiva. Os achados do estudo sugeriram que a prosódia na SW é processada de maneira diferente do que nos

indivíduos de desenvolvimento típico, tanto em termos de diferentes tipos de entonação quanto em termos de presença ou ausência de conteúdo semântico de uma frase. As anormalidades das ondas podem representar deficiências nos estágios sensoriais iniciais do processamento da prosódia (Pinheiro e cols., 2011).

Quanto ao vocabulário expressivo, pesquisadores mostraram que é comum aos indivíduos um prejuízo de acesso ao léxico em tarefas linguísticas complexas como a narrativa oral (Marini e cols., 2010). Estudos demonstraram que indivíduos com SW apresentam prejuízos de linguagem em habilidades que envolvam o léxico e a semântica, em relação a indivíduos de desenvolvimento típico. Esse prejuízo pode refletir negativamente na fluência verbal de portadores de SW (Heinze e Vega, 2010; Purser e cols., 2011).

O prejuízo na habilidade pragmática, apresentada pelos indivíduos com a SW, pode estar relacionado a alguns fatores, como a desinibição diante de desconhecidos e a utilização de frases com conteúdo confuso e repetitivo, com dificuldade para manter e dar continuidade a um mesmo assunto (Mervis e Becerra, 2007; Gonçalves e cols., 2011). A habilidade pragmática é entendida como o uso funcional da linguagem em contextos sociais, situacionais e comunicativos.

As dificuldades na escrita estão associadas com o comprometimento e dificuldade motora (Almeida e Formiga, 2010). Tendo em vista os comportamentos adaptativos, um grupo de pesquisadores caracterizou aspectos cognitivos, evolutivos e comportamentos gerais de crianças e bebês com SW. O grupo concluiu que os prejuízos relacionados aos comportamentos adaptativos iniciam logo nos primeiros anos de vida, em fase pré-escolar (Kirchner e cols., 2015).

A presença de prejuízos comunicativos apresentados por esses indivíduos, envolvendo domínios linguísticos pode ser decorrente de dificuldades específicas de

linguagem associadas a prejuízos de funções cognitivas (Rossi e cols. 2007).

### **1.4.3 Achados audiológicos na síndrome de Williams**

Em relação às características audiológicas, a hipersensibilidade auditiva é uma comorbidade frequentemente relatada (Nunes e cols., 2013; Zarchi e cols., 2015). Há autores que diferenciam essa hipersensibilidade auditiva na SW em três fenômenos auditivos: hiperacusia, fascínio auditivo e fonofobia (Krilči e Petranović, 2017). Zarchi e cols. (2015) observaram respostas cerebrais auditivas aumentadas no complexo P1, N1, P2 e nas respostas do MMN, concluindo que o processamento auditivo central nos portadores de SW é hiperativo. Paradoxalmente, os altos níveis de atração pela música e o fascínio pelos estímulos auditivos também são características comuns da síndrome (Nunes e cols., 2013).

Em estudo realizado com cérebros pós-mortem de portadores da SW, foram verificadas alterações anatômicas e histométricas, como densidade menor e maior redução de telencefalia nas porções posteriores dos hemisférios. Em contrapartida, não foram encontradas diferenças significativas na anatomia das regiões auditivas, com exceção de alguns neurônios piramidais. Uma hipótese, seria que um excesso de células piramidais na área 41 no cérebro de portadores da síndrome, possa refletir a hiperconectividade ao sistema límbico, o que pode, por sua vez, ajudar a explicar a hipersensibilidade aos sons (Holinger e cols., 2005).

A otite média crônica e a perda auditiva condutiva também são frequentemente observadas em indivíduos com SW, particularmente nos mais jovens (Mervis e Morris, 2007; Paglialonga e cols., 2014). Em crianças com SW, a otite média crônica e a consequente perda auditiva condutiva são relatadas em proporções que variam de 50%

a 60% (American Academy of Pediatrics, 2001). A incidência de perda auditiva condutiva em pacientes afetados pela SW é menor do que a incidência de perda auditiva neurossensorial, tanto em pacientes adultos quanto em crianças (Barozzi e cols., 2012).

A perda auditiva neurossensorial em altas frequências, comumente de grau moderado, é também relatada em indivíduos com SW (Gothelf e cols., 2006; Canales e cols., 2014). A taxa dessa perda na população infantil com SW é maior se comparada com a população pediátrica geral (Barozzi e cols., 2012). A perda auditiva em indivíduos com SW tem, tipicamente, início precoce e pode ser progressiva (Marler e cols., 2010). Zarchi e cols. (2011) afirmaram que a perda auditiva nesta população é predominantemente neurossensorial ou mista e está possivelmente associada a idade.

Autores detectaram a ausência de reflexo acústico ipsilateral em indivíduos com SW, sugerindo que a hiperacusia, nesses indivíduos, seja parcialmente atribuível à sua deficiência neste reflexo defensivo. Esta suposição é apoiada por estudos que mostram que a ausência do AR resulta em perda de audição nas frequências altas. Outra teoria seria de que a ausência de um reflexo acústico é devido a uma disfunção do nervo auditivo, o que altera a percepção de intensidade no sistema auditivo aferente (Gothelf e cols., 2006; Zarchi e cols., 2011). Ao passo que, Barozzi e cols. (2012) encontraram a presença de reflexos acústicos contralaterais em indivíduos com curva timpanométrica tipo A, diferindo dos resultados encontrados por outros autores. Barozzi e cols. (2012), ressaltam que a diferença dos achados pode ser justificada pelo método utilizado (pesquisa do reflexo contralateral x ipsilateral).

As otoemissões acústicas são medidas fisiológicas não invasivas utilizadas para avaliar a integridade funcional e estrutural da cóclea. Em indivíduos com SW, as otoemissões apresentaram menores amplitudes quando comparadas ao grupo

controle (Gothelf e cols., 2006). Outros autores verificaram otoemissões ausentes, sugerindo uma disfunção coclear subclínica, que pode ser evidenciada antes de uma alteração na audiometria tonal limiar (Marler e cols., 2010; Paglialonga e cols., 2011).

Poucos estudos, têm analisado a via auditiva central e as habilidades do processamento auditivo central em SW, não esclarecendo o envolvimento central no fenótipo auditivo. Alguns estudos neurofisiológicos e de neuroimagem sugerem que o processamento auditivo em indivíduos com SW pode ser caracterizado por hiperexcitabilidade neural mediada por circuitos neurais parcialmente diferentes daqueles ativados em indivíduos com desenvolvimento típico (Pinheiro e cols., 2010; Zarchi e cols., 2015). Neville e cols. (1994) relataram que as respostas auditivas de indivíduos com SW eram mais excitáveis do que as de sujeitos do grupo controle, um padrão neural que não se estendeu às modalidades visuais, apontando para uma hiperatividade cortical.

Foram encontrados poucos estudos internacionais que pesquisaram o sistema auditivo central nos portadores de SW, utilizando potenciais relacionados a eventos corticais. Um dos estudos encontrados investigou os correlatos eletrofisiológicos do processamento semântico em SW e em grupo controle usando frases auditivas. Foram apresentadas sentenças auditivas em duas condições: sentenças terminadas com uma palavra esperada; e sentenças terminadas com uma palavra inválida dado seu contexto semântico anterior. Foram analisados quatro componentes: N1, P2, N4 e P6. O estudo encontrou respostas atípicas nos potenciais N1, P2 e P6, sugerindo que as anormalidades no processamento auditivo possuem influência sobre sistemas relevantes para a linguagem como, por exemplo, processamento semântico (Pinheiro e cols., 2010). Outro estudo, procurou delinear as alterações neurofisiológicas subjacentes ao fenótipo auditivo atípico na SW, investigando o complexo P1-N1-P2 e



o MMN em indivíduos diagnosticados com SW em comparação com um grupo controle. Os pesquisadores observaram que as amplitudes do complexo obrigatório P1-N1-P2 e da resposta MMN são maiores no grupo SW do que nos controles. Este resultado de respostas auditivas cerebrais aumentadas nos dois testes, demonstra que a codificação de sons e o processamento auditivo central na síndrome, sofre uma hiperativação. Outra hipótese, seria que o processamento auditivo pode ser submetido a uma maturação tardia ou diversa e pode afetar o desenvolvimento cognitivo em SW (Zarchi e cols., 2015).

O resultado dos estudos citados vem ao encontro da ideia de que a verificação do processamento auditivo central é importante e deve ser realizada nos indivíduos portadores de SW. Entretanto é necessário salientar que na literatura científica compulsada não foi verificado nenhum estudo com pesquisa do P3 nessa população, que pode fornecer informações importantes para a compreensão do processamento auditivo na síndrome.

Considerando os aspectos relatados nesta revisão de literatura, verificou-se que mais estudos devem ser realizados em portadores da SW, a fim de aperfeiçoar os tratamentos disponíveis e possibilitar uma melhor qualidade de vida.

## 1.5 Referências

Almeida MM, Formiga CKMR. Avaliação da motricidade ampla e fina na Síndrome de Williams: Relato de caso. *Motriz Rev Edu Fís.* 2010;16(4):913-9.

Alvarenga KF, Lamônica DC, Costa Filho OA, Banhara MR, Oliveira DT, Campo MA. Estudo eletrofisiológico do sistema auditivo periférico e central em indivíduos afásicos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2005;63(1):104-9.

American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. 2001. *Pediatrics.* 107:1192–204.

Anastasio ART, Hyppolito MA. Eletrococleografia. In: Boéchat EM, Menezes. PD, Couto. CM, Frizzo. ACM, Scharlah. RC, Anastasio. ART, organizadores. *Tratado de audiologia.* São Paulo: Santos. 2015; 2ª ed.: p. 57-67.

André KD, Sanches SGS, Carvallo RMM. Middle ear resonance in infants: Age effects. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16(3):353-7.

Barozzi S, Soi D, Comiotto E, Borghi A, Gavioli C, Spreafico E et al. Audiological findings in Williams syndrome: A study of 69 patients. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158A:759–71.

Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C et al. Audiological followup of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur J Med Genet.* 2013;56:490-6.

Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II: event-related potentials. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(2):184-98.

Bento RF, Miniti A, Marone SAM. *Tratado de otologia.* São Paulo: EDUSP/Fundação Otorrinolaringologia/FAPESP; 1998.p. 482.

Berencsi A, Gombos F, Kovács I. Capacity to improve fine motor skills in Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2016;60:956–68.

Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjanz D, Apitz J. The syndrome of supraaortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol.* 1964;13:471–83.

Bodizs R, Gombos F, Szocs K, Rethelyi JM, Gervan P, Kovacs I. Sleep-EEG in dizygotic twins discordant for Williams syndrome. *IdeggyogySz.* 2014;67:59–68.

Bonaldi LV. Estrutura e Função do Sistema Auditivo Periférico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, editores. *Tratado de Audiologia.* São Paulo, Brasil: Santos, 2015. p. 3-8.

Bonaldi LV. Sistema Auditivo Periférico. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, BalenSA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S, organizadores. *Tratado de Audiologia.* São Paulo, Brasil: Santos, 2012. p. 03-16.

Borges MGS, Labanca L, Couto EAB, Guarisco LPC. Audiological evaluation and cognitive screening in elderly. *Rev CEFAC.* 2016;18(6):1285-93.

Brock J, McCormack T, Boucher J. Probed Serial Recall in Williams Syndrome: Lexical Influences on Phonological Short-Term Memory. *J Speech Lang Hear Res.* 2005;48:360–71.

Burgueti FAR, Carvalho RMM. Sistema auditivo eferente: efeito no processamento auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(5):737-45.

Canales CP, Wong ACY, Gunning PW, Housley GD, Hardeman EC, Palmer SJ. The role of GTF2IRD1 in the auditory pathology of Williams–Beuren Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(6):774-80.

Carvalho RMM, Sanches SGG. Medidas de Imitação Acústica. In: Boéchat EM, Menezes PD, Couto CM, Frizzo ACM, Scharlach RC, Anastasio ART, organizadores. *Tratado de audiologia.* 2ª ed. São Paulo: Santos; 2015. p. 57-67.

Castro ARR, Barreto SR, Mancini PC, Resende LM. Middle Latency Responses (MLR) in Brazilian children and adolescents: systematic review. *Audiol Commun Res.*

2015;20(4):384-91.

Cingolani HE, Houssay AB. *Fisiologia Humana de Houssay*. 7th ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p.1124.

Collins RT. Cardiovascular Disease in Williams Syndrome. *Circulation*. 2013;127:2125-34.

Diez-Itza E, Martínez V, Antón A. Narrative competence in Spanish-speaking adults with Williams syndrome. *Psicothema*. 2016;28(3):291-7.

Durante AS, Wieselberg MB, Carvalho S, Costa N, Pucci B, Gudayol N et al. Potencial Evocado Auditivo Cortical: avaliação da detecção de fala em adultos usuários de prótese auditiva. *CoDAS*. 2014;26(5):367-73.

Dutly F, Schinzel A. Unequal interchromosomal rearrangements may result in elastin gene deletions causing the Williams–Beuren syndrome. *Hum Mol Genet*. 1996;5(9):1893–8.

Edelmann L, Prosnitz A, Pardo S, Bhatt J, Cohen N, Lauriat T et al. An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism. *J Med Genet*. 2007;44(2):136-43.

Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder Williams syndrome. *Nature Genet*. 1993;5(1):11-6.

Freitas TVD, Lewis DR. Potencial evocado auditivo de longa latência em crianças com deficiência auditiva sensorioneural e usuárias de aparelho de amplificação sonora individual. *Distúrbios Comun*. 2015;27(3):454-65.

Frizzo ACF. Auditory evoked potential: a proposal for further evaluation in children with learning disabilities. *Front Psychol*. 2015;6:788.

Gonçalves O, Pinheiro AP, Sampaio A, Sousa N, Fernández M, Henrique M. Autobiographical Narratives in Williams Syndrome: Structural, Process and Content Dimensions. *J Dev Phys Disabil*. 2011;23:289–302.

Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic

abnormalities. *Neurology*. 2006;66:390–5.

Graziana LM, Jackowska AP, Rossi RAS, Del Colea CG. Evaluation of the influence of clinical symptoms on the quality of life in individuals with Williams-Beuren Syndrome. *Cad Ter Ocup*. 2017;25(1):125-35.

Haas BW, Reiss AL. Social brain development in Williams syndrome: the current status and directions for future research. *Front Psychol*. 2012;3:186.

Heinze EG, Veja FC. Procesamiento léxico-semántico en el síndrome de Williams. *Psicothema*. 2010;22(4):732-8.

Holinger DP, Bellugi U, Mills DL, Korenberg JR, Reiss AL, Sherman GF et al. Relative sparing of primary auditory cortex in Williams Syndrome. *Brain Res*. 2005 Mar;1037(1-2):35–42.

Honjo RS, Dutra RL, Nunes MM, Gomy I, Kulikowski LD, Jehee FS et al. Atypical Deletion in Williams e Beuren Syndrome Critical Region Detected by MLPA in a Patient with Supravalvular Aortic Stenosis and Learning Difficulty. *J Genet Genomics*. 2012;39:571-4.

Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92(4):311-24.

Jesus NO, Angrisani RG, Maruta EC, Azevedo MF. Efeito de supressão das emissões otoacústicas em lactentes termo e pré-termo. *CoDAS*. 2016;28(4):331-7.

Junqueira CAO, Frizzo ACF. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência In: Aquino AMCM, organizador. *Processamento auditivo: eletrofisiologia&psicoacústica*. São Paulo: Lovise; 2002. p. 63-85.

Kirchner RM, Martens MA, Andridge RR. Adaptive Behavior and Development of Infants and Toddlers with Williams Syndrome. *Front Psychol*. 2016;7:598.

Krilčić P, Petranović A. Central auditory processing in Williams syndrome. *Gyrus*. 2017;4:79 – 85.

Krishnan S, Bergström L, Alcock KJ, Dick F, Karmiloff-Smith A. Williams syndrome: A surprising deficit in oromotor praxis in a population with proficient language production. *Neuropsychologia*. 2015;67:82–90.

Levy CCAC. Manual de Audiologia Pediátrica. São Paulo: Manole Ltda; 2015. p. 336.

Li L, Huang L, Luo Y, Huang X, Lin S, Fang Q. Differing Microdeletion Sizes and Breakpoints in Chromosome 7q11.23 in Williams-Beuren Syndrome Detected by Chromosomal Microarray Analysis. *Mol Syndromol*. 2015;6:268–75.

Lopes AC, Munhoz GS, Bozza A. Audiometria tonal liminar e de Altas Frequências. In: Boéchat EM, Menezes PD, Couto CM, Frizzo ACM, Scharlah RC, Anastasio ART, organizadores. Tratado de audiologia. 2ª ed. São Paulo: Santos. 2015; p. 57-67.

Luccas FJC, Manzano GM, Ragazzo PC. Potencial evocado auditivo - Tronco cerebral - Estudo normativo. *Arq Bras Neurocirurg*. 1983;2:14962.

Luiz CBL, Azevedo MF. Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável em crianças e adolescentes com perda auditiva neurossensorial de grau severo e profundo e descendente. *Audiol Commun Res*. 2014;19(3):28692.

Marini A, Martelli S, Gagliardi C, Fabbro F, Borgatti R. Narrative language in Williams Syndrome and its neuropsychological correlates. *J Neurolinguistics*. 2010;23:97–111.

Marler JA, Elfenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. Sensorineural Hearing Loss in Children and Adults With Williams Syndrome. *Am J Med GenetA*. 2005;138:318–27.

Massa CGP, Rabelo CM, Matas CG, Schochat E, Samelli AG. P300 with verbal and nonverbal stimuli in normal hearing adults. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(6):686-90.

Matas CG, Magliaro FCL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In: Boéchat EM, Menezes PD, Couto CM, Frizzo ACM, Scharlah RC, Anastasio ART, organizadores. Tratado de audiologia. 2ª ed. São Paulo: Santos. 2015; p. 57-67.

Matas CG, Silva FBL, Carrico B, Leite RA, Magliaro FCL. Potenciais evocados auditivos de longa latência em campo sonoro em crianças audiologicamente normais. *Audiol Commun Res*. 2015;20(4):305-12.

McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group; 1996. p.147.

Melo A, Biaggio EPV, Rechia IC, Sleifer P. Potenciais evocados auditivos corticais em neonatos nascidos a termo e pré termo. *CoDAS*. 2016b;28(5):491-6.

Melo A, Sleifer P, Rechia IC, Biaggio EPV. Potencial evocado auditivo cortical em neonatos a termo e pré-termo: gênero e indicadores de risco para deficiência auditiva. *Audiol Commun Res*. 2016a;21:1-7.

Melo IHP, Vieira AC, Advíncula KP, Griz S, Cunha DA, Silva HJ. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo de caso de afasia de expressão. *Rev CEFAC*. 2007;9(3):417-22.

Menegotto IH, Costa MJ. 2015. Avaliação da Percepção de Fala na Avaliação Audiológica Convencional. In: Boéchat EM, Menezes PD, Couto CM, Frizzo ACM, Scharlach RC, Anastasio ART, organizadores. *Tratado de audiologia*. 2ª ed. São Paulo: Santos. 2015; p. 67-75.

Menezes PL, Hyppolito MA. Biofísica da Audição e Bases para Audiologia. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART. *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Santos; 2015. p. 30-41.

Mervis CB, Becerra AM. Language and communicative development in Williams syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:3–15.

Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman, SL, Pitts CH, Henderson DR et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: Psychological characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015;167(7):1436-50.

Mervis CB, Klein-Tasman BP. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment Retard Dev Disabil. Res Rev*. 2000;6(2):148-58.

Momensohn-Santos TM, Russo ICP. *Prática da audiologia clínica*. 3 ed. São Paulo: Cortez; 2009. p. 375.

Moraes TFD, Macedo CC, Feniman MR. Timpanometria em lactentes utilizando sonda multifrequencial. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2012;16(2):186-94.

Ng R, Fishman I, Bellugi U. Frontal asymmetry index in Williams syndrome: Evidence for altered emotional brain circuitry? *Soc Neurosci*. 2015;10(4):366-75.

Nunes MM, Honjo RS, Dutra RL, Amaral VAS, Oh HK, Bertola DR et al. Assessment of Intellectual and VisuoSpatial Abilities in Children and Adults with Williams Syndrome. *Univ Psychol*. 2013;12(2):581-9.

Oliveira ACS, Regacone SF, Frizzo ACF. Middle latency auditory evoked potential in child population. *J Hum Growth Dev.* 2016;26(3):368-73.

Osório A, Sampaio A, Regueiro RM, Heinze EG, Carracedo A, Prieto MF. Autism spectrum symptoms in Smith-Magenis syndrome and Williams syndrome: comparisons and contrasts. *Int J Dev Disabil.* 2015;61(1):49-55.

Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, So D, Cesarani A, Gagliardi C et al. Cochlear active mechanisms in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome: Time-frequency analysis of otoacoustic emissions. *Hear Res.* 2011;272:157-67.

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.

Panassol P, Sleifer P, Ferreira MI. Avaliação eletrofisiológica: aplicabilidade em neurodiagnóstico e nos resultados da reabilitação. In: Ferreira MI, organizadores. *Reabilitação auditiva: fundamentos e proposições para a atuação no sistema Único de Saúde (SUS)*. Ribeirão Preto, SP: Book Toy; 2017. p.123-41.

Pereira AEL, Anastasio ART. Reflexo Acústico/ Aplicações Clínicas. In: Boéchat EM, Menezes PD, Couto CM, Frizzo ACM, Scharlah RC, Anastasio. ART, organizadores. *Tratado de audiologia*. 2ª ed. São Paulo: Santos. 2015; p. 57-67.

Perez AP, Ziliotto K, Pereira LD. Test-Retest of Long Latency Auditory Evoked Potentials (P300) with Pure Tone and Speech Stimuli. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21(2):134-9.

Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. *ElectroencephClinNeurophysiol.* 1974;36:191-9.

Pinheiro AP, Galdo-Álvarez S, Sampaio A, Niznikiewicz M, Gonçalves OF. Electrophysiological correlates of semantic processing in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2010;31:1412–25.

Plesa-Skwerer D, Faja S, Schofield C, Verbalis A, Tager-Flusberg H. Perceiving Facial and Vocal Expressions of Emotion in Individuals With Williams Syndrome. *Am*



J Ment Retard. 2006;111(1):15-26.

Plesa-Skwerer D, Schofield C, Verbalis A, Faja S, Tager-Flusberg H. Receptive prosody in adolescents and adults with Williams syndrome. *Lang Cogn Process*. 2007;22(2):247-71.

Pober BR. Williams–Beuren Syndrome. *N engl j med*. 2010;362: 239-52.

Polich J. Normal variation of P300 from auditory stimuli. *Eletroenceph Clin Neurophysiol*. 1986;65:236-40.

Purser HR, Thomas MS, Snoxall S, Mareschal D, Karmiloff-Smith A. Definitions versus categorization: Assessing the development of lexico-semantic knowledge in Williams syndrome. *Int J Lang Commun Disord*. 2011;46(3):361-73.

Regaçone S, Guçãõ ACB, Frizzo ACF. Eletrofisiologia: perspectivas atuais de sua aplicação clínica em fonoaudiologia. *Verba Volant*. 2013;4(1):1-20.

Regaçone SF, Guçãõ ACB, Giacheti CM, Romero ACL, Frizzo ACF. Long latency auditory evoked potentials in students with specific learning disorders. *Audiol Commun Res*. 2014;19(1):13-18.

Reis ACMB, Frizzo ACF, Isaac ML, Garcia CFD, Funayama CAR, Lório MCM. P300 in individuals with sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(2):126-32.

Reis ACMB, Frizzo ACF. Potencial Evocado Auditivo Cognitivo. In: Boéchat EM, Menezes PD, Couto CM, Frizzo ACM, Scharlah RC, Anastasio ART, organizadores. *Tratado de audiologia*. 2ª ed. São Paulo: Santos. 2015; p. 57-67.

Reis ACMB, Frizzo ACF. Potencial evocado auditivo de longa latência. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen AS, Pupo AC, Reis ACM, Frota S. *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Santos, 2012; p. 231-54.

Ritter W, Simson R, Vaughan Jr. LD. Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. *Eletroenceph Clin Neurophysiol*. 1972;33:547-55.

Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2007;12(1):1-9.

Russo ICAP, Santos TMM. *A prática da audiologia clínica*. São Paulo: Cortez; 2011.

Sanches AB. Processamento auditivo central em crianças com disfonia: avaliação comportamental e eletrofisiológica [Dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2016.

Santos MAR, Munhoz MSL, Peixoto MAL, Haase VG, Rodrigues JL, Resende, LM. Mismatch Negativity contribution in Multiple Sclerosis patients. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(6):800-7.

Schochat E. Avaliação Eletrofisiológica da Audição. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SCO, organizadoras. *Tratado de Fonoaudiologia.* São Paulo: Editora Roca; 1999. p. 657-68.

Schochat E. Respostas de longa latência. In: Carvalho RMM. *Fonoaudiologia: informação para a formação: procedimentos em audiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.73-81.

Sharma A, Glick H, Campbell J, Biever A. Central auditory development in children with hearing loss: clinical relevance of the p1 caep biomarker in hearing-impaired children with multiple disabilities. *Hearing Balance Commun.* 2013;11(3):29-36.

Silva TR, Dias FAM. Diferenças na habilidade de integração auditiva inter-hemisférica entre os gêneros feminino e masculino: estudo preliminar. *Soc Bras Fonoaudiol.* 2012;17(3):260-5.

Simões DTB. Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência numa Amostra de Portugueses com Epilepsia [Dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2010.

Simões MB, Souza RR, Schochat E. Efeito de supressão nas vias auditivas: um estudo com os potenciais de média e longa latência. *Rev CEFAC.* 2009;11(1):150-7.

Sleifer P, Costa SS, Cóser PL, Goldani MZ, Dornelles C, Weiss KM. Auditory brainstem response in premature and full-term children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1449-56.

Sleifer P, Jornada ALM, Berticelli AZ, Grotto K, Brandão L, Rocha VO. Auditory evoked potential of late latency and cognitive (P3) in aphasic individuals. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18:21.

Sleifer P. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. In: Cardoso MC.

Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento. Rio de Janeiro, Brasil: Revinter, 2015; p. 171-94.

Sleifer P. Estudo da maturação das vias auditivas por meio dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em crianças nascidas pré-termo [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

Smoot L, Zhangb H, Klaimanc C, Schultz R, Pober B. Medical overview and genetics of Williams-Beuren syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*. 2005;20:195-205.

Sousa AC, Didoné DD, Sleifer P. Longitudinal comparison of auditory steady-state evoked potentials in preterm and term infants: the maturation process. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;21(3): 200–5.

Souza LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. Conceitos básicos e fundamentos eletrofisiológicos. In: Souza LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: Princípios e aplicações clínicas*. 2<sup>sd</sup> ed. Ribeirão Preto: Editora Novo Conceito, 2010; p. 7-8.

Sugayama SMM, Moisés RL, Wagënfur J, Ikari NM, Abe KT, Leone C et al. Síndrome de Williams-Beuren. Anomalias Cardiovasculares em 20 Pacientes Diagnosticados pela Hibridização In Situ por Fluorescência. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81:462-7.

Tavano A, Gagliardi C, Martelli S, Borgatti R. Neurological soft signs feature a double dissociation with in the language system in Williams syndrome. *Neuropsychologia*. 2010;48:3298–304.

Tavares, M. EEG e Potenciais Evocados – Uma Introdução. *Contronic Sistemas Automáticos*. 2011; p.1-13.

Tefili D, Barrault GFG, Ferreira AA, Cordioli JA, Lettnin DV. Implantes cocleares: aspectos tecnológicos e papel socioeconômico. *Rev Bras Eng Bioméd*. 2013;29(4):414-33.

Teixeira MCTV, Baraldi GS, Emerich DR, Miklos MLW, Silva NA, Marino RLF et al. Indicadores socioemocionais do espectro do autismo em pessoas com síndrome de Williams. *Psicol Teor Prat*. 2016;18(1):178-93.

Terreros G, Wipe B, León A, Délano P. Desde la corteza auditiva a la cóclea:

Progresos en el sistema eferente auditivo. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2013;73(2):174-88.

Tyler LK, Karmiloff-Smith A, Voice JK, Stevens T, Grant J, Udwin O et al. Do individuals with Williams syndrome have bizarre semantics? Evidence for lexical organization using an on-line task. *Cortex*. 1997;33:515–27.

Udwin O, Yule W. Expressive language of children with Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1990;6:108-14.

Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311–18.

Woods DL, Clayworth CC, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle and long-latency auditory evoked potentials: implications for studies of patients with temporal lobe lesions. *ElectroencephClinNeurophysiol*. 1987;68(2):132-48.

Zarchi O, Attias J, Raveh E, Basel-Vanagaite L, Saporta L, Gothelf D. A Comparative Study of Hearing Loss in Two Microdeletion Syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) Syndromes. *J Pediatr*. 2011;158(2):301-6.

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. *Psychophysiology*. 2015;52:782–9.

## 2. Objetivos

Descrever e analisar as respostas obtidas através da avaliação auditiva periférica e central em indivíduos com SW. Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Verificar e analisar as alterações auditivas periféricas e centrais em indivíduos com a síndrome de Williams;
- Analisar latências e amplitudes obtidas no registro dos Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (complexo P1-N2) e Potencial Cognitivo (P3);
- Verificar possíveis associações entre os achados audiológicos, faixa etária e sexo dos participantes

### 3. Artigo Científico

#### **Peripheral and Central Auditory Evaluation in Williams Syndrome**

Rayane Brum de Fraga,<sup>1</sup> Rafael Fabiano Machado Rosa,<sup>1,2</sup> Paulo Ricardo Gazzola Zen,<sup>1,2</sup> Pricila Sleifer.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Audiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil.

**Running Title:** Fraga et al. (2017), Williams syndrome and auditory findings.

#### **Correspondence:**

Profa. Dra. Pricila Sleifer

Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Rua Ramiro Barcelos, 2600, Térreo, Bairro Santa Cecília

CEP: 90035-003 Porto Alegre, RS - Brazil

Phone: 55-51-33085066

E-mail: [pricilasleifer@uol.com.br](mailto:pricilasleifer@uol.com.br)

**Key words:** Williams Syndrome; Hearing; Central Auditory Evaluation; Event-Related Potentials; Evoked Potentials; Electrophysiology.

## ABSTRACT

Williams Syndrome (WS) is a rare neurodevelopment genetic alteration. The syndrome may present manifestations associated to the central nervous system, and damages related to language and hearing. It is possible, as well, to observe alteration to the central auditory system, which can be diagnosed via long latency auditory evoked potential (LLAEP). The purpose of this study was to describe and analyse the results obtained by peripheral and central auditory evaluation on individuals with WS, verifying if there is a relation between audiological findings, sex, age and among ears. Transverse study, in which 14 individuals with WS were evaluated. The evaluations were composed by pure tone audiometry, vocal audiometry, acoustic immittance measures, long latency auditory evoked potential and cognitive potential. We verified as predominant findings, light to moderate degree sensorineural auditory loss, type A tympanometric curve and absent acoustic reflexes. Regarding the central auditory evaluation, the subjects of the study showed latency delay in all of LLAEP components, in relation to the normality values found in the literature. Besides that, it was evidenced statistically significant difference when comparing ears and amplitude on cognitive potential evaluation (P3), observing higher values on the left ear. It was observed inverse association between age and P1 wave latency, and this result can be related to the nervous system maturational process of the individuals. There are studies that have investigated the central auditory pathway on WS. This research may contribute to the expansion of knowledge about the central involvement on auditory phenotype of WS.

## INTRODUCTION

The Williams syndrome (WS) is a rare neurodevelopment genetic alteration caused by a deletion on the 7q11-23 region, where is situated the elastin gene [Li et al., 2015]. On most cases, the syndrome occurs sporadically, with low risk of recurrence [Honjo et al., 2015]. The syndrome frequency is approximately 1:7,500 individuals born alive [Barozzi et al., 2013].

The syndrome is characterized by cognitive deficit, cardiac alterations, central nervous system disturbance, besides language related losses, such as the presence of stereotypies and semantic comprehension difficulty [Rossi et al., 2007; Nunes et al., 2013; Diez-Itza et al., 2016; Greer et al., 2017]. Auditory alterations such as the presence of auditory hypersensibility, auditory loss and middle ear alteration are documented with frequency by WS individuals, when compared to the general population [Barozzi et al., 2012; Krilčić and Petranović, 2017]

Along the central nervous system alterations, there may be central auditory system alterations, which can be diagnosed by electrophysiological evaluation of hearing, using long latency auditory evoked potential (LLAEP).

The LLAEPs are bioelectrical responses from thalamus and cortex activities that occur on an 80 to 600ms interval, after the introduction of an auditory stimulation. When researching these potentials, it can be evaluated the P1-N1-P2-N2 and P3 (also called P300) complexes, and cognitive potential [McPherson, 1996; Reis and Frizzo, 2012]. The LLEAP reflect the cortical electrophysiological activity involved on attention, discrimination, memory, auditory integration and decision making skills [McPherson, 1996; Regaçone et al., 2014]. The LLEAP evaluate the integrity of the auditory pathway of the central auditory system objectively, being useful to evaluate individuals with auditory processing disorders (ADP), since it suffers little interference from extrinsic



factors.

Individuals with WS frequently present audiological alterations, with great incidence of sensorineural hearing losses. It can also be found mixed and conductive hearing losses subsequent to the repetitive otitis, which are often observed on WS, particularly on young individuals [Barozzi et al., 2012; Paglialonga et al., 2014]. Hearing losses on people with the syndrome typically have an early onset and it is believed to be progressive [Marler et al., 2010].

The analysis of the auditory central pathway on WS has been described in few studies, and the central involvement still is not clear on auditory phenotype. These studies suggests that the auditory processing, on these individuals, can be characterized by neural hypersensibility measured by neural circuits, partially different from those activated on subjects with regular development [Pineiro et al., 2010; Zarchi et al., 2015].

The scarcity of knowledge in the area, points to the need for further studies aimed at describing the electrophysiological findings, in particular, long latency evoked auditory potential and cognitive potential on this population. The study of parameters related to signal latency, amplitude and morphology on electrophysiological evaluation allows an early intervention and minimizes the negative effects of any auditory disorder. Thus, the objective of the present study was to describe and analyze the responses obtained by peripheral and central hearing evaluation on individuals with WS, investigating possible relations between audiological findings, sex, age and difference between ears.

## **MATERIALS AND METHODS**

It is a contemporary, observational and transverse study. The sample consists

of 14 individuals, from 4 to 18 years old, with WS, evaluated by Clinical Genetics Service from Hospital Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brazil. Only individuals with WS confirmed by FISH were considered. The audiological evaluation were performed on the Neuroaudiology and Hearing Electrophysiology Study Center from Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). The research was approved by the Ethics in Research committee from UFRGS, protocol number 122305134.

The criteria for exclusion from the sample composition were: those with another associated syndromes; those who did not concluded the proposed evaluations and the presence of any clinical and/or cognitive compromise that imposed difficulty or impeded the realization of the exams, confirmed by the obtained data on the medical records and the physician's evaluation.

Initially, the anamnesis was performed, approaching data such as: scholarship, medical and otological records, medication use, neuropsychomotor development, among others. Then, it was performed the inspection of the external acoustic meatus, pure tone audiometry, vocal audiometry, acoustic immittance measures and electrophysiological evaluation, using long-latency evoked auditory and cognitive potential measurements.

The pure-tone and vocal audiometry were performed with the Harp audiometer from Inventis, using the TDH-39 headset and B-71 bone vibrator. The acoustic immittance measures were performed with the AT 235, from Interacoustics, using a TDH-39 contralateral headset and a probe connected to the main equipment. The LLEAP and P3 were performed using the Masbe ATC Plus, from Contronic®, with the Eartone 3A Insert Earphone.

It was performed pure tone audiometry by air, on frequencies of 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 and 8000Hz, and by bone, on frequencies of 500, 1000, 2000,

3000 and 4000Hz. To diagnose the found hearing losses, the Davis and Silverman [1970] classification was used. In the testing of acoustic immittance measures, tympanometric curves were studied, and then characterized, according to Jerger [1970] classification.

The acoustic reflexes analyzed were the ipsilateral and contralateral, on frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000Hz, with initial intensity of 70 dB and max of 110 dB, on both ears.

Regarding the electrophysiological evaluation, the long latency evoked auditory potential (P1, N1, P2 and N2 complex) and cognitive potential (P3) research were performed using the Masbe ATC Plus, from Contronic®, with the Eartone 3A Insert Earphones. The evoked auditory potential data gathering were performed with the individual comfortably seated on a chair. At first, it was performed skin and scalp cleansing with exfoliator (Nuprep) and common gauze. After that, the electrodes were placed with electrolytic paste (Ten20 conductive) and adhesive tape. The ground electrode was placed on the forehead, and the active electrode on (Fpz), next to the scalp and the reference electrodes positioned on the (M1) right mastoid and (M2) left mastoid. At last, the TONE™GOLD insertion earphone were placed on both ears. The electrical impedance was inferior to  $5\Omega$  on each derivation, and the difference between the three electrodes did not exceed  $2\Omega$ .

After the impedance test, an electroencephalogram (EEG) was performed to detect spontaneous brain activity, to verify artifacts that could interfere on the exam. The individual was oriented to not stress its limbs, not cross its legs, as well as its arms.

The parameters used to research P1-N1-P2-N2 complex were monaural auditory stimulation, with frequency of 1000Hz (50 cycles), intensity of 80 dBHL, averaging 2000 or more stimuli. On data acquisition, the full scale was of 200  $\mu$ V, high-

pass filter of 01Hz, low-pass filter of 20Hz, Notch – SIM, reading window of 1000ms, and trace amplitude of 1  $\mu$ V. During the process, the individuals were conditioned to watch an interesting and silent video on a tablet.

Regarding the parameters used to record the cognitive potential (P3 wave) research, it was utilized the parameters suggested by Didoné et al. [2016]. The stimuli were binaural with a 1000Hz tone burst with 50 cycles duration and 20% rise and decay time with trapezoidal envelope, and the rare stimuli had a 2000Hz tone burst with 100 cycles duration and a 20% rise and decay time with a trapezoidal envelope, presented on an odd-ball type paradigm, with probability of 80 and 20%, respectively. The stimuli were presented at a rate of 0.8 pulses per second (pps). The electrical activity had a 01Hz high-pass filter, a 20Hz low-pass filter and a reading window of 1000ms. Two traces were executed, at least, for each individual, to obtain greater reliability on the exam, and lastly, the traces were added to obtain a resulting wave. The P300 latency was marked at the wave's max amplitude point.

Before the start of the procedures, orientations have been given to the individuals about the execution of the evaluation, to avoid misunderstanding about the instructions.

It is important to mention that, to assure greater reliability of the analysis, the electrophysiological records were analyzed by two evaluators, at distinct moments, and two tests were performed on each ear to assure reproducibility among waves. The results were analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) Windows software, version 21.0, and a significance level of 5% ( $p \leq 0.05$ ) was adopted. The quantitative variables were described using mean and standard deviation, while the categorical variables were described using absolute and relative frequencies. To compare the ears, it was applied t-student tests for paired samples (quantitative

variables) or McNemar tests for categorical variables. Associations between the variables and the age of the individuals were evaluated by the Pearson correlation coefficient. For sex analysis, the t-student tests for independent samples (quantitative variables) or Pearson's qui-squared test (categorical variables) were utilized.

## RESULTS

Initially, 20 individuals were invited to be a part of the research, among these, 14 attended the audiological test. Therefore, the sample was composed of 14 individuals from 4 to 18 years old, with the mean age of 11.6 years old ( $\pm 5.3$ ), being 9 males (64.3%) and 5 females (35.7%).

When comparing the results of the peripheral audiological tests between ears, it is verified that there is a statistically significant difference only when comparing to findings obtained on Speech Reception Threshold (SRT) ( $p=0.028$ ), where it is observed higher values on the left ear (table 1).

Regarding the comparisons between central auditory evaluation, latencies and amplitudes of the P1, N1, P2, N2 and P3 waves and ears, it is verified that there is a statistically significant difference among the amplitude of the P3 component ( $p=0.032$ ), with higher values on the left ear (table 2).

When comparing the variables between sexes, there is no significant difference on any variable on the study ( $p>0.05$ ). However, there is inverse association between age and P1 wave latency, both in the right ear ( $p=0.006$ ), and in the left ear ( $p=0.022$ ), that is, the greater the age, the lower the latency values of the P1 wave, as shown in figures 1 and 2.

## DISCUSSION

On the present study, we can observe a male prevalence, 9 out of 14 subjects of the sample. This finding diverge from other studies on WS individuals, which did not

verified differences related to sex [Stromme et al., 2002; Honjo et al., 2012]. The authors believe that this finding is just occasional.

Regarding the peripheral audiologic evaluation results, we can observe a sensorineural hearing loss predominance. This data corroborates findings of other authors, who found greater sensorineural hearing loss on adults and children with WS when comparing to other types of losses (mixed and conductive) [Zarchi et al., 2011; Barozzi et al., 2012]. As to the analysis of the hearing loss degree, on the researched sample, light and moderate degrees were predominant, finding that agrees with the ones described in the literature of preponderance of light degree hearing loss [Marler et al., 2005; Zarchi et al., 2011; Barozzi et al., 2012].

The SRT research, during pure tone audiometry, supplies the speech recognition threshold, that is, the lowest intensity in which the individual is capable of recognizing 50% of speech stimuli, besides, it is useful to the confirmation of the aerial thresholds obtained on the pure tone threshold audiometry [Menegotto and Costa, 2015]. The SRT results verified on the present study were in agreement with the results observed on the individuals' pure tone threshold audiometry, validating the data obtained on the audiometric evaluation. In the analysis between ears, there was a statistically significant difference from SRT, in which the left ear showed higher values. However, when consulting the literature, the same result is not found. Our hypothesis is that the predominance of the left hemisphere, for verbal stimuli, can generate a greater auditory perception on the right ear, considering that the stimuli recognition is processed primarily by the contralateral ear [Massa et al., 2011]. Another hypothesis is the number of individuals evaluated, it is known that a high number of subjects could ensure greater statistical strength to the study.

Regarding the tympanometry study, the type A curve was the most prevalent,

agreeing with the results found by other authors [Barozzi et al., 2012; Paglialonga et al., 2014]. The type A curve suggests normal mobility of the tympanic membrane and middle ear structures. Individuals with normal auditory thresholds or with sensorineural hearing loss can present this curve [Jerger, 1970]. As most individuals on the sample presented sensorineural hearing loss, the type A curve prevalence, demonstrate consonance with the collected results [Marler et al., 2005; Paglialonga et al., 2014].

The data regarding the acoustic reflexes research, we detected the absence of reflexes on the most part of individuals, both ipsilateral and contralateral reflexes. Other authors observed similar results and suggest that this absence of reflexes is related to the hypersensibility on these individuals, because the acoustic reflex have the protective function against high intensity sounds, and its absence can represent some auditory intolerance due to the inefficient protection of this mechanism. Another possible hypothesis, it that the absence of the acoustic reflex is due to an auditory nerve dysfunction, which alters the perception of intensity in the afferent auditory system [Gothelf et al., 2006; Zarchi et al., 2011].

Regarding the LLEAP, McPherson [1996] proposes a wave latency value standardization in children from 3 to 12 years, suggesting 54 to 75 ms for P1; 83 to 132 ms for N1; 137 to 194 ms for P2 and 200 to 280 ms for N2. For those over 12 years old, the author suggest a different latency value for P1, being 54 to 73 ms. On this study, the group presented a higher average latency in all components, which shows a latency delay in relation to children and teenagers of typical development, without auditory complaint, as other authors suggests as well [Regaçone et al., 2014; Sleifer, 2015].

The obtained results by other authors, points that the P1-N1-P2-N2 complex amplitude on individuals diagnosed with WS are higher when comparing to the control

group [Zarchi et al., 2015]. On this study we did not utilize a control group, however when observing the P1-N1-P2-N2 complex mean amplitude on children without auditory complaints evidenced by Agostinho-Pesse and Alvarenga [2014], we verified higher amplitudes on this sample. The amplitude can be related to the amount of neural structure that participates in the response, being proportional to the synaptic activation magnitude [Sleifer, 2015; Melo et al., 2016].

Some neuroimaging studies with neurophysiological indicators suggest that the auditory processing on WS individuals can be characterized by neural hyperexcitability measured by neural circuits partially different from those activated in individuals with typical development [Pinheiro et al., 2010; Zarchi et al., 2015]. In accordance with, Neville et al. [1994] noted that the auditory responses on WS individuals were more excitable when compared to those subjects on the control group, a neural pattern that did not extend to the visual modalities, pointing to a cortical hyperactivity.

The latency value proposed by McPherson [1996] for the P3 wave on children from 5 to 12 years old is between 241 and 396 ms, from 17 to 30 years old is between 225 to 365 ms. We verified that the P3 wave average from this sample was higher, as we found 545.9 ms on the right ear and 546.3 ms on the left ear, suggesting a slower cortical response. According to the specific literature, there are multiple brain areas that generate the P3 components, among those, the frontal cortex, central region of the parietal lobe and hippocampus are the main areas [McPherson, 1996]. Thus, the P3 evaluation allows to infer about alteration on language skills, memory, attention and auditory discrimination.

When comparing P3 results among ears, it was found a higher amplitude on the left ear, presenting statistically significant difference. We did not find studies in the literature that have performed tests of the P3 potential in individuals with SW. However,



in studies with children and teenagers with auditory thresholds within the normal limits, there was no significant difference on amplitude among ears [Frizzo et al., 2001; Massa et al., 2011].

The P3 wave amplitude is usually variable and generates little reliability as to the normality during the interpretation of the results, therefore many studies disregard it as a parameter on the data analysis. However, we believe that this analysis is relevant, because its observation enables a functional comparison between the intra-subject hemispheres [Frizzo et al., 2001]. It is known that the non-verbal auditory stimuli recognition is processed by the right-side hemisphere, keeping in mind that the stimuli are processed primarily by the contralateral ear, we can have a non-verbal stimuli producing a right-side hemispheric predominance and a better left-side auditory perception. The difference is not commonly observed on individuals with auditory complaints, being more evident on individuals with central auditory processing alterations [Massa et al., 2011]. This can be a hypothesis for the results found on the present study.

There was an inverse association of age with the P1 wave latency for both ears, the greater the age, the lower the P1 latency. Considering that the average age of the sample was 11.6 years old, it is necessary to take in consideration the maturational period of the central auditory nervous system. The maturational process of the central auditory nervous system occurs primarily during the first years of life, however, it is described on the literature that the development of the P1, N1 and P2 components continues during the second decade of life [Matas et al., 2015]. Some authors believe that it can be observed modifications on LLEAP resulting from auditory maturation, among these, the decrease of the P1 component latency and amplitude [Sussman et al., 2008; Silva et al., 2017]. Our findings corroborates with the hypothesis that the

latency delay on younger individuals can be related to the maturational process.

In addition to this, the main source of these potentials involves the auditory cortex region, structures from the thalamic-cortical and cortico-cortical auditory pathways, primary auditory cortex and cortical regions. The P1-N1-P2 complex indicates the neural processing from the acoustic signal on the auditory cortex level, besides reflecting the neural activities from the dendrites involved on attention, discrimination, memory and auditory integration skills [Agostinho-Pesse et al., 2014; Regaçone et al., 2014]. Thus, the alterations observed on this research can be considered markers of the neurofunctional deficits on WS.

Some limitations are found on this study. Difficulties on electrophysiological test were found: anxiety from the individuals regarding unknown activities; keeping attention during the examination and in the counting of the rare stimuli on the cognitive potential research. Another possible limitation is the sample size, which can potentially influence the results.

In our study, the most of the individuals with WS presented mild to moderate degree of sensorineural hearing loss on both ears, as the type A tympanometric curve and acoustic reflexes were absent, agreeing with other authors who investigated peripheral hearing on patients with WS. Regarding vocal audiometry, on the SRT evaluation, we verified statistically significant difference, in comparison between ears, observing higher values on the left ear.

Regarding central auditory evaluation, the sample presented P1-N1-P2-N2 complex latency delays, and also delays in the research of the cognitive potential in relation to the normality values described by the literature. In the analysis of the age variable, it was found inverse association of such with the P1 component, result that can be related to the maturational process of the central nervous system of individuals.

There was no significant difference on any of the studied variables regarding sex. In contrast, there was statistically significant difference when comparing P3 amplitude among ears, with higher values found on the left ear.

Few studies that investigated the central auditory pathway on WS are found on the literature. Being so, the present study contributes to the extension of the knowledge about the central involvement of the auditory phenotype on the syndrome. Besides that, it demonstrates the importance of the application of these evaluations for the clinical practice on this population.

## REFERENCES

- Agostinho-Pesse RS, Alvarenga KF. 2014. Potencial evocado auditivo de longa latência para estímulo de fala apresentado com diferentes transdutores em crianças ouvintes. *Rev CEFAC* 16:13-22.
- Barozzi S, Soi D, Comiotto E, Borghi A, Gavioli C, Spreafico E, Gagliardi C, Selicorni A, Forti S, Ambrosetti U, Cesarani A, Brambilla D. 2012. Audiological findings in Williams syndrome: A study of 69 patients. *Am J Med Genet Part A* 158A:759–71.
- Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C, Selicorni A, Forti S, Cesarani A, Brambilla D. 2013. Audiological followup of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur J Med Genet* 56:490-6.
- Davis H, Silverman SR, editors. 1970. *Hearing and deafness*, Third Edition, New York, NY: Holt, Rinehart and Winston.
- Didoné DD, Garcia MV, Oppitz SJ, Silva TFF, Santos SN, Bruno RS, Santos Filha VAV, Cósér PL. 2016. Potencial evocado auditivo P300 em adultos: valores de referência. *Einstein* 14:208-12.
- Diez-Itza E, Martínez V, Antón A. 2016. Narrative competence in Spanish-speaking adults with Williams syndrome. *Psicothema* 28:291-7.
- Frizzo ACF, Alves RPC, Colafêmina JF. 2001. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Rev Bras Otorrinolaringol* 67: 618-25.
- Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. 2006. Hyperacusis in Williams syndrome: Characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology* 66:390-395.
- Greer JMH, Hamilton C, McMullon MEG, Riby DM, Riby LM. 2017. An event related potential study of inhibitory and attentional control in Williams syndrome adults. *PLoS ONE* 12: e0170180.
- Honjo RS, Dutra RL, Furusawa EA, Zanardo EA, Costa LSA, Kulikowski LD, Bertola DR, Kim CA. 2015. Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. *Biomed Res Int* 2015: 903175.
- Honjo RS, Dutra RL, Nunes MM, Gomy I, Kulikowski, LD, Jehee FS, Kim CA. 2012.

Atypical Deletion in Williams e Beuren Syndrome Critical Region Detected by MLPA in a Patient with Supravalvular Aortic Stenosis and Learning Difficulty. *J Genet Genomics* 39: 571-4.

Jerger J. 1970. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 92:311-24.

Krilčić P, Petranović A. 2017. Central auditory processing in Williams syndrome. *Gyrus* 4:79 – 85.

Li L, Huang L, Luo Y, Huang X, Lin S, Fang Q. 2015. Differing Microdeletion Sizes and Breakpoints in Chromosome 7q11.23 in Williams-Beuren Syndrome Detected by Chromosomal Microarray Analysis. *Mol Syndromol* 6:268–75.

Marler JA, Eifenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. 2005. Sensorineural Hearing Loss in Children and Adults With Williams Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 138A:318–327.

Marler JA. 2010. Auditory Function and Hearing Loss in Children and Adults with Williams Syndrome: Cochlear Impairment in Individuals with Otherwise Normal Hearing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C:249–65.

Massa CP, Rabelo CM, Matas CG, Schochat E, Samelli AG. 2011. P300 com estímulo verbal e não verbal em adultos normo-ouvintes. *Braz j otorhinolaryngol* 77: 686-90.

Matas CG, Silva FBL, Carrico B, Leite RA, Magliaro FCL. 2015. Potenciais evocados auditivos de longa latência em campo sonoro em crianças audiológicamente normais. *Audiol Commun Res* 20: 305-12.

McPherson DL. 1996. Late potentials of the auditory system. First Edition, San Diego, CA: Singular Publishing Group.

Melo A, Biaggio EPV, Rechia IC, Sleifer P. 2016. Potenciais evocados auditivos corticais em neonatos nascidos a termo e pré-termo. *CoDAS* 28: 491-6.

Menegotto IH, Costa MJ. 2015. Avaliação da Percepção de Fala na Avaliação Audiológica Convencional. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART. *Tratado de Audiologia*. Second Edition, São Paulo, SP: Santos, pp 67-75.

Neville HJ, Mills DL, Bellugi U. 1994. Effects of altered auditory sensitivity and age of

language acquisition on the development of language-relevant neural systems: Preliminary studies of Williams syndrome. In: Broman SH, Grafman J, editors, *Atypical cognitive deficits in developmental disorders: Implications for brain function*, First Edition, Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, pp. 67-83.

Nunes MM, Honjo RS, Dutra RL, Amaral VAS, Oh HK, Bertola DR, Albano LMJ, Assumpção Júnior FB, Kim CA, Teixeira MCTV. 2013. Assessment of Intellectual and VisuoSpatial Abilities in Children and Adults with Williams Syndrome. *Univ Psychol* 12:581-9.

Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, Soi D, Cesarani A, Spreafico E, Tognola G. 2014. Analysis of subtle auditory dysfunctions in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 78:1861-5.

Pinheiro AP, Galdo-Álvarez S, Sampaio A, Niznikiewicz M, Gonçalves OF. 2010. Electrophysiological correlates of semantic processing in Williams syndrome. *Res Dev Disabil* 31:1412–25.

Regaçone SF, Gução ACB, Giacheti CM, Romero ACL, Frizzo ACF. 2014. Long latency auditory evoked potentials in students with specific learning disorders. *Audiol Commun Res* 19:13-18.

Reis ACMB, Frizzo ACF. 2012. Potencial evocado auditivo de longa latência. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen AS, Pupo AC, Reis ACM, Frota S. *Tratado de Audiologia*. First Edition, São Paulo, SP: Santos, pp 231-54.

Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. 2007. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 12:1-9

Silva LAF, Magliaro FCL, Carvalho ACM, Matas CG. 2017. Maturação dos potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças ouvintes: revisão sistemática. *CoDAS* 29: e20160107.

Sleifer P. 2015. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. In: CARDOSO, MC, editor, *Fonoaudiologia na infância: avaliação e terapia*. Rio de Janeiro, RJ: Revinter, pp 171-194.

Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. 2002. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 17:269–271

Sussman E, Steinschneider M, Gumenyuk V, Grushko J, Lawson K. 2008. The stimulus rates. *Hear Res* 236:61-79.

Zarchi O, Attias J, Raveh E, Basel-Vanagaite L, Saporta L, Gothelf D. 2011. A Comparative Study of Hearing Loss in Two Microdeletion Syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) Syndromes. *J Pediatr* 158:301-6.

Zarchi O, Avni C, Attias J, Frisch A, Carmel M, Michaelovsky, Green T, Weizman A, Gothelf D. 2015. Hyperactive auditory processing in Williams syndrome: Evidence from auditory evoked potentials. *Psychophysiology* 52:782–9.

**Legends**

Figure 1. Scatter plot considering age versus latency of P1 wave in the right ear.

Figure 2. Scatter plot considering age versus latency of P1 wave in the left ear.



**Table I.** Peripheral auditory evaluation findings and p value for the left and right ear regarding pure tone audiometry, type and degree, vocal audiometry, tympanometry and acoustic reflexes.

	Right ear	Left ear	P
<b>Pure-tone Audiometry</b>			0.317
Normal	5 (35.7)	4 (28.6)	
Conductive loss type	2 (14.3)	2 (14.3)	
Sensorineural loss type	5 (35.7)	6 (42.9)	
Mixed loss type	2 (14.3)	2 (14.3)	
<b>Hearing loss degree</b>			1.000
Light loss	4 (44.4)	4 (40.0)	
Moderate loss	4 (44.4)	4 (40.0)	
<b>Vocal Audiometry**</b>			
SRT	25.7± 15.9	27.9± 17.8	0.028*
<b>Tympanometry</b>			0.221
Curve A	9 (64.3)	8 (57.1)	
Curve B	4 (28.6)	2 (14.3)	
Curve C	0 (0.0)	2 (14.3)	
Curve Ad	1 (7.1)	0 (0.0)	
Curve As	0 (0.0)	2 (14.3)	
<b>Ipsilateral Acoustic Reflexes</b>			0.607
Present	3 (21.4)	2 (14.3)	
Absent	8 (57.1)	8 (57.1)	
Partially present	3 (21.4)	4 (28.6)	
<b>Contralateral</b>			0.564
Present	2 (14.3)	2 (14.3)	
Absent	8 (57.1)	7 (50.0)	
Partially present	4 (28.6)	5 (35.7)	

Shown data as n (%), except when indicated.

\*\*mean value ± standard deviation

\*statistically significant value

**Table II.** Mean value, standard deviation and p-value of the left and right ears regarding P1, N1, P2, N2 and P3 waves.

	Right ear	Left ear	P
	Avg $\pm$ SD	Avg $\pm$ SD	
<b>P1 Wave</b>			
Latency	101.9 $\pm$ 37.6	105.5 $\pm$ 34.6	0.438
Amplitude	3.61 $\pm$ 1.25	3.91 $\pm$ 1.92	0.297
<b>N1 Wave</b>			
Latency	168.9 $\pm$ 66.8	170.4 $\pm$ 67.3	0.538
Amplitude	6.39 $\pm$ 4.21	6.43 $\pm$ 4.90	0.890
<b>P2 Wave</b>			
Latency	262.7 $\pm$ 125.4	263.2 $\pm$ 128.3	0.888
Amplitude	6.06 $\pm$ 3.85	6.04 $\pm$ 4.23	0.953
<b>N2 Wave</b>			
Latency	291.4 $\pm$ 91.9	277.8 $\pm$ 77.4	0.176
Amplitude	4.57 $\pm$ 2.02	4.45 $\pm$ 1.86	0.775
<b>P3 Wave</b>			
Latency	545.9 $\pm$ 157.9	546.3 $\pm$ 155.7	0.934
Amplitude	15.5 $\pm$ 9.6	16.7 $\pm$ 10.2	0.032*

\* Statistically significant value

= average, mean value

SD = standard deviation

Avg

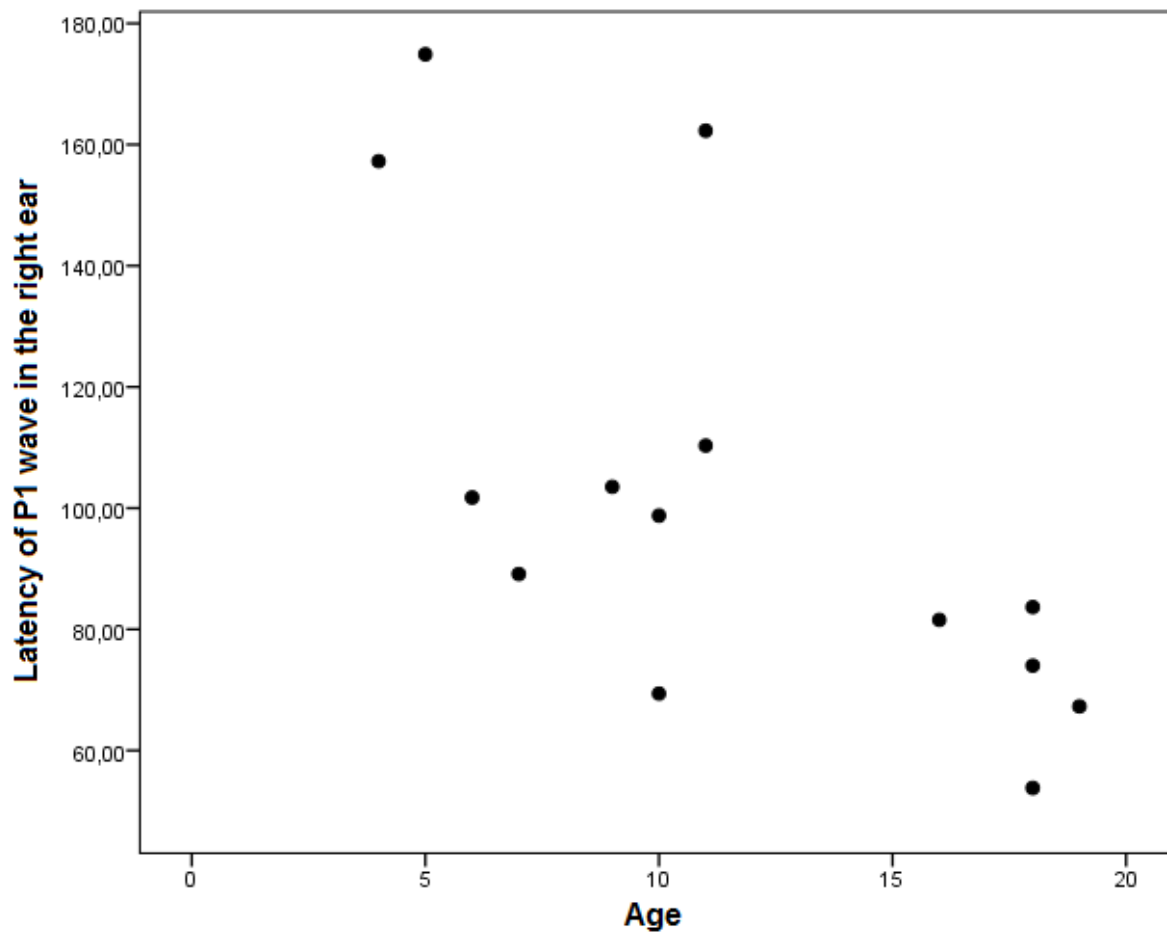


Figure 1. Scatter plot considering age versus latency of P1 wave in the right ear.

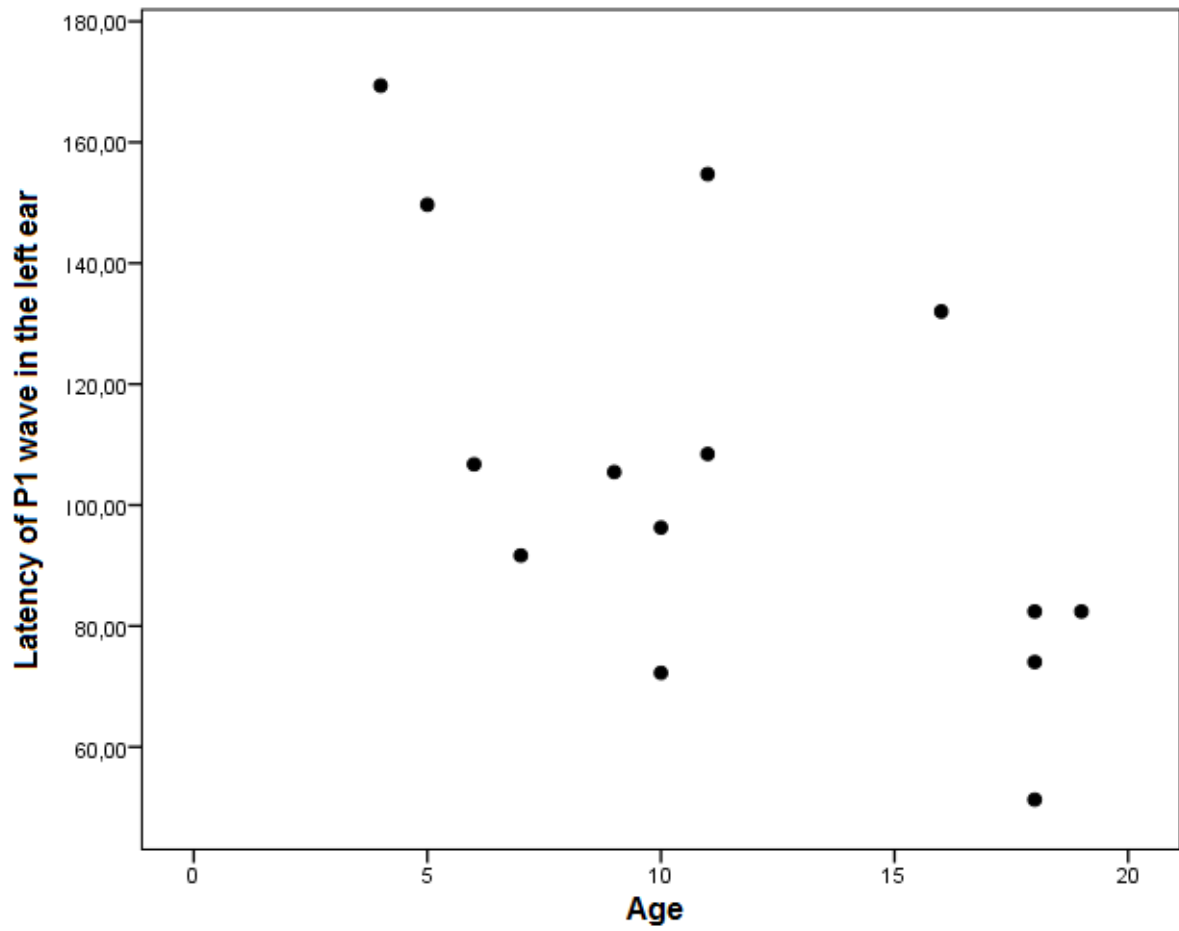


Figure 2. Scatter plot considering age versus latency of P1 wave in the left ear.

#### 4. Considerações Finais

A maioria das avaliações audiológicas utilizadas na prática clínica analisam somente a porção periférica da audição, desta forma, alterações no sistema auditivo central são, muitas vezes, negligenciadas. Os instrumentos que oferecem a investigação do processamento auditivo são avaliações comportamentais complexas e extensas, que podem ser de difícil aplicação para indivíduos com alterações cognitivas ou que apresentam um diagnóstico de síndrome. Deste modo, os potenciais evocados auditivos de longa latência tornaram-se uma ferramenta valiosa para avaliação da via auditiva central.

Considerando os objetivos apresentados no presente trabalho, foi possível observar alterações em nível periférico e central da audição em indivíduos portadores de síndrome de Williams.

Algumas limitações são encontradas neste estudo. Foram encontradas dificuldades na realização dos testes eletrofisiológicos: ansiedade dos indivíduos em relação a tarefas desconhecidas; manter a atenção durante o exame e na contagem de estímulos raros na pesquisa do potencial cognitivo. Outra provável limitação é o tamanho da amostra, que pode potencialmente influenciar os resultados.

Poucos estudos que investigam a via auditiva central na SW são encontrados na literatura. Sendo assim, a presente pesquisa pode contribuir a ampliar o conhecimento sobre o envolvimento central no fenótipo auditivo da síndrome, além de contribuir com a literatura e trazer para a prática clínica a aplicação dessas avaliações nesta população.

## 5. Anexo

### **Normas da revista: American Journal of Medical Genetics**

Authors should carefully review and implement these instructions. We will return manuscripts that do not substantially conform to specifications. If questions remain, authors may contact the editorial office for guidance at [ajmgeditorial@wiley.com](mailto:ajmgeditorial@wiley.com). When necessary, the editorial staff can refer unanswered questions to the Editor or Deputy Editor. Electronic mail is preferred for editorial correspondence.

Submission policy: Manuscripts should be submitted solely to this JOURNAL and may not have been published, or be under consideration for publication, in any substantial form in another periodical—professional or lay. If there is a related paper under consideration at another journal, a copy of that paper should be submitted with the primary manuscript as supporting information.

#### **Conflict of Interest Disclosure**

Wiley-Blackwell requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or indirectly related to the work that the authors describe in their manuscript.

Potential sources of conflict of interest include but are not limited to patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal.

If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and to collectively list in the cover letter to the Editor in Chief, in the manuscript (under the Acknowledgments section), and in the online submission system ALL pertinent commercial and other relationships.

**Ethical compliance:** If applicable, the editorial office should receive assurance that work performed on human subjects complies with standards established by an appropriate ethics review committee (IRB in the United States) and the granting agency. If the manuscript includes data or descriptions of Humans, the authors must provide either of these two assurances in the METHODS or CLINICAL REPORT sections of the manuscript accordingly: (1) a statement in the manuscript that the research was prospectively reviewed and approved by a duly constituted ethics committee or (2) a statement in the cover letter to the editor that the manuscript is a retrospective case report that does not require ethics committee approval at that institution. Any other situations not covered by these two scenarios should be discussed with the editorial staff.

### **Components of the Submission**

Cover letter: Authors must submit a cover letter, in a separate file, stating that all contributors have read and approved the submission to the JOURNAL.

Submission of a paper by a student, fellow, house-officer, or other kind of trainee implies that the first author has obtained, if necessary local approval of submission.

**Journal Manuscript Formats.** In addition to regular reports of original research, the JOURNAL publishes material in the following categories.

Original Articles. The JOURNAL seeks papers reporting exciting, original research in medical genetics.

Clinical Reports. These reports should be concise and focused. They should address

observations of patients (usually 1-2) or a single small family that add substantially to the knowledge of the etiology, pathogenesis and delineation of the natural history or management of the condition described. Reports that involve cytogenetic observations should include molecular cytogenetic definition of the aberration. Reports should include an abstract and key words. These papers should be no more than 12 double spaced manuscript pages in length (including abstract text, figures, tables, and references). Figures/table are restricted to no more than two total, and any additional illustrations will need to be submitted as Supplemental Information for the online publication only. Large tables should always be published as online only material.

**Newly Recognized Syndrome?** This article type is for cases of possible new syndromes observed in sporadic and familial instances. The focus of the paper should be on the phenotypic documentation. Before submission, standard genetic databases and the literature should have been searched to exclude similar cases. The number of authors on such clinical reports should be kept to a minimum. Avoid duplication of text and legends within the paper. It is not appropriate to include a wideranging review of the literature with these reports.

**Invited Comment.** This type of paper is generally solicited but is a submission welcomed from all contributors. They should have a title page and be accompanied by a list of key words for indexing purposes. Editorials are invited by the editors and often address matters of interest or controversy to the readership (Note American Journal of Medical Genetics Part A 161A: 2117, 2013) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36114/abstract/a>>.

**Research Letters.** These are very brief reports offered in a letter format reporting a clinical or laboratory observation that adds to the scientific knowledge of the condition. They are no more than 9 double spaced manuscript pages including text,



figures, and references. As in all letters, the manuscripts are not subdivided into sections nor do they include an abstract. Key words are required for indexing purposes.

**Correspondence.** These are letters to the editor and generally comment on previously published work in the JOURNAL. These are kept brief and to the point. Like all other material published in the JOURNAL, correspondence is subject to editorial or peer review. The corresponding author of the original manuscript which is the subject of the submitted letter will be offered the opportunity to respond. If a response is provided, every effort will be made to publish these letters together. Only one round of comment is allowed. No key words need to be supplied, but on proofs, words should be circled for indexing purposes.

**Rapid Communications.** The Journal features a section devoted to the rapid communication of full-length, critically reviewed papers reporting new and important advances in medical genetics. Our goal is that these manuscripts will be published online in less than 3 weeks after acceptance. In order to have a manuscript considered for Rapid Communication, authors must send a letter of intent along with an abstract to the Editor for consideration prior to submission.

The letter of intent should outline the author's rationale for publishing the article as a rapid publication. The Editor or Deputy Editor will respond to the author with a decision. Manuscripts accepted for Rapid publication must adhere to the format of a research article in the JOURNAL.

**Review Articles.** The JOURNAL publishes occasional research reviews. Authors should contact the Editor prior to submission.

**Genetic Drift and Frameshifts.** These article types include feature pieces that communicate reflections by the author on clinical care or experience with families or patients. Frameshifts focuses specifically on narrative medicine and the value of patient's

stories in advancing knowledge of the field.

**Book Reviews.** Authors may contact the book reviews editor, Dr. John Opitz, or the Editor in chief with a proposal to submit a book review. The topic of the reviewed book should be closely aligned with the mission of the Journal. If the proposal is approved for the submission, instruction will be provided by the editor.

**Conference Reports.** The Journal occasional publishes an executive summary of important conference or scientific meeting that involves topics related to the scope of the Journal. The Journal also on occasion publishes the abstracts of an important meeting on a selected basis.

**Corrigendum and Errata.** These manuscripts are brief communications to correct errors in previously published work in the Journal. The former is for errors that were responsibility of the author (s), and the latter are for errors that are responsibility of the Journal, including editorial staff and production. These may be written by the corresponding author of the relevant manuscript or they may be composed by an editor.

**Manuscript terminology.** Manuscript wording and terminology will reflect the Journal's preferred criteria in describing human beings. Individuals described within the manuscript should be regarded with sensitivity. Individuals should be referred to as patients, rather than cases or as having a condition, rather than simply labeled by specific terminology. Avoid any stigmatizing terms, such as "simian." If it is necessary to identify an individual, use a numeric designation, e.g. Patient 1, rather than using any other identifying notations, such as initials.

Terminology related to the description of phenotype should follow the Elements of Morphology; see below.

The JOURNAL uses the terms intellectual disability or cognitive disability instead of "mental retardation".

Animal studies. Manuscripts that describe results of vertebrate animal research must include a statement that the research was prospectively reviewed and approved by a duly constituted animal care and use committee.

### **Copyright/Licensing**

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

### **Manuscript Review**

The Editor, Deputy Editor, or an Associate Editor will review all manuscripts submitted to the JOURNAL. For those manuscripts judged to be suitable, anonymous peer reviewers (most commonly two) will evaluate each manuscript.

Preferred/nonpreferred reviewers. Authors are encouraged to suggest the names of appropriate peer reviewers, as well as individuals they wish to exclude from manuscript review, most commonly because of conflicts of interest. The editors reserve the right to accept or decline these requests.

Response to reviews. A paper judged to be of sufficient interest and quality, but needing changes prior to publication, will be revised by the authors in response to the reviewers' and editor's critiques. Include a cover letter with the revised manuscript that specifies in a point-by-point fashion each criticism/ comment from the editor(s) and peer reviewers with the appropriate response from the author.

Final proofreading. Before publication, all manuscripts will be copyedited for style, grammar, and content; the author will review such editing of the manuscript in page proofs. Authors are responsible for verification of references against original sources.

Fluency in English. The JOURNAL has a long history of encouraging scientific communication from geneticists outside of North America. We believe that the exchanges of cases, hypotheses, and data among scientists from every country will accelerate discovery and understanding in medical genetics. If authors are not fluent in written medical and scientific English, they are strongly encouraged to have their manuscripts reviewed and edited by an expert English writer prior to submission. This will increase the chances that the paper will be accepted and will speed the publication of those manuscripts that are accepted.

**Checklist for Authors:** Follows the order of elements for a paper submitted to the JOURNAL.

**General.** Authors are advised to read the instructions carefully, use the checklist, and carefully review actual published articles in recent issues of the JOURNAL. Seeing the style in print will clarify the instructions. Please do not improvise.

\_\_\_\_\_ Font: A standard 12-point and easy to read font (Times New Roman, Helvetica, Arial, etc)

\_\_\_\_\_ Margins: 1 inch margins all around. Flush left only, do not justify right margin.

\_\_\_\_\_ Header: In upper right hand corner, provide pagination and "author name et al."

\_\_\_\_\_ Spacing: Double space text with no additional spaces between subheadings.

\_\_\_\_\_ Page break between sections, but continuous from Introduction until the end of Acknowledgments. New pages for Title, Abstract, References, Figure Legends, and each Table.

\_\_\_\_\_ Indent first sentence of every new paragraph, except first sentence of Abstract.

**Title page.** Every submission must have a title page. Always attach the title page to

the body of the main text when submitting online. The title page carries a concise title, the first and last names of each contributor (without degrees or titles), identification of each contributor's affiliation, a running title of no more than 45 characters, and the name, complete address, telephone and fax numbers, and email address of the contact person assuming responsibility for all correspondence and questions relating to the article. If the contact person moves from the place of his/her original affiliation, he/she should notify the editorial office. Note that Scholar One Manuscripts requires manual entry of authors and their affiliations.

\_\_\_\_\_ Title with first letter of each important word capitalized.

\_\_\_\_\_ All authors listed followed by their affiliation listing. Use superscript for affiliations.

\_\_\_\_\_ Corresponding author contact information.

**Abstract.** Always attach the title page to the body of the main text when submitting online. The abstract should present the essential points made in the article, the purpose of the research, a coherent summary of the findings, and a concise presentation of the conclusions. It should contain nothing that is not in the article. Literature citations and abbreviations are discouraged and should only be used if essential.

**Key words.** The key words should reflect the central topic of the article. Key words should be typed on the page following the abstract and labeled as such. Since the key words will be used for indexing, they should be specific and avoid terms that may be broadly interpreted. Authors are strongly encouraged to use MeSH terms for indexing (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>).

**Running heads.** If the article has less than four authors, the surnames of all authors will be used as a left-hand page running head. If there are four or more, the form    Doe

et al.“ will be used. Authors are requested to provide a shorter version of the article title (45 characters or less, including spaces) to be used as a righthand page running head. These running heads (author and short title) should be included on the title page.

**Text.** Articles, though not limited in length, should be concise. Authors can consult *Scientific Style and Format, The CBE Manual for Authors, Editors and Publishers*, 6th ed [Cambridge: Council of Biology Editors, 1994]. In addition to standard dictionaries and grammar texts, E. B. White’s edition of *Strunk’s Elements of Style* (4th edition) [NYC: Allyn & Bacon, 2000] is also a valuable guide.

The manuscript text after the Title and abstract pages (if applicable) should follow the format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion run together consecutively. The use of subheads and paragraph titles is encouraged. The last element of the text before the references is the acknowledgments. A sample article can be found on the JOURNAL’s homepage.

\_\_\_\_\_ Headings: All caps, bold, centered over text.

\_\_\_\_\_ Definitions: Initial definitions should be provided for unusual abbreviations. Definitions are not used at the beginning of a sentence.

\_\_\_\_\_ Units of measurement: Authors should abbreviate units of measurements according to the *Style Manual for Biological Journals*, American Institute for Biological Sciences, 1401 Wilson Boulevard, Arlington, VA 22209. All measurements should be in metric units or other internationally accepted units.

\_\_\_\_\_ Style preferences: The preferred spelling for a word is its American usage (e.g. recognize, rather than recognise).

\_\_\_\_\_ Patient identifiers such as initials should not be used. Individuals are described as patients, not cases.

**References.** Discursive comments of a subsidiary nature should not be

included in the reference list but should appear as footnotes placed at the bottom of the page and identified by an asterisk, a dagger, etc. References should be made to original publications and not to reviews, unless a general topic is referred to. References should be verified against original publications and not against citations by others. Persons acknowledged or cited under "personal communications" must send signed permission for use of their name and/or data. The reference list should be arranged in alphabetical order.

References should be cited by author and year of publication in the text and in alphabetical order in the bibliography without numbering. This citation should be in brackets and NOT in parentheses in order to distinguish citations from subsidiary comments. References should be doubly spaced. Articles that have been submitted for publication and personal communications should be cited parenthetically in the text; these references should not be included in the reference list. Abbreviations used in the reference list of journals should conform to the style of Index Medicus. You must specify every author in the bibliography entry. Rare exceptions to this may be made for publications with huge numbers of authors (e.g., more than 100 authors). Please contact the editorial staff for information on this issue. The following guides are advocated for reference styles:

For Journals: Bellini C, Donarini G, Palandini D, Calovo MG, Bellini T,

Ramenghi LA, Hennekam RC. 2015. Etiology of N-immune Hydrops Fetalis: An Update. *Am J Med Genet Part A* 167A: 1082-1088.

Books: Cassidy SB, Allanson JE, editors. 2010. *Management of Genetic Syndromes*, Third Edition, Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.

Chapter in Book: Battaglia A. 2010. Wolf-Hirschhorn syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors, *Management of Genetic Syndromes*, Third Edition, Hoboken, NJ: John

Wiley and Sons, pp 249-262.

References to government publications should include the department, bureau or office, title, location of the publisher, year, pages cited, and the publication series, report, or monograph.

\_\_\_\_\_ References are cited in text with brackets, not parentheses.

\_\_\_\_\_ References in bibliography are alphabetized, without numbering.

\_\_\_\_\_ Every author is specified.

\_\_\_\_\_ Authors' name punctuation is limited to commas between authors.

\_\_\_\_\_ Page numbers include beginning and ending page number (e.g., do not use the 1083-9 convention).

If you wish to use EndNote, please be aware that you MUST list all author names. And others' and et al.' are NOT acceptable for references. If you do not list all author names in the bibliography it will be returned to you to have all authors added.

**Legends.** A separate page for figure legends should be included within the MS file after the references. Legends need not be complete sentences but should enable the reader to identify the components of the figure without referring back to the text. The legend should explain what is being illustrated. It is not sufficient to say Facial photograph of the patient". Instead, one should describe the abnormal findings illustrated by the figure. Explain abbreviations that appear on the figure. Identify all elements of every figure using descriptive phrases, especially elements of pedigrees.

If the figure presents alphabetic labeling (i.e. A, B, C, etc.), the legend should be typed to reflect the exact presentation of those alphabets. Table heads should be typed on the tables and not provided as separate table legends. Tables should be labeled and referred to using Roman numerals. Pedigrees Family tree should be drawn according to published standards.



**Illustrations.** ScholarOne allows the uploading of digital image files. These are entered separately from the manuscript text file (do NOT include the images with the manuscript text file). PostScript (.eps) and TIFF (.tif) files are the only acceptable formats that can be used. Image sizes for display of a figure of microdeletions or microduplications and the range of aberration, the use of the screen shot of the UCSC genome browser is discouraged. Please construct your own figure that includes the chromosome region, the related deletions (duplications), and the relevant genes in the newly created illustration. Please see Weaver et al, Am J Med Genet 167A, 1061-1070, 2015 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36973/abstract>. and cover figure, Breckpot et al, Am J Med Genet 158A, 577-580, 2012 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.35217/abstract>

All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to the authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print (upon acceptance of the manuscript, the publisher will provide price quotes). Authors are requested to indicate in a cover letter when they are submitting black and white figures for the print edition and color illustrations for the online edition. Figures that print in b/w but appear online in color should have the following line at the end of the legend: [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1552-4833](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1552-4833).] Authors are encouraged to submit color illustrations that highlight the text and convey essential scientific information. For best reproduction, bright, clear colors should be used. Dark colors against a dark background do not reproduce well; please place your color images against a white background when possible.

**Tables.** Tables must be self-explanatory and must not duplicate information in the text. Each table must have a title and should be numbered with Roman numerals in order

of appearance in the text. Any symbols and abbreviations used in the table body must be defined in a footnote to the table. Tables are the penultimate part of the MS, and follow the references but precede the legends.

\_\_\_\_\_ Set up the Table in Word single spaced using the 'Table' tool.

\_\_\_\_\_ Center column headings over data.

\_\_\_\_\_ Put the Abbreviations in a footnote.

**Gene and Mutation Nomenclature:** Authors are required to use approved gene symbols, names, and formatting. Units of measurement should be abbreviated according to the Style Manual for Biological Journals, American Institute for Biological Sciences, 1401 Wilson Boulevard, Arlington, VA 22209.

All measurements should be in metric units or other internationally accepted units. Initial definitions should be provided for abbreviations or acronyms. Gene name abbreviations (e.g. PAX3) should be italicized while proteins should not.

Please use the recommended mutation nomenclature (See Wain HM, Bruford EA, Lovering RC, Lush, MJ, Wright MW, Povey S. 2002. Guidelines for Human Gene Nomenclature. *Genomics* 79:464– 470 or on the web (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

**Human Phenotype Nomenclature:** The Journal now requires that all morphologic terminology conform to the preferred terms delineated in the "Elements of Morphology" series (for summary, see Biesecker and Carey, 2011, *Am J Med Genet Part A*, 155A: 969-971 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33772/abstract> . This applies to the main text, figures, ledgers, and tables. Manuscripts that do not conform to the terminology may be returned.

**Cytogenetic Nomenclature:** Nomenclature for chromosome aberrations must conform to the ISCN 2009 nomenclature: see Shaffer et al .2009.

Recommendations of International Standing Community on Human Genetic Nomenclature (Basel: Karger). Manuscripts that do not conform to the terminology may be returned. Alternative formats may be used if an appropriate citation is given. The use of unique gene-specific nomenclature systems is discouraged unless they are well established and widely used for that gene. All mutations must be related to a cited reference sequence.

**Acceptable abbreviations:** BW (birth weight), BL (birth length), TBL (total body length until height is used on growth chart), OFC (occipitofrontal head circumference), TRC (total ridge count), CHD (specified congenital heart defect) and other standard dermatoglyphic symbols (q.v. Penrose LS: Memorandum of dermatoglyphic nomenclature, BD:OAS IV/3, June 1968).

## 6. Apêndices

### APÊNDICE A

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho está sendo convidado a participar desta pesquisa que visa obter maiores informações da audição e da atividade das áreas cerebrais responsáveis por funções como: atenção, discriminação, integração e memória auditiva avaliadas por meio dos Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência.

**Título:** Avaliação auditiva periférica e central em portadores de Síndrome de Williams

**Objetivo:** Verificar as condições das vias auditivas.

**Descrição dos procedimentos:** Primeiramente, será realizado um exame para verificar o seu limiar de audição e avaliar a função auditiva. Você permanecerá sentado dentro de uma cabina acústica e terá que responder a vários estímulos sonoros que serão emitidos por meio de fones de ouvidos (colocados em suas orelhas) e por um vibrador ósseo (colocado junto ao crânio). No momento em que você ouvir um som, terá que apertar no botão. Após, você terá que repetir uma lista de palavras apresentada pelo examinador.

Em seguida, será realizado outro exame, onde serão apresentados alguns sons fracos e uns sons mais fortes para observar como você se comporta frente a esses sons, e para analisarmos se esses sons estão sendo conduzidos de uma maneira eficiente. Para isso colocaremos uma borrachinha confortável numa orelha, e na outra colocaremos um fone de ouvido. Você irá sentir uma leve pressão e ouvirá alguns apitos.

O último exame tem como finalidade verificar o desenvolvimento das vias auditivas, ou seja, saber como está o caminho do som até o cérebro. Para isso, alguns pontos da pele, como testa, centro do couro cabeludo e atrás das orelhas, serão limpos com gaze e gel de limpeza de pele. Logo após, serão colocados alguns eletrodos nessas regiões que serão limpas, sendo fixados com esparadrapos. Esses eletrodos serão conectados a cabos ligados no computador, onde serão registradas as respostas do exame. Será colocado fones de ouvido em suas orelhas e alguns sons serão emitidos.

Enquanto isso, você deverá permanecer de maneira confortável sentado na poltrona, assistindo a um vídeo no *tablet*. O tempo das avaliações será de aproximadamente 1 hora.

**Benefícios:** Você receberá uma avaliação auditiva completa gratuitamente.

**Riscos e desconfortos:** A limpeza de alguns pontos da sua pele com gel de limpeza de pele poderá causar pequena irritação à mesma, e a colocação dos fones de inserção (espécie de protetor auditivo) poderá lhe causar pequeno desconforto, porém é mínimo. Os eletrodos serão colocados cuidadosamente, mas caso você sentir desconforto, os eletrodos serão retirados e recolocados. A borrachinha que irá no ouvido também poderá causar pequeno desconforto devido à pressão, porém é mínimo. Se isso acontecer iremos tirar do seu ouvido imediatamente e recolocar. Se o desconforto persistir, as avaliações poderão ser encerradas a qualquer momento.

**Possibilidade de desistência:** Você terá plena liberdade de autorizar ou recusar sua participação. As avaliações serão encerradas a qualquer momento caso você não queira continuar os exames, sem custo ou qualquer penalização. Caso sentir-se cansado, as avaliações serão interrompidas, podendo ser remarçadas em outro dia. As disponibilidades de seus horários serão respeitadas para as avaliações. Caso solicite explicações sobre a pesquisa ou sobre os exames, a pesquisadora lhe dará informações a qualquer momento.

**Informações adicionais:** Trata-se de uma pesquisa de mestrado da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Os dados serão sigilosos e o seu nome não será divulgado. Os resultados das suas avaliações serão analisados conjuntamente com os resultados de outros participantes. Após a defesa da tese de mestrado, serão publicados artigos científicos com as informações dos exames de todos os sujeitos participantes, sempre mantendo a confidencialidade dos mesmos em todas as fases da pesquisa.

**Considero-me igualmente informado:**

- Da garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios, e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

- Da segurança de que não serei identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionada à minha privacidade, sendo que as avaliações realizadas serão usadas para obter informações relacionadas à pesquisa e, após, serão arquivadas pela pesquisadora para posteriores trabalhos na área de Fonoaudiologia, sempre preservando o sigilo sobre a identidade dos participantes;
- Os dados serão armazenados na sala 315 do anexo I, campus saúde da UFRGS (Rua Ramiro Barcelos, nº 2777, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre – RS), por um período de 5 anos, após serão incinerados;
- Do compromisso dos pesquisadores de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que essa possa afetar a minha vontade de continuar participando;
- De que não terei gastos com a participação nesta pesquisa;
- De que receberei uma cópia deste documento;
- De que, caso aceite a participação, este documento deverá ser assinado, junto com a acadêmica responsável pela pesquisa, e rubricado em todas as páginas.

Mediante os esclarecimentos recebidos pela pesquisadora, eu \_\_\_\_\_ (nome completo), portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_, autorizo minha participação na pesquisa acima referida. Afirmando que estou ciente de que os dados deste estudo serão divulgados em meio científico, sem a minha identificação.

Se tiver qualquer dúvida ou precisar de algum esclarecimento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores pelos seguintes telefones: Rayane Fraga: (51) 991668918; Pricila Sleifer: (51) 33085017; ou ainda na secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da UFRGS (51) 3308-5698.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora responsável

## APÊNDICE B

<u>Protocolo de Coleta de Dados</u>											
Nome: _____					Data: ___/___/_____						
Data de nasc.: ___/___/_____			Idade: _____		Gênero: ( )F ( )M						
Nome do responsável _____											
Frequenta a escola: ( )sim ( )não / ( )Especial ( )Inclusão - Ano: _____											
Lê/escreve: _____											
Apresenta outras doenças associadas: ( )sim ( )não											
Quais? _____											
Realiza/realizou terapia fonoaudiológica? _____											
<b>1. AUDIOMETRIA TONAL LIMINAR E LOGOaudiometria:</b>											
	250 Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	3000Hz	4000Hz	6000Hz	8000Hz	LRF	IPRF	
OD											
OE											
<b>2. MEDIDAS DE IMITÂNCIA ACÚSTICA (CURVAS TIMPANOMÉTRICAS):</b>											
Curvas Timpanométricas											
					OD			OE			
Pressão da OM(daPa)											
Complacência(ml)											
Classificação da Curva (Jerger,1970)											
<b>2.1. MEDIDAS DE IMITÂNCIA ACÚSTICA (REFLEXOS ACÚSTICOS):</b>											
Reflexos Acústicos											
OD					OE						
Freq.	Limiar	Contra	Dif.	Ipsi	Limiar	Contra	Dif.	Ipsi			
500Hz											
1000Hz											
2000Hz											
4000Hz											
<b>3. POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE LONGA LATÊNCIA</b>											
				OD				OE			
				P1 N1		P2 N2		P1 N1		P2 N2	
Amplitudes ( $\mu$ V)											
Latências (ms)											
<b>3.1. POTENCIAL COGNITIVO (P3)</b>											
			OD		OE		AO				
Amplitude ( $\mu$ V)											
Latência (ms)											
<b>Observações:</b>											
_____											