

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

Otília Valéria Melchiors Angst

**Características audiológicas na
síndrome de Rubinstein-Taybi**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2023**

Otília Valéria Melchiors Angst

Características audiológicas na síndrome de Rubinstein-Taybi

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da 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

**Porto Alegre
2023**

Catalogação na Publicação

Melchiors Angst, Otília Valéria
Características audiológicas na síndrome de
Rubinstein-Taybi / Otília Valéria Melchiors Angst. --
2023.
100 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen ;
coorientador(a): Pricila Sleifer.

1. Audição. 2. Rubinstein-Taybi. 3. Percepção
auditiva. 4. Síndrome. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen, pela oportunidade de realizar meu aperfeiçoamento profissional nessa instituição e por estar sempre disposto em me ajudar.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Pricila Sleifer, por ter acreditado no meu potencial, em ter aceito orientar e abrir as portas do seu grandioso grupo de pesquisa.

Aos meus pais Carmo e Ceci por sempre incentivarem meus estudos e por todo apoio que serviram de alicerce para minhas realizações.

À minha irmã Débora por me apoiar e incentivar mesmo estando longe. À minha irmã Patrícia que me recebeu e acolheu tão bem em sua morada ao longo dessa jornada.

Ao meu namorado Piter, por ser o meu companheiro, sempre me apoiar, incentivar com a pesquisa e compreender meus momentos de ausência.

As pessoas que de alguma forma acompanharam nesta trajetória, em especial aos meus amigos de Cerro Largo, Santo Ângelo, Santa Maria ou Porto Alegre.

Às colegas fonoaudiólogas do Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição e Neuroaudiologia da UFRGS, que sempre estiveram disponíveis e me auxiliaram na realização desta pesquisa.

Aos participantes desta pesquisa, às crianças e aos seus responsáveis, por aceitarem fazer parte deste trabalho.

À UFCSPA e a UFRGS pela oportunidade.

A Deus por iluminar e guiar o meu caminho.

Resumo

Introdução: A síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) foi descrita pela primeira vez em 1963 por dois médicos norte-americanos que relataram casos de sete crianças com semelhantes traços físicos como baixa estatura, retardo mental, hálux largos e anomalias faciais. Nas décadas seguintes, foram relatados mais casos que também referiam a existência de recorrentes queixas otorrinolaringológicas e fonoaudiológicas. A SRT tem sua incidência estimada em 1:100.000 a 1:125.000 nativos, não havendo predomínio de sexo ou raça.

Objetivos: Investigar e descrever os achados audiológicos obtidos em portadores da SRT provenientes de um serviço de genética clínica, de um hospital pediátrico de referência do sul do Brasil. **Métodos:** A dissertação é composta por dois artigos, o primeiro é uma revisão sistemática de literatura e no segundo artigo são descritos os achados audiológicos em gêmeos monozigóticos portadores de SRT. **Resultados:** Na revisão sistemática verificou-se que, ainda, são escassos os estudos que investigaram a via auditiva em portadores de SRT. Foram incluídos cinco estudos, e a maioria deles relataram prevalência de perda auditiva condutiva. Nos pacientes avaliados, obteve-se resultados dentro da normalidade nas avaliações auditivas periféricas e resultados alterados nas avaliações centrais. **Conclusão:** Verificou-se que os portadores de SRT podem apresentar alterações audiológicas. Recomenda-se que outros estudos sejam realizados com o intuito de investigar a via auditiva periférica e central e, ampliar a compreensão do perfil audiológico dessa população. Neste prisma, acredita-se os achados podem apresentar subsídios para elucidar quais são as alterações auditivas mais frequentes e traria, ainda,

evidências científicas que auxiliariam a nortear a intervenção terapêutica mais adequada.

Palavras-chave: Audição, Rubinstein-Taybi, Síndrome, Percepção Auditiva

Abstract

Introduction: Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) was first described in 1963 by two American doctors who reported cases of seven children with similar physical features such as short stature, mental retardation, broad thumbs and facial anomalies. In the following decades, more cases were reported that also referred to the existence of recurrent otorhinolaryngological and speech-language complaints. RTS has an estimated incidence of 1: 125,000 to 1: 300,000 natives, with no predominance of sex or race. **Aim of study:** To investigate and describe the audiological findings obtained in patients with RTS from a clinic of clinical genetics, from a reference pediatric hospital in southern Brazil. **Materials and methods:** The dissertation consists of two articles, the first is a systematic review of the literature and the second article describes the audiological findings in monozygotic twins with RTS. **Results:** In the systematic review, it was found that studies that investigated the auditory pathway in patients with RTS are still scarce. Five studies were included, and most of them reported a prevalence of conductive hearing loss. In the evaluated patients, normal results were obtained in the peripheral auditory assessments and altered results in the central assessments. **Conclusion:** It was found that patients with RTS can present audiological changes. It is recommended that further studies be carried out in order to investigate the peripheral and central auditory pathways and to broaden the understanding of the audiological profile of this population. In this light, it is believed that the findings may present subsidies to elucidate which are the most frequent hearing disorders and would also bring scientific evidence that would help guide the most appropriate therapeutic intervention.

Keywords: Hearing; Rubinstein-Taybi; Syndrome; Auditory Perception

Lista de abreviaturas

AASI: aparelho de amplificação sonora individual

ASHA: *American Speech-Language-Hearing Association*

BIREME: Biblioteca Regional de Medicina

CCE: célula ciliada externa

CCI: célula ciliada interna

CI: colículo inferior

COS: complexo olivar superior

DA: Deficiência Auditiva

dB: decibel

DNA: ácido desoxirribonucléico

DECS: Descritores em Ciências da Saúde

EOA: emissões otoacústicas evocadas

EOAT: emissões otoacústicas transientes

EOAPD: emissões otoacústicas produto de distorção

Hz: Hertz

IBECS: Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde

IC: implante coclear

IPRF: índice percentual de reconhecimento de fala

IRDA: Indicador de Risco para Deficiência Auditiva

JCIH: do inglês *Joint Committee on Infant Hearing*

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe

LRF: limiar de reconhecimento de fala

MAE: meato acústico externo

MEDLINE: *Medical Literature Library of Medicine*

MESH: *Medical Subject Headings*

NC: núcleo coclear

OD: orelha direita

OE: orelha esquerda

OMS: Organização Mundial da Saúde

PEA: potenciais evocados auditivos

PEALL: potencial evocado auditivo de longa latência

PEATE: potencial evocado auditivo de tronco encefálico

PEATE-a: potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático

SCIELO: *Scientific Electronic Library*

SRT: síndrome de Rubinstein-Taybi

SNAC: sistema nervoso auditivo central

SNC: sistema nervoso central

TAN: triagem auditiva neonatal

TOL: trato olivococlear lateral

TOM: trato olivococlear medial

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Lista de Figuras

Figura 1: Sistema Auditivo 14

Figura 2: Sistema Auditivo Periférico15

Lista de Quadros

Quadro 1: Classificação do grau da perda auditiva, para crianças até 7 anos... 22

SUMÁRIO

SUMÁRIO	12
1. Introdução.....	13
1.1 Sistema Auditivo	13
1.1.1 Sistema Auditivo Periférico	15
1.1.2 Sistema Auditivo Central.....	18
1.2 Perda auditiva e avaliação audiológica	20
1.3 Anomalias Cromossômicas	29
1.4 Síndrome de Rubinstein-Taybi	32
1.5 Alterações auditivas na Síndrome de Rubinstein-Taybi	33
3. Objetivos	41
3.1 Objetivo Geral.....	41
3.2 Objetivos Específicos	41
4. Artigo Científico 1	42
5. Artigo Científico 2	60
6. Considerações Finais	76
7. Anexos	77
7.1 Normas da revista Fisioterapia Brasil	77
7.2 Normas da revista The American Journal of Medical Genetics.....	87
8. Comprovante submissão do artigo.....	99
9. Aprovação De Comissão de Pesquisa	100

1. Introdução

A presente revisão de literatura tem o intuito de abordar aspectos considerados relevantes a fim de possibilitar ao leitor uma maior compreensão do estudo realizado. Os assuntos foram divididos em tópicos, iniciando-se por uma revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento e funcionamento do sistema auditivo. A seguir, será abordada a perda auditiva e os principais testes que auxiliam o profissional a realizar o diagnóstico audiológico.

Por fim, apresenta-se uma breve explanação das anomalias cromossômicas e relação destas com a perda auditiva, bem como, uma revisão acerca das principais características na síndrome de Rubinstein-Taybi, seguido de um quadro resumo com os principais achados clínicos já descritos pelos estudos científicos.

1.1 Sistema Auditivo

O sistema auditivo é responsável pela sensação e percepção dos estímulos sonoros, tais como os sons de fala, discriminar estes em ambientes ruidosos e ainda ponderar sua localização diante de toda a complexidade envolvida na via auditiva¹.

Durante o desenvolvimento fetal, a parte estrutural da cóclea está formada na 15^a semana de gestação, anatomicamente funcionando a partir da 20^a semana de vida intrauterina e continua amadurecendo até a adolescência^{2,3}. Sendo assim, podemos afirmar que a função auditiva tem seu início muito antes do desenvolvimento completo do sistema auditivo^{4,5}. Ou seja, já nascemos com a capacidade de ouvir, mas à medida que somos expostos às experiências

auditivas, o nosso sistema auditivo vai amadurecendo, fazendo com que sejamos capazes de discriminar e entender o que cada som representa⁶.

Didaticamente, o sistema auditivo é dividido em sistema auditivo periférico e sistema auditivo central. No sistema auditivo periférico ocorre a captação do estímulo sonoro e compreende as estruturas da orelha externa, orelha média, orelha interna até nervo vestibulococlear⁵. O sistema auditivo central segue do tronco encefálico até as áreas corticais e resulta no processamento auditivo de interpretação e integração dos estímulos sonoros, que podem gerar respostas emocionais, cognitivas e linguísticas⁷. (Figura 1)

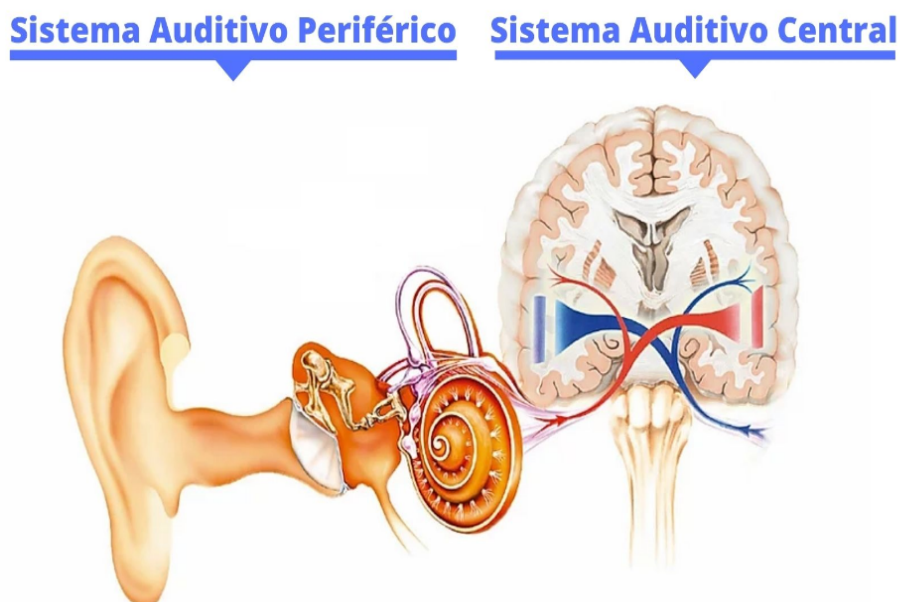


Figura 1. Sistema Auditivo Fonte: Figura extraída do site <https://www.somosfonoaudiologia.com.br/> e adaptada pela autora.

Para compreendermos melhor o mecanismo de funcionamento da audição, faz-se necessário a compreensão de aspectos básicos de física acústica. Um dos conceitos fundamentais é o de frequência sonora, o qual é caracterizado pela altura de um som, medindo o número de oscilações por

segundo, podendo ser classificado como grave, médio ou agudo e sendo expressa em Hertz (Hz)⁸.

Sabe-se que a orelha humana tem capacidade de detectar sons entre 20 e 20.000Hz de frequência. As frequências mais sensíveis estão acima da faixa de 1000Hz, que refletem nas frequências dos principais sons de fala⁹.

A intensidade de um estímulo sonoro corresponde à amplitude das vibrações periódicas das partículas de ar e está associada à pressão e energia sonora (som fraco e forte), que pode variar de 0 a 120 e é definida por decibel (dB). Sendo 0dB o mínimo limiar de audição e, 120dB considerado o limiar máximo e que pode causar desconforto aos ouvintes¹⁰.

Apesar da divisão didática do sistema auditivo, ambas porções (sistema auditivo periférico e sistema auditivo central) são inter-relacionadas. A fim de que todo o sistema auditivo funcione adequadamente, é necessário que todos os componentes estejam íntegros e trabalhando em perfeita sincronia desde a orelha externa até o córtex auditivo¹¹.

1.1.1 Sistema Auditivo Periférico

O sistema auditivo periférico é responsável pela captação, percepção e transmissão dos estímulos sonoros. É composto pela orelha externa, orelha média e orelha interna (Figura 2).

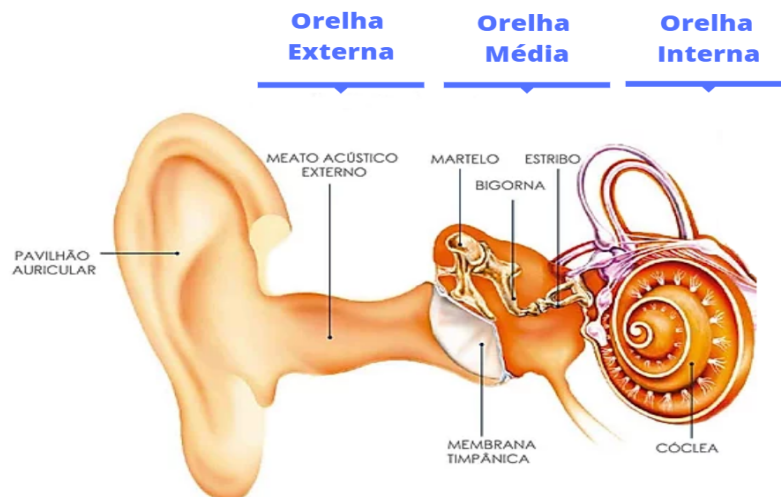


Figura 2. Sistema Auditivo Periférico Fonte: Figura extraída do site <https://www.somosfonoaudiologia.com.br/> e adaptada pela autora.

A parte mais externa, é denominada de orelha externa é formada pelo pavilhão auricular e meato acústico externo (MAE) e tem como principais funções coletar e encaminhar as ondas sonoras até a orelha média, amplificar o som, auxiliar na localização da fonte sonora e proteger as orelhas média e interna¹².

A orelha média é composta pela cadeia ossicular (martelo, bigorna e estribo), por ligamentos (ligamentos tímpano maleolares) e dois músculos (o músculo do estapédio e o músculo tensor o tímpano). Esses componentes formam um sistema de alavancas que conduzem às vibrações sonoras captadas pelo MAE para a orelha interna¹². Na parte final do MAE localiza-se uma estrutura muito delicada, denominada membrana timpânica que é responsável pela transmissão das vibrações sonoras para a orelha média. Na parede anterior da cavidade timpânica, encontra-se a tuba auditiva, que se estende à parte nasal da faringe e apresenta função ventilatória (com o objetivo de arejar a orelha média e equalizar a pressão de ar do meio externo com a orelha média, a fim de

que a unidade tímpano-ossicular vibre sem obstáculos) e também de drenagem¹³.

A orelha interna é a terceira e última divisão da orelha humana. Na parte anterior localiza-se a cóclea e na parte posterior, o vestíbulo e os canais semicirculares. A cóclea é o principal órgão da função auditiva e responsável pela transdução da energia acústica (mecânica) em energia elétrica. Suas paredes são ósseas com três tubos individuais e unidos um ao lado do outro, os quais são as escalas ou rampas timpânicas, média ou coclear e vestibular. Internamente, a cóclea é revestida por cerca 30.000 células ciliadas e preenchidas por um líquido chamado perilinfa, que preenche a rampa vestibular e a timpânica, e a endolinfa, que se encontra no ducto coclear¹⁰.

Quando a energia acústica atinge a cóclea, o fluido existente em seu interior produz um deslocamento das células ciliadas, que convertem a energia acústica em impulsos elétricos. Esses impulsos são conduzidos ao nervo auditivo, percorrendo-o e levando a informação auditiva até o córtex auditivo cerebral, onde as informações serão processadas e interpretadas^{5,13,14}.

Sendo assim, podemos afirmar que o sistema auditivo periférico é responsável pela função de detectar um som mas não necessariamente entender e compreender a informação sonora. A seguir, abordaremos aspectos pertinentes sobre o sistema auditivo central, que é responsável pelo processamento das informações sonoras recebidas.

1.1.2 Sistema Auditivo Central

A porção que engloba toda a via auditiva desde o tronco encefálico até as áreas corticais é denominada sistema nervoso auditivo central (SNAC)¹⁵. Ao longo do SNAC, existem diversos centros de integração nos quais o processamento das informações sonoras é realizado. Os impulsos nervosos são transmitidos pelas fibras do VIII nervo craniano para os núcleos cocleares, tronco encefálico, tálamo e córtex auditivo¹³.

As fibras do VIII nervo craniano que provem da cóclea em direção ao tronco cerebral, atravessam o gânglio de Corti e os feixes de fibras (que estão organizados de forma tonotópica) formam o ramo coclear do nervo auditivo. Após percorrerem o nervo coclear, os estímulos são transmitidos aos centros auditivos do tronco encefálico e córtex cerebral, onde são processados. As fibras que carregam informações sobre as frequências altas estão localizadas na periferia do nervo e as fibras que carregam as informações sobre as frequências graves localizam-se no centro do nervo coclear. Essa organização tonotópica continua por toda a via auditiva, até o córtex. No entanto, ao longo da vida auditiva, o sinal auditivo adquire graus adicionais de complexidade sendo capaz de analisar como, por exemplo, diferenças interaurais de tempo e duração do som nos núcleos cocleares^{5,13}.

Como citado anteriormente, o processamento das informações sonoras depende da integridade de duas vias, a via auditiva aferente e a eferente e também, das áreas associativas.

A via auditiva aferente é responsável por transmitir as informações processadas na cóclea ao córtex auditivo cerebral através dos núcleos cocleares (NC) ventral e dorsal, que auxiliam na análise de sinais complexos e suprimem

os ruídos de fundo. Do NC ventral as fibras nervosas seguem para o complexo olivar superior (COS) ipsilateral e o contralateral. O COS responde às diferenças de intensidade e tempo, tendo capacidade de escuta binaural, localização e reconhecimento do estímulo de fala com presença de mensagem competitiva. Do NC dorsal as fibras dirigem-se para o lado contralateral, fazendo sinapses com o núcleo do lemnisco lateral. As fibras que saem do COS seguem para o colículo inferior (CI), passando pelo lemnisco lateral, direcionam-se para o corpo geniculado medial e se projetam para o córtex auditivo. O CI também tem a capacidade de fornecer informações sobre a localização sonora do processo binaural e destaca-se por desempenhar um papel importante de transmitir as informações auditivas para os níveis mais complexos^{13,16}.

Todas as fibras eferentes originadas dos mais diversos pontos do sistema nervoso central organizam-se no nível do COS. A partir desse ponto, descem em direção à cóclea através de dois tratos distintos, o trato olivococlear medial (TOM), que tem como destino as células ciliadas externas (CCE) e o trato olivococlear lateral (TOL), responsável pela inervação das células ciliadas internas (CCI)¹⁷.

A via auditiva eferente permite o controle dos centros superiores sobre os centros inferiores e sobre o órgão sensorial periférico. Isso é possível devido ao fato do córtex controlar constantemente a intensidade dos estímulos, interferindo no tônus do músculo tensor do tímpano e estapédio, aliviando, assim, a vibração e a intensidade sonora, preservando o ouvido de traumas acústicos, por exemplo. A via eferente tem implicações significantes na detecção e inibição do sinal no ruído de fundo e nas funções relacionadas à memória⁷. Além disso, incluem-se a modulação das células ciliadas externas da cóclea, diminuição do

potencial de ação do nervo coclear, proteção contra o ruído e localização da fonte sonora¹⁷.

Sendo assim, compreende-se toda a complexidade envolvida em um dos nossos cinco sentidos, o da audição. A sofisticação de todo o sistema auditivo faz com que sejamos capazes de sentir e perceber estímulos sonoros além de permitir detectar, ao mesmo tempo, diferentes sons.

1. 2 Perda auditiva e avaliação audiológica

Sabemos que o desenvolvimento auditivo adequado é fundamental para a aquisição de linguagem e de fala, permitindo o desenvolvimento social, psíquico e educacional. A deficiência auditiva (DA) é considerada um problema de saúde pública em virtude da alta prevalência e, principalmente, por acarretar múltiplas consequências quando ocorre desde o nascimento, atrasando o desenvolvimento típico da criança¹⁸.

A DA pode ser provocada por diversos fatores pré, peri e pós-natais. Sua incidência em recém-nascidos normais é estimada em 1 a 3 em cada 1.000 nascimentos, já em neonatos provenientes da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é de 2 a 4%¹⁹.

Tendo em vista que o funcionamento adequado do sistema auditivo é fundamental para o desenvolvimento da fala e da linguagem oral nos primeiros seis meses de vida, é recomendado identificar a presença e realizar o diagnóstico de DA antes dos dois meses de idade e iniciar a intervenção até o terceiro mês¹⁹. Com o diagnóstico e intervenção realizados de forma precoce conforme as recomendações, é possível que o desenvolvimento da fala, da linguagem e da cognição sejam muito próximos ao de uma criança ouvinte.

Atualmente, há uma gama de testes para a avaliação audiológica infantil, de metodologias comportamentais à eletrofisiológicas. Todos esses testes auxiliam na realização da avaliação auditiva visando identificar a presença ou não um déficit auditivo, determinam o tipo, grau e a configuração da perda auditiva. Esses resultados servem como ponto de partida para nortear a reabilitação auditiva e para o aconselhamento genético.

No primeiro ano de vida, quando a criança ainda não é capaz de responder a uma audiometria convencional, a análise comportamental da audição deve ser realizada, porém seus resultados serão mais qualitativos do que quantitativos. Deve-se utilizar estímulos sonoros de instrumentos musicais como agogô, guizo, sino, reco-reco, chocalho, castanhola, ganzá, pratos e tambor e pode-se realizar a avaliação eletrofisiológica (caso necessário), pois ambas fornecem importantes informações sobre o sistema auditivo²⁰.

Um dos testes para avaliar a sensibilidade auditiva em crianças de 13 a 30 meses é a audiometria de reforço visual. Esse teste tem como princípio o condicionamento da criança com estímulo sonoro associado a um estímulo luminoso, sendo que, no momento em que a criança procurar a fonte sonora, o examinador oferece um estímulo visual como reforço²¹.

Na faixa etária dos dois aos seis anos de idade, pode ser realizada a audiometria lúdica, no qual a criança deve realizar um ato motor após ouvir um estímulo sonoro por meio de um fone. Para confirmação dos limiares auditivos encontrados, é realizada uma análise vocal por meio de ordens, como "dá tchau" e "cadê a mamãe?", diminuindo-se a intensidade a cada resposta correta e obtendo-se, assim, o limiar de audição para sons de fala. Já o índice de

reconhecimento de fala (IPRF) é obtido por meio da apresentação de uma cartela com figuras a qual a criança deve apontar a figura correta pedida pelo examinador, dita em uma intensidade audível e confortável, marcando-se o resultado em porcentagem de acertos²².

Seja qual for a faixa etária do paciente e a forma como a audiometria for realizada, o objetivo principal é a determinação dos limiares auditivos, ou seja, a menor intensidade sonora para a qual o paciente responde a 50% das apresentações do tom puro. As frequências testadas são 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000Hz. As duas orelhas podem ser testadas simultaneamente ou individualmente, por meio de caixa acústica, fone de ouvido, ou vibrador ósseo¹⁴.

De acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS)²³, para crianças com até 7 anos completos, limiares auditivos obtidos acima de 16dB já caracterizam uma perda auditiva leve (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação do grau da perda auditiva, para crianças até 7 anos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (2014).

Média Tonal	Denominação
≤ 15dB	Audição normal
16 – 30dB	Perda auditiva de grau leve
31 – 60dB	Perda auditiva de grau moderado
61 – 80dB	Perda auditiva de grau severo
≥ 81dB	Perda auditiva de grau profundo

Na comparação dos resultados obtidos através da via aérea (fone de ouvido) e óssea (vibrador ósseo) é possível determinar se há uma diferença (gap) maior ou igual a 15dB, indicando presença ou não de comprometimento condutivo. Na perda auditiva condutiva os limiares de via óssea são menores ou iguais a 15dB e limiares de via aérea maiores que 25dB, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15dB. Na perda auditiva mista os limiares de via óssea são maiores do que 15dB e limiares de via aérea maiores que 25dB, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15dB. A perda auditiva neurossensorial possui limiares de via óssea maiores do que 15dB e limiares de via aérea maiores que 25dB com gap aéreo-ósseo de até 10dB¹³.

Além da avaliação subjetiva comentada anteriormente, o profissional tem a opção de realizar testes que não dependam da resposta do paciente. A avaliação objetiva é um importante instrumento para casos de pacientes

simuladores, de necessidade de se fazer o diagnóstico diferencial ou de paciente com algum comprometimento que impeça sua resposta²⁴.

As medidas de imitância acústica são testes objetivos que avaliam as condições funcionais da orelha média e via auditiva aferente e eferente. A timpanometria é um exame capaz de detectar as alterações da orelha média de crianças e adultos. Assim, sua utilização é imprescindível para uma maior eficácia do diagnóstico. A pesquisa do reflexo acústico refere-se a uma contração involuntária dos músculos (músculos estapédio e tensor do tímpano) da orelha média, em resposta a um estímulo sonoro de forte intensidade. Para que o reflexo acústico esteja presente, é necessária a presença do arco reflexo íntegro, com as vias aferentes auditivas e eferentes motoras íntegras. Isso significa presença de integridade do VIII (via aferente auditiva) e do VII par craniano (via eferente motora)²⁵.

Para verificar o funcionamento das células ciliadas externas, localizadas na cóclea, as emissões otoacústicas (EOA) são largamente indicadas, podendo ser realizadas no diagnóstico diferencial de alteração coclear ou retrococlear ou em forma de Triagem Auditiva Neonatal (TAN). As EOA foram observadas por Kemp, que as definiu como "uma liberação de energia sonora produzida na cóclea que se propaga pela orelha média até o meato acústico externo" e observou que essa energia poderia ser captada por uma pequena sonda adaptada ao meato acústico externo e registrada por um microcomputador²⁶.

A TAN é um procedimento seguro e adequado para a detecção da deficiência auditiva de forma precoce em neonatos e lactentes. A literatura mais antiga, recomendava que o exame auditivo fosse realizado apenas nas crianças que eram consideradas de risco para deficiência auditiva. Entretanto, a partir de

1994, surgiram os programas de Triagem Auditiva Neonatal universal, preconizando que todos os recém-nascidos sejam avaliados. Quando não são identificados indicadores de risco para deficiência auditiva (IRDA), o recém-nascido é considerado baixo risco e quando existe um ou mais IRDA o recém-nascido é considerado de alto risco²⁷.

Atualmente o protocolo de TAN recomenda que seja realizado o registro e análise das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) para os neonatos sem IRDA e a pesquisa do potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático (PEATE-a) para aqueles que apresentam algum IRDA.

Os indicadores de risco para a DA elaborados pelo *Joint Committee on Infant Hearing* são¹⁹:

- Preocupação/suspeita dos pais em relação ao desenvolvimento da fala, linguagem ou audição
- Histórico familiar de deficiência auditiva
- Internação em Unidade de Terapia Intensiva por mais de 5 dias, acompanhada por algum dos seguintes eventos: membrana hialina, ventilação mecânica, utilização de drogas ototóxicas (aminoglicosídeos associados ou não aos diuréticos de alça), hiperbilirrubinemia em níveis séricos indicativos de exsanguinotransfusão
- Infecção congênita suspeita ou confirmada: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes, zika vírus
- Anomalias craniofaciais
- Síndromes genéticas
- Distúrbios neurodegenerativos

- Infecções bacterianas ou virais pós-natais
- Traumatismo craniano
- Quimioterapia

Baseado nas recomendações do *Joint Committe on Infant Hearing*, ressalta-se que as síndromes genéticas são indicadores de risco para deficiência auditiva¹⁹. Nessa população faz-se necessário a realização de monitoramento audiológico devido ao fato de algumas perdas auditivas manifestarem-se tardiamente ou de forma progressiva. Além disso, esses sujeitos possuem um risco potencial para alterações auditivas centrais.

Os Potenciais Evocados Auditivos (PEA) são métodos objetivos, não invasivos, utilizados na prática clínica e tem o objetivo de avaliar a atividade neuroelétrica eliciada a partir de um estímulo sonoro na via auditiva, desde o nervo auditivo até o córtex cerebral, bem como o processamento auditivo central dos estímulos sonoros²⁸.

Há diversas classificações para os PEA, mas a mais conhecida é de acordo com o tempo (latência) de aparecimento da resposta após a estimulação sonora. Assim, podem ser classificados em curta, média e longa latência. São considerados como curta latência (ou potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) quando aparecem em até 10ms após o estímulo acústico; média latência quando identificados no intervalo de 10 e 70ms após o estímulo e longa latência quando observados no intervalo entre 100 e 700ms após o estímulo auditivo¹⁶.

O PEATE tem o objetivo de avaliar a integridade do sistema auditivo desde a orelha interna até o tronco encefálico alto. A interligação entre a cóclea

e o tronco encefálico é feita pelo nervo auditivo que vai do gânglio espiral aos núcleos cocleares, atravessando a região do ângulo pontocerebelar. O registro obtido consiste em cinco deflexões positivas (picos), rotuladas por algarismos romanos de I a V e outras duas deflexões de origem cerebral (VI e VII). Essas ondas correspondem aos sítios geradores claramente definidos: onda I (porção distal do nervo auditivo), onda II (porção proximal do nervo auditivo), onda III (núcleos cocleares), onda IV e V (originam-se no lemnisco lateral superior ipsi e contralateral) e onda VI e VII (potenciais mesencefálicos)²⁸.

Na prática clínica analisa-se imprescindivelmente os valores de latências absolutas das ondas I, III e V^{29,30}. Além disso, são observados os valores de latência dos interpicos (intervalo entre as ondas) I-III, III-V e I-V. Igualmente, outro parâmetro importante analisado é a diferença interaural, ou seja, a comparação entre as latências absolutas da onda V de ambas orelhas¹⁵. Este valor, para se enquadrar dentro da normalidade, deve ser menor ou igual a 0,3ms^{31,32}.

Os resultados obtidos auxiliam no neurodiagnóstico, verificando se existe integridade da via auditiva através da pesquisa da presença das ondas I, III e V com latências absolutas e intervalos interpicos normais. No diagnóstico de perdas auditivas condutivas, há um aumento das latências absolutas de todas as ondas, porém, os intervalos interpicos estarão normais e o limiar eletrofisiológico moderadamente elevado. No comprometimento auditivo retrococlear o principal achado é presença apenas de onda I (bloqueio neuronal no nível de nervo coclear distal) ou latência interpico I a V. Caso essa latência ocorra de forma uniforme entre as ondas I a III e III a V, indica comprometimento difuso das vias auditivas no tronco encefálico. Se a latência estiver aumentada

em relação às ondas I a III, indica comprometimento de tronco encefálico baixo; ou às ondas III a V, comprometimento de tronco encefálico alto. Também podem ocorrer outros resultados decorrentes de perda auditiva retrococlear, como amplitude da onda V menor que da onda I, diferença entre orelhas da latência interpico I a V ou absoluta da onda V maior que 0,3ms³².

Os Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL) ou Potenciais Evocados Cognitivos, como também são denominados, são respostas bioelétricas da atividade do tálamo e do córtex, observados num intervalo entre 80 a 600ms após o início do estímulo auditivo. Refletem a atividade eletrofisiológica cortical envolvida nas habilidades de atenção, discriminação, memória, integração auditiva e capacidade de decisão^{33,34,35}.

Os PEALL podem ser divididos em potenciais exógenos e endógenos. O potencial exógeno reflete as características acústicas e temporais do estímulo auditivo e é gerado de forma passiva e automática durante a realização do teste. Fazem parte dos PEALL as ondas de pico positivo (P1), pico negativo 1 (N1), pico positivo 2 (P2) e pico negativo 2 (N2) sendo produzidos por eventos externos relacionados às características físicas do estímulo, como intensidade, duração e frequência e são representados pelo complexo P1-N1-P2-N2. Este complexo fornece informações sobre a chegada do estímulo auditivo ao córtex auditivo e o início do processamento cortical e mostra se o sinal sonoro foi recebido adequadamente no córtex auditivo. Enquanto que a onda P3 faz parte dos potenciais endógenos, gerada voluntariamente, de forma ativa e é afetada pela atenção e participação do indivíduo^{33,34,35,36}.

Quanto aos achados descritos na literatura, o traçado dos PEALL em crianças pode ser caracterizado por P1, que surge entre 100 à 150ms, seguido

N2 que pode ser visualizado por volta de 200 à 250ms e com a maturação do SNAC, é esperado que os demais componentes N1 e P2 advenham de uma bifurcação no componente P1³⁷.

Por se tratar de um potencial que não depende da resposta comportamental do indivíduo, é considerada uma ferramenta útil para avaliar, entre outros, crianças pequenas que ainda não apresentam habilidades auditivas e/ou cognitivas para responder a outras avaliações³⁸. Além disso, diversos estudos tem utilizado este teste a fim de monitorar o processo do desenvolvimento do SNAC, ou seja, a maturação cortical em crianças com alterações de linguagem, após treinamento no processamento auditivo central e os benefícios obtidos pelo uso de dispositivos eletrônicos de amplificação, tais como os aparelhos de amplificação sonora individual e implante coclear³².

Tem-se uma gama de testes de diagnóstico audiológico que permitem o diagnóstico precoce da deficiência auditiva visando diminuir o impacto da alteração auditiva para o desenvolvimento das habilidades cognitivas, auditivas e de linguagem³⁹.

A investigação da etiologia da perda auditiva é fundamental, pois além das diferentes opções de reabilitação auditiva, nos casos em que há suspeita de perda auditiva de origem genética, é de extrema importância o aconselhamento genético.

1.3 Anomalias Cromossômicas

As perdas auditivas podem ter diferentes etiologias, sendo essas genéticas ou não genéticas. É mais comum encontrar surdez isolada, sem

associação a outras anormalidades (64% dos casos), ou seja, DA não sindrômica, de DA sindrômica (36%). A herança predominante dos quadros isolados é autossômica recessiva, seguida pela herança autossômica dominante e, por fim, ligada ao X⁴⁰.

Sabe-se que as anomalias cromossômicas podem ocorrer tanto relacionados ao número de cromossomos quanto à sua estrutura e podem envolver um ou mais autossomos, cromossomos sexuais ou ambos simultaneamente⁴¹.

A presença do número correto e da morfologia dos cromossomos no organismo é considerada um dos principais fatores para o seu desenvolvimento harmonioso, resultando em um indivíduo potencialmente normal. Caso ocorra o contrário, anomalias cromossômicas podem originar alterações na expressão gênica, o que pode produzir um indivíduo fenotipicamente inviável ou anormal⁴².

As doenças genéticas constituem uma grande parte do total de doenças observadas tanto na população infantil, como na população adulta. Na medida em que aumentam os entendimentos das bases genéticas das doenças tem-se um aumento no número de diagnósticos. Sabendo que a genética é a base para o entendimento da constituição fundamental do organismo, isso nos leva naturalmente a uma melhor compreensão do processo da doença.

A incidência global de anomalias cromossômicas é de aproximadamente um em cada 154 nascidos vivos e com proporções maiores entre os natimortos. Assim, seu impacto é substancial, tanto para a medicina clínica quanto para a sociedade⁴¹. Além de contribuir para uma grande parcela de mortes na população pediátrica, as doenças genéticas também respondem por uma parcela das admissões em hospitais pediátricos⁴³.

Incluem-se síndromes que desenvolvem-se em diferentes fases do desenvolvimento humano e, assim sendo, os aspectos fenotípicos e genotípicos nem sempre são bem estabelecidos bem como, as características audiológicas de cada sujeito⁴⁰. Diferentes mutações no mesmo gene podem originar quadros clínicos distintos, sindrômicos ou não, com diferentes padrões de herança e o mesmo pode ocorrer inversamente, quadros clínicos idênticos causados por genes diferentes. De acordo com o catálogo do OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), existem cerca de 7.841 diferentes síndromes e em torno de 1.011 destas estão associadas à perda auditiva.

Os avanços da biologia molecular tem contribuído para o esclarecimento da etiologia e identificação dos genes responsáveis pelos fenótipo dos diferentes quadros, tendo em vista que a maior parte destas síndromes é decorrente da ação de um único gene. O estudo da surdez genética tem auxiliado na compreensão de como a orelha interna funciona em nível molecular, demonstrando uma grande variedade de produtos dos genes envolvidos e suas interações⁴⁴. Casos de perda auditiva não esclarecidas no qual são realizados testes genéticos, é comumente encontrado mutação do gene da conexina 26⁴⁵.

É importante ressaltar, que nem todas as síndromes são acompanhadas de deficiência auditiva genética e ainda em muitos casos, a perda auditiva nos pacientes sindrômicos é devido à predisposição das alterações estruturais anatômicas, como ocorre na síndrome de Rubinstein-Taybi. Há também os casos de perdas auditivas adquiridas durante o processo de internação hospitalar, no qual o paciente fica exposto a medicações ototóxicas [aminoglicosídeos (tobramicina, gentamicina, amicacina, vancomicina),

diuréticos (furosemida), indometacina] ou ventilação mecânica por mais de cinco dias⁴⁶.

Quanto mais precoce for o diagnóstico e a intervenção para a deficiência auditiva, maior é a possibilidade de desenvolvimento da fala, da linguagem e da cognição próximo ao de uma criança ouvinte. Deste modo, a avaliação adequada e estabelecimento de diagnóstico correto auxiliam no tratamento efetivo, baseado na história natural da doença⁴⁷.

1.4 Síndrome de Rubinstein-Taybi

Os médicos norte-americanos Jack Rubinstein e Hooshang Taybi, em 1963, fizeram um relato de sete crianças portadoras de deficiência mental, anomalias faciais e hálux largas com manifestações clínicas e traços físicos semelhantes. Alterações neurológicas estão presentes em 70% dos casos no qual os pacientes apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e em 90% dos casos há déficit de linguagem⁴⁸.

Outros casos semelhantes foram relatados na literatura, contribuindo na definição das principais características apresentadas pelos portadores de tal anomalia nomeada como síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT)⁴⁹. Os portadores de SRT geralmente possuem baixa estatura, fendas palpebrais oblíquas para baixo, estrabismo, alterações da pirâmide nasal com dorso nasal alto, crescimento anterior do septo cartilaginoso em direção à columela associado a um desvio de septo, hipoplasia da maxila, palato ogival, fenda palatina submucosa com ou sem úvula bífida, micrognatia e alterações morfológicas dos dentes⁵⁰. Sua incidência é de 1:100.000 a 1:125.000 nascidos vivos, sendo menos frequente em afrodescendentes e não apresentando predileção por

sexo^{48,51}. Em um primeiro momento, a síndrome foi relatada como rara, porém a cada ano vem ocorrendo um aumento na frequência do número de novos diagnósticos, fazendo com que não seja tão rara⁵².

A etiologia da SRT ainda não está adequadamente definida, há relatos de mutações no gene *CREBBP* (também denominado CBP)^{53,54,55} e mutações no gene *EP300*^{56,57}, todos localizados no braço curto do cromossomo 16⁵⁸. Além disso, pesquisadores relatam sujeitos com causa desconhecida⁵⁵. Torres e cols. referem que não há relação entre a gravidade dos achados dismórficos e a presença ou não de mutação no gene *CREBBP*⁵⁸.

A raridade da síndrome e o amplo espectro de variabilidade na expressão clínica acabam dificultando o diagnóstico clínico. Entretanto, devido as alterações em diferentes órgãos e sistemas, estes necessitam de avaliação e acompanhamento multidisciplinar que incluem neuropediatras, oftalmologistas, cardiologistas, otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas entre outras especialidades de acordo com o cada caso.

1.5 Alterações auditivas na Síndrome de Rubinstein-Taybi

Em decorrência de todas as alterações craniofaciais citadas anteriormente, os portadores de SRT manifestam frequentemente alterações neurológicas, otorrinolaringológicas, oftalmológicas, fonoaudiológicas, entre outras. Um estudo realizado por Martins, Bueno e Fioravanti, relatou que a maior parte das crianças avaliadas apresentava queixas de infecções de vias aéreas superiores, mesmo após a primeira infância, caracterizadas por sinusites, otites e amigdalites de repetição⁵⁹.

As otites de repetição podem ocasionar períodos em que há uma oscilação dos limiares de detecção do som, o que leva a uma estimulação sonora

inconsistente do sistema nervoso auditivo central, dificultando principalmente a percepção dos sons de fala pela criança. Além disso, a presença de líquido na orelha média pode provocar um ruído junto à cóclea, distorcendo ainda mais a percepção sonora⁶⁰.

Devido às condições alteradas das estruturas, existe uma predisposição à perda auditiva condutiva. Stevens investigou 50 pacientes portadores da SRT e verificou alta incidência de otites de repetição, acometendo 50% dos indivíduos, e presença de perdas auditivas de graus variados⁶¹. Outros estudos, que investigaram a audição desta população, encontraram predomínio de perda auditiva do tipo condutiva com graus que variaram de leve à severo^{59,62,63, 64}.

Uma vez que a perda auditiva pode comprometer o desenvolvimento da linguagem, é de fundamental importância a avaliação audiológica completa desses indivíduos, para o diagnóstico e o direcionamento terapêutico⁶⁵. Além disso, conhecer as alterações mais comumente encontradas na avaliação auditiva dos pacientes com SRT permitirá a intervenção terapêutica precoce e mais adequada.

2.Referências

1. Pereira LD, Schochat E. Processamento auditivo central: manual de avaliação. São Paulo: Lovise, 1997. p. 165-176
2. Pujol R, Lavigne-Rebillard M. Development of neurosensory structures in human cochlea. *Acta otolaryngol.* 1992;112:259-264.
3. Hall JW. Development of ear and hearing. *J Perinatol.* 2000;20(8):12-20.
4. Boéchat EM. Sistema Auditivo Nervoso Central: Plasticidade e Desenvolvimento. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, organizadores. *Tratado de Audiologia.* Santos; Editora Santos; 2015. p. 9-14.
5. Bonaldi LV. Estrutura e Função do Sistema Auditivo Periférico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, organizadores. *Tratado de Audiologia.* 2ª ed. Santos, 2015. p. 3-8.
6. Azevedo MF. Desenvolvimento das habilidades auditivas. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S. *Tratado de Audiologia.* Santos, 2011. p.475-493.
7. Teixeira CF, Griz S, Advíncula K, Caldas S. Sistema Auditivo Central. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, organizadores. *Tratado de Audiologia.* 2ª ed. São Paulo:Santos; 2015. p. 9-14
8. Gray L. Properties of sound. *J Perinatol.* 2000;20(8):6-11.
9. Russo ICP, Pereira LD, Carvalho RMM, Anastásio ART. Encaminhamentos sobre a classificação do grau de perda auditiva em nossa realidade. *Rev soc bras fonoaudiol.* 2009;14(2):287-288.
10. Menezes PL, Hyppolito MA. Biofísica da Audição e Bases para Audiologia. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, organizadores. *Tratado de Audiologia.* 2ª ed. Santos; 2015. p. 30-41.
11. Panassol P, Sleifer P, Ferreira MI. Avaliação eletrofisiológica: aplicabilidade em neurodiagnóstico e nos resultados da reabilitação. In: Ferreira MI, organizador. *Reabilitação auditiva: fundamentos e*

- proposições para a atuação no sistema Único de Saúde (SUS). Ribeirão Preto:Book Toy; 2017. p.123-41.
12. André KD, Sanches SGS, Carvalho RMM. Middle ear resonance in infants: Age effects. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16(3):353-7.
 13. Bonaldi LV. Sistema Auditivo Periférico. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S, organizadores. *Tratado de Audiologia.* 2ª ed. São Paulo, Brasil: Santos; 2012. p. 03-16.
 14. Russo ICAP, Santos TMM. A prática da audiologia clínica. São Paulo: Cortez; 2011. p. 67-95.
 15. Sleifer P. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. In: Cardoso MC, organizador. *Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento.* Rio de Janeiro: Revinter; 2015. p.171-94.
 16. Andrade KCL, Pinheiro NS, Carnaúba ATL, Menezes PL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico: conceitos e aplicações clínicas. In: Menezes PL. et al. *Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia.* Ribeirão Preto: Book Toy, 2018. p. 73–83.
 17. Breuel MLF, Sanchez TG e Bento RF. Vias auditivas eferentes e seu papel no sistema auditivo. *Arq Int Otorrinolaringol,* 2001;5(2):149-153.
 18. Oliveira P, Castro F, Ribeiro A. Surdez infantil. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68(3):417-423.
 19. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention.* 2019;4(2):1-44.
 20. Vieira EP, Azevedo MF de. Audiometria de reforço visual com diferentes estímulos sonoros em crianças. *Pró-Fono R Atual Cient.* 2007;19(2):185-194.
 21. Líden G, Kankkunen A. Visual reinforcement audiometry. *Acta Otolaryngol.* 1969 ;67(2):281-292.
 22. Gravel JS, Hood LJ. Avaliação audiológica infantil. In: Musiek FE, Rintelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva.* São Paulo: Manole, 2001.p. 301-322.

23. Organização Mundial De Saúde (OMS). Prevention of blindness and deafness. 2014
24. Romero ACL, Gução ACB, Delecrode CR, Cardoso ACV, Misquiatti ARN, Frizzo ACF. Avaliação audiológica comportamental e eletrofisiológica no transtorno do espectro do autismo. Rev CEFAC. 2014;16(3):707-714.
25. Teixeira BN, Sleifer P, Pauletti LF, Krimberg CFD. Estudo das medidas de imitância acústica com tom sonda de 226 e 1000 Hz em neonatos. Audiol Commun Res. 2013;18(2):126-132.
26. Kemp DT. Otoacoustic Emission: Basic Facts and Applications. Audiology in Practice. 1989;3:1-4.
27. Northens JL, Downs MP. Audição e perda auditiva em crianças. In: Audição na Infância. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2005. p. 14-18
28. Casali RL, Santos MFC dos. Auditory Brainstem Evoked Response: response patterns of full-term and premature infants. Braz j otorhinolaryngol. 2010; 76(6):729-738.
29. Alvarenga KF, Lamônica DC, Costa FOA, Banhara MR, Oliveira DT, Campo MA. Estudo eletrofisiológico do sistema auditivo periférico e central em indivíduos afásicos. Arq Neur Psiquiatr. 2005;63(1):104-109.
30. Boéchat EM. Sistema Auditivo Nervoso Central: Plasticidade e Desenvolvimento. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, organizadores. Tratado de Audiologia. Santos; Editora Santos; 2015. p. 9-14.
31. Souza LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. Conceitos básicos e fundamentos eletrofisiológicos. In: Souza LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL, organizadores. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: 49 Princípios e aplicações clínicas. 2ª ed. Ribeirão Preto:Editora Novo Conceito; 2010. p.7-8.
32. 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.
33. McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group, 1996. p. 147.

34. Hall JW. New handbook of auditory evoked responses. London: Pearson Education, 2006.
35. 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.
36. Regaçone SF, Guçãõ ACB, Giacheti CM, Romero ACL, Frizzo ACF. Potenciais evocados auditivos de longa latência em escolares com transtornos específicos de aprendizagem. Rev Audiol Commun Res. 2014;19:13-8.
37. Purdy SC, Sharma M, Munro KJ, Morgan CL. Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing. Clin Neurophysiol. 2013;124(3):474-80.
38. Silva LAF, Magliaro FCL, Carvalho ACM, Matas CG. Maturação dos potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças ouvintes: análise do complexo P1-N1-P2-N2. CoDAS, 2017; 29(4):201.
39. Pinto MM, Raimundo JC, Samelli AG, Carvalho ACM de, Matas CG, Ferrari GMS et al. Idade no diagnóstico e no início da intervenção de crianças deficientes auditivas em um serviço público de saúde auditiva brasileiro. Arq Int Otorrinolaringol. 2012;16(1):44-49.
40. Amorim A, Carvalho CAF, Azevedo MF, Longhitano SB. Perda auditiva hereditária: relato de casos. Rev CEFAC. 2008;10(1):117-125.
41. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson – Genética Médica. Rio de Janeiro:Editora Guanabara Koogan; 2018. p.525
42. Borges-Osório MR, Robinson WM. Genética Humana – 3ª Edição, Porto Alegre, Artmed; 2013. p.52-53.
43. Horovitz DDG, Llerena JJC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. Cad Saúde Pública. 2005;21(4):1055-1064.
44. Godinho R, Keogh I, Eavey R. Perda auditiva genética. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69(1):100-104.
45. Wang HL, Chang WT, Li AH, Yeh TH, Wu CY, Chen MS, Huang PC. Functional analysis of connexin-26 mutants associated with hereditary recessive deafness. J Neurochem 2003; 84: 735-42

46. Griz SMS, Silva ARA, Barbosa CP, Menezes DC, Curado NRP, Silveira AK et al. Indicadores de risco para perda auditiva em neonatos e lactentes atendidos em um programa de triagem auditiva neonatal. *Rev CEFAC*. 2011;13(2):281-291.
47. Sobreira ACO, Capo BM, Santos TS, Gil D. Desenvolvimento de fala e linguagem na deficiência auditiva: relato de dois casos. *Rev CEFAC*. 2015;17(1):308-317.
48. Delboni, TP. Investigação genético-clínica em pacientes com síndrome de Rubinstein-Taybi. Diss. Universidade de São Paulo, 2009. Doi:10.11606/D.5.2009.tde-19022010-163029
49. Filipp G. The Rubinstein-Taybi syndrome: report of 7 cases. *Clin Genet*. 1972;3(5)303-318
50. Allanson JE. Rubinstein-Taybi syndrome: The changing face. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:38-41
51. Spena S, Gervasini C, Milani D. Genetic Advances in Intellectual Disability: Ultra-Rare Syndromes: The Example of Rubinstein–Taybi Syndrome. *J Ped Genet*. 2015;4(3):177.
52. Oliveira CRD, Elias L. Anestesia em paciente com síndrome de Rubinstein-Taybi: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005;55(5):546-551.
53. Coupry I, Roudat C, Stef M, Delrue MA, Marche M, Burgelin I, Taine L, Cruaud C, Lacombe B, Arvelier B. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(6):415-421.
54. Bartsch O, Schmidt S, Richter M, Morlot S, Seemanová E, Wiebe G, Rasi S. DNA sequencing of CREBBP demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) and in another patient with incomplete RSTS. *Hum Genet*. 2005;117(5):485-93.
55. Roelfsema JH, Peters DJM. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert reviews in molecular medicine*. 2007;9(23):1.

56. Roelfsema JH. et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet.* 2005;76(4):572-580.
57. Zimmermann N, Acosta AMBF, Kohlhase J, Bartsch O. Confirmation of EP300 gene mutations as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome. *Euro j hum genet,* 2007;15(8):837-842.
58. Torres LC, Chauffaille MLL, Delboni TP, Okay TS, Carneiro-Sampaio M, Sugayama S. Rubinstein-Taybi syndrome: a female patient with a de novo reciprocal translocation t(2;16)(q36.3; p13.3) and dysgranulopoiesis. *Clin.* 2010;65(1):107-109
59. Martins RHG, Bueno EC, Fioravanti MP. Síndrome de Rubinstein-Taybi: anomalias físicas, manifestações clínicas e avaliação auditiva. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(3):427-431.
60. Balbani APS, Montovani JC. Impacto das otites médias na aquisição da linguagem em crianças. *J Pediatr.* 2003;79(5):391-396.
61. Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL Rubinstein-Taybi syndrome: a natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:30-37.
62. Peñaranda A, Cerón M. Rubinstein-Taybi syndrome and mixed bilateral hypoacusia case report. *Oto e Neurol.* 2007;28(4):501-503.
63. Ravel A et al. How many entities exist for the spectrum of disorders associated with brachydactyly, syndactyly, short stature, microcephaly, and intellectual disability? *Am J Med Genet.* 2011;155(4):880-884.
64. Menke LA et al. CREBBP mutations in individuals without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype. *Am J of Med Genet Part A.* 2016;170(10):2681-2693.
65. Carrico B, Samelli AG, Matas CG, Magliaro FCL, Carvalho RMM, Limongi SCO et al. Avaliação auditiva periférica em crianças com síndrome de Down. *Audiol Commun Res* 2014;19(3):280-285.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Identificar as alterações audiológicas de sujeitos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi atendidos em um serviço de genética clínica e realizar revisão sistemática para verificar o que há na literatura científica sobre as principais características audiológicas desses sujeitos.

3.2 Objetivos Específicos

- a. Descrever os resultados obtidos nas avaliações audiológicas de sujeitos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi atendidos no serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, situado junto ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
- b. Realizar revisão sistemática sobre as principais características audiológicas desses sujeitos

4. Artigo Científico 1

Achados audiológicos na síndrome de Rubintein-Taybi: revisão sistemática de literatura

Audiological findings in Rubinstein-Taybi syndrome: literature review

**Otília Valéria Melchiors Angst¹, Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,2}, Paulo
Ricardo Gazzola Zen^{1,2}, Pricila Sleifer³**

(1) Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

(2) Genética Clínica, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA - Porto Alegre (RS), Brasil.

(3) Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Trabalho realizado no Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS).

Endereço para correspondência:

Pricila Sleifer

Rua Ramiro Barcelos, 2600, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre (RS), Brasil, CEP:
90035-003.

E-mail: pricilasleifer@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Verificar os achados audiológicos em sujeitos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) através de uma busca sistemática na literatura. **Estratégias de Pesquisa:** Foram utilizados os descritores “*Rubinstein Taybi Syndrome*” AND “*Hearing*” nas principais bases de dados. O levantamento limitou-se a publicações realizadas até junho de 2020, sem limitação de idioma. **Crterios de Seleção:** Foram incluídos todos os estudos que envolvessem avaliações auditivas realizadas em sujeitos portadores da SRT. Foram excluídos da análise, estudos que envolvessem população não portadora de SRT, cartas ao editor e estudos nos quais não foram encontrados os artigos originais. **Resultados:** A pesquisa resultou na seleção de cinco artigos que evidenciaram que não há uma padronização nos testes audiológicos devido à heterogeneidade das características encontradas na SRT. A perda auditiva do tipo condutiva foi amplamente relatada, porém não foi possível verificar se há um perfil audiológico nesta população. **Conclusão:** Verificou-se poucos estudos que tenham avaliado a audição dos portadores de SRT. Além disso, é possível observar que ainda não são padronizados os testes audiológicos. Recomenda-se que sejam realizados mais estudos com amostras maiores a fim de conhecer quais são as alterações audiológicas mais comuns de modo que se indique precocemente a intervenção terapêutica mais adequada.

Descritores: Audição; Síndrome; Rubinstein-Taybi; Revisão de literatura; Percepção Auditiva

ABSTRACT

Aim of study: To verify the audiological findings in subjects with Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) through a systematic literature search. **Search Strategies:** The descriptors “Rubinstein Taybi Syndrome” AND “Hearing” were used in the main databases. The survey was limited to publications carried out until June 2020, without language limitation. **Studies selection:** All studies that involved auditory assessments performed in subjects with RTS were included. Studies involving a population without RTS, letters to the editor and studies in which the original articles were not found were excluded from the analysis. **Results:** The research resulted in the selection of five articles that showed that there is no standardization in audiological tests due to the heterogeneity of the characteristics found in the RTS. Conductive hearing loss was widely reported, but it was not possible to verify whether there is an audiological profile in this population. **Conclusion:** There were few studies that have evaluated the hearing of patients with RTS. In addition, it is possible to observe that audiological tests are not yet standardized. It is recommended that further studies be carried out with larger samples in order to know which are the most common audiological alterations, so that the most appropriate therapeutic intervention is early indicated.

Keywords: Hearing; Syndrome; Rubinstein-Taybi; Literature Review; Auditory Perception

INTRODUÇÃO

Em 1963, sete crianças portadoras de deficiência mental, anomalias faciais e dígitos largos chamaram a atenção do médico pediatra norte-americano Jack Herbert Rubinstein e do médico radiologista Hooshang Taybi pelas de semelhanças nas manifestações clínicas e dos traços físicos. Com a publicação desses casos, notificam sinal de uma síndrome nova, denominada Rubinstein-Taybi ^[1]. Após essas publicações iniciais, mais de 600 novos casos foram publicados nas décadas seguintes.

A síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) ainda é considerada rara, tendo sua incidência estimada em 1:100.000 a 1: 125.000 nativos, não havendo predomínio de sexo ou raça ^[2,3]. No Brasil, existe uma associação de familiares e amigos dos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi ^[4], que contabiliza, extraoficialmente 143 pessoas portadoras desta síndrome.

Desde as primeiras publicações, os dismorfismos craniofaciais, polegares e háluces largos, múltiplas malformações, baixa estatura e deficiência intelectual foram amplamente relatados. Em consequências das diversas alterações craniofaciais presentes, muito sujeitos portadores de SRT apresentam alterações relacionadas à área otorrinolaringológica, como obstrução nasal, infecções de repetição das vias aéreas superiores, hipertrofia adenoamigdaliana e otites de repetição ^[5].

Em casos de sujeitos sindrômicos, para realizar o diagnóstico e a intervenção terapêutica mais adequada, é fundamental que se conheça as principais alterações e suas relações.

De acordo com a literatura compilada, são escassos os trabalhos que investigaram o sistema auditivo periférico e/ou central nos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi. Entretanto, é de suma importância reunir as informações já existentes sobre as alterações mais comumente encontradas na avaliação auditiva em sujeitos com diagnóstico de SRT, com o objetivo de nortear os principais testes a serem utilizados na rotina clínica de avaliação auditiva, desses indivíduos.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi verificar quais os achados audiológicos encontrados em indivíduos com síndrome de Rubinstein-Taybi, por meio de uma busca sistemática na literatura.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Trata-se de revisão sistemática de literatura, cuja busca foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Library of Medicine* (MedLine), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe (Lilacs), *Scientific Electronic Library* (SciELO) e *Cochrane Library*. A busca dos artigos foi realizada por duas pesquisadoras, que analisaram, de modo independente, os resultados encontrados. A pesquisa incluiu todas as publicações até junho de 2020, sem restrição de data inicial.

Os descritores selecionados foram pesquisados no *Medical Subject Headings* (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Elaborou-se uma estratégia de busca específica, utilizando as seguintes combinações e descritores: “*Rubinstein Taybi Syndrome*” OR “*Syndrome, Rubinstein-Taybi*” OR “*Broad Thumb-Hallux Syndrome*” OR “*Broad Thumb Hallux Syndrome*” OR “*Broad Thumbs and Great Toes, Characteristic Facies, and Mental Retardation*” OR “*Rubinstein Syndrome*” OR “*Syndrome, Rubinstein*” OR “*Chromosome 16p13.3 Deletion Syndrome*” OR “*CREBBP protein, human*” AND “*Hearing*” OR “*Audition*” OR “*Hearing Disorders*” OR “*Hearing Disorder*” OR “*Dysacusis*” OR “*Paracusis*” OR “*Paracusis*” OR “*Distorted Hearing*” OR “*Hearing Loss*” OR “*Loss, Hearing*” OR “*Hypoacusis*” OR “*Hypoacusis*” OR “*Hearing Impairment*”.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: estudos que envolvessem sujeitos portadores da SRT, sendo aceitos estudos transversais, estudos de caso controle, estudos de coorte e ensaios clínicos controlados, com o objetivo de relatar as principais características encontradas nas avaliações audiológicas da população portadora de SRT. Com objetivo de incluir o maior

número de estudos, não houve limitação de data inicial e foram incluídos estudos disponíveis em todos os idiomas.

Foram excluídos da análise, estudos que envolvessem população não portadora de SRT, cartas ao editor, estudos que não se vinculavam diretamente ao tema e estudos nos quais não foram encontrados os artigos originais, esgotando-se todas as formas de pesquisa.

O processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, analisados pela recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*.

ANÁLISE DOS DADOS

Após a busca inicial, duas pesquisadoras, de forma independente, realizaram a filtragem dos títulos e resumos de todos os estudos identificados pelas combinações dos descritores nas bases de dados utilizando o *software* EndNote, com o objetivo de selecionar trabalhos que atendessem aos critérios de elegibilidade. Após o rastreio inicial, os artigos que se enquadraram nos critérios de seleção previamente estabelecidos foram lidos na íntegra.

Os estudos selecionados foram organizados em uma tabela de caracterização para análise qualitativa compreendendo os seguintes aspectos: autor, ano de publicação, país de origem, objetivo do estudo, testes diagnósticos realizados e principais resultados encontrados.

RESULTADOS

Na busca realizada nas bases de dados descritas, foram encontrados seis artigos. No total, foram incluídos cinco estudos que atendiam aos critérios propostos para a presente revisão sistemática. Um estudo foi excluído por não se vincular diretamente ao tema.

Para uma maior clareza dos estudos selecionados, optou-se por inicialmente descrever as principais informações, os testes realizados e os achados audiológicos, considerando que cada estudo realizou diferentes tipos de testes para a avaliação auditiva (Quadro 1).

QUADROS

Autor e ano	Nível De Evidência	Tipo de estudo	Número Amostral	Faixa etária	Testes audiológicos realizados	Resultados/ Conclusões
Peñaranda e Cerón, 2007	5	Relato de caso	1 indivíduo	10 anos	1. Audiometria tonal 2. Logoaudiometria 3. Medidas de imitância acústica 4. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico	1. Audiometria: Perda auditiva mista moderadamente severa com limiares piores na orelha esquerda. 2. Logoaudiometria: 100% de reconhecimento nas intensidades de 80dB na OD e 95dB na OE. 3. Medidas de imitância acústica :curvas timpanométricas tipo C sem a pesquisa dos reflexos acústicos. 4. PEATE: compatível com comprometimento periférico bilateral, sendo a orelha esquerda mais prejudicada.
Menke et al., 2016	5	Relato de casos	11 indivíduos	18 meses a 24 anos	Não refere no artigo	Refere apenas cinco indivíduos com perda auditiva do tipo condutiva.
Menke et al., 2018	5	Relato de casos	13 indivíduos	7 a 13 anos	Não refere no artigo	Não refere os achados individualmente, apenas que seis indivíduos apresentaram perda auditiva.
Ravel et al., 2010	5	Relato de caso	1 indivíduo	28 anos	Não refere no artigo	Refere apenas perda auditiva do tipo condutiva
Martins e Bueno, 2003	5	Relato de casos	5 indivíduos	2 a 4 anos	1. Audiometria tonal 2. Medidas de imitância acústica 3. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico	1. Audiometria: Três indivíduos com audiometria tonal compatível com limiares dentro dos padrões de normalidade. 2. Medidas de Imitância acústica: quatro indivíduos com timpanometria tipo A e sem a pesquisa dos reflexos acústicos. 3. PEATE: resultado compatível com normal em uma criança e alterado em dois indivíduos com latências absolutas aumentadas e intervalos interpicos normais.

Quadro 1. Caracterização dos estudos selecionados para revisão.

Legenda: NE = Nível de Evidência; NA = número amostral; PEATE = Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; OD= Orelha Direita; OE = Orelha Esquerda dB= Decibél

Após a análise dos estudos incluídos na revisão sistemática, verificou-se a ocorrência de cinco estudos de relato de casos (nível de evidência 5). Todos os estudos, por apresentarem baixa evidência científica, foram desprovidos em suas recomendações quanto à necessidade de avaliação audiológica padronizada em indivíduos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi.

DISCUSSÃO

As características audiológicas de sujeitos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi é uma temática ainda pouco explorada, visto à escassez de estudos na área, a raridade da síndrome e os variados níveis de comprometimento. Além da variabilidade de testes disponíveis para realização da avaliação audiológica, de acordo com a faixa etária e as principais comorbidades associadas [5].

Todos os estudos incluídos nesta revisão tratam-se de relatos de caso que variaram de um a 13 sujeitos. As principais características dos estudos podem ser consultadas no quadro 1. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2003 e 2018, sendo dois deles publicados pelo mesmo grupo de pesquisa, mas com dois grupos de pacientes diferentes. O estudo realizado pelo grupo brasileiro foi o que melhor descreveu os testes de avaliação audiológica e os resultados obtidos.

Apesar destas limitações, a inclusão destes estudos justifica-se pelo fato de que não foram encontrados outros estudos com níveis de evidência superior, o que ainda é uma realidade frequente para a temática da síndrome de Rubinstein-Taybi. Sendo assim, devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, não foi possível realizar metanálise.

Algumas limitações deste estudo podem ser mencionadas. Há um número reduzido de estudos científicos a cerca dessa temática. Ao mesmo tempo, observou-se que os resultados desta pesquisa foram bastante diversos, devido às variações metodológicas presentes nos estudos, o que foi evidenciado na análise dos resultados, que necessitou de uma discussão mais detalhada de cada item. A falta de padronização dos testes audiológicos realizados se justifica pelos diferentes níveis de retardo mental e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor presentes nos pacientes nesta casuística, o que acaba dificultando a realização de alguns testes, como por exemplo, a audiometria tonal liminar [6].

Quanto aos achados na audiometria tonal liminar, dois estudos ^[5,7] realizaram este teste e encontraram predominância de perda auditiva do tipo condutiva de grau leve a severo. Esses achados podem ser explicados pela elevada ocorrência de alterações otorrinolaringológicas, como por exemplo as otites de repetição. Outros dois estudos ^[8,9] referem apenas que há predomínio de perda auditiva do tipo condutiva em seus sujeitos, não informando o grau de comprometimento auditivo e não expondo qual foi o procedimento utilizado para avaliar os limiares auditivos.

A oscilação da audição nos períodos de otites, leva a uma estimulação sonora inconsistente do sistema nervoso auditivo central, dificultando principalmente a percepção dos sons de fala pela criança. Além disso, a presença de fluído na orelha média pode provocar um ruído junto à cóclea, distorcendo ainda mais a percepção sonora ^[10]. Os efeitos da privação auditiva ocasionada pelas otites médias na infância induzem a prejuízo nas habilidades auditivas e de consciência fonológica e, como consequência, o comprometimento do desempenho escolar ^[11].

Apenas um estudo ^[7] realizou audiometria vocal e descreveram os resultados como dentro dos padrões de normalidade. Os testes de fala são considerados procedimentos simples e importantes de serem realizados, visto que, através da audiometria vocal, é possível obter informações qualitativas sobre as habilidades de detecção e reconhecimento de fala ^[12].

Nas medidas de imitância acústica, dois estudos ^[5,7] descreveram predomínio de curva timpanométrica tipo C. A presença de obstruções nasais de várias etiologias, hipertrofia adenoideana, entre outros, predis põem o portador de SRT à disfunção tubária e consequentemente otites médias. São compatíveis com perda auditiva do tipo condutiva, encontrados na audiometria tonal liminar, como já foi descrito anteriormente.

As medidas de imitância acústica, tem um papel de destaque na avaliação audiológica, principalmente, por ser um teste objetivo, de fácil realização e rápida obtenção de informações precisa. Devido ao comprometimento cognitivo dos sujeitos com SRT, a audiometria tonal liminar pode não ser suficiente, por ser um exame subjetivo ^[13]. A pesquisa do limiar do reflexo acústico fornece informações importantes sobre a funcionamento da via auditiva eferente no controle do estado mecânico na orelha média e permite a obtenção de informações das vias auditivas a nível de tronco encefálico ^[14,15]. Devido ao fato da contração dos músculos intratimpânicos e habilidades envolvidas no processamento auditivo central serem reguladas pela ação da mesma estrutura, o

complexo olivar superior, é possível que alterações no reflexo acústico resultem em um distúrbio no processamento auditivo central [16,17].

O registro dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) foi realizado em dois estudos [5,7] que encontraram presença das ondas I, III e V com latências absolutas aumentadas, intervalos interpicos normais e limiares eletrofisiológicos em torno de 40dB. Os dados relatados são sugestivos de perda auditiva condutiva, entretanto, nenhum desses estudos mencionou a realização da pesquisa de limiar eletrofisiológico por meio da via óssea (VO). Sabe-se que a realização do PEATE por VO fornece dados importantes para uma caracterização mais detalhada do tipo de perda auditiva [18]. Quando há uma alteração do limiar eletrofisiológico, faz-se necessário a pesquisa do PEATE por VO a fim de analisar a presença de gap e verificar e determinar o tipo de perda auditiva [19].

Dentre os estudos selecionados, nenhum realizou o registro das emissões otoacústicas evocadas e avaliações das habilidades auditivas centrais através dos potenciais evocados auditivos de média e longa latência ou por meio da avaliação comportamental do processamento auditivo. Sabe-se que uma avaliação audiológica ampla propicia a quantificação e a qualificação dos vários mecanismos no sistema nervoso auditivo central (SNAC) envolvidos nas habilidades auditivas [20]. Em alguns casos, pode-se observar crianças com dificuldades de compreensão e com uma audição periférica dentro dos padrões de normalidade, mas com testes comportamentais e eletrofisiológicos demonstrando alterações no sistema auditivo central [21].

A avaliação eletrofisiológica permite a mensuração da atividade neuroelétrica ao longo de todo o sistema auditivo, fornecendo maiores informações sobre o funcionamento da SNAC e possibilitando a observação do processamento da informação auditiva no domínio do tempo [22]. As medidas eletrofisiológicas são amplamente empregadas para diagnósticos funcionais [23] e podem ser registrados em diferentes porções da via auditiva [24,25]. Ademais, são importantes na avaliação de crianças que não conseguem responder a exames subjetivos e comportamentais [26].

Frente às várias alterações e queixas otorrinolaringológicas e fonoaudiológicas presentes na SRT, os estudos reforçam a importância de avaliar o desempenho auditivo desses sujeitos. Além disso, acredita-se que seja importante coletar o maior número de informações, a fim de disseminar o conhecimento aos especialistas, para auxiliar no diagnóstico precoce e orientar os pacientes e seus familiares quanto aos cuidados necessários e às formas de tratamentos auditivo disponíveis [5,7,8,9, 27] Outra lacuna

identificada na literatura científica é a ausência de pesquisas aplicando os potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças com SRT.

Dessa forma, postula-se que a avaliação com os potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças com SRT possa contribuir para a elucidação de alterações nas habilidades auditivas levando ao transtorno do processamento auditivo central, oportunizando um encaminhamento mais rápido e eficiente para a reabilitação e, conseqüentemente, melhor prognóstico audiológicos e intelectual para a criança.

Quanto à reabilitação auditiva, alguns estudos ^[8,9,27] relatam que os indivíduos diagnosticados com perda auditiva estavam utilizando aparelhos de amplificação sonora individual (AASI) e um sujeito utilizava implante coclear (IC). Sabe-se, que quanto mais precoce for o diagnóstico da perda auditiva e quanto mais cedo iniciar o processo de intervenção, melhor será o prognóstico, quanto ao desenvolvimento auditivo e de linguagem, com importantes implicações no desempenho comunicativo e no processo de inclusão social ^[28].

Para que as habilidades auditivas se desenvolvam conforme o esperado para cada faixa etária, é necessário que as crianças tenham acesso aos sons linguísticos orais. Assim, é fundamental que as crianças estejam expostas a ambientes de linguagem oral desde o nascimento, para que ocorra o desenvolvimento adequado das funções do sistema auditivo ^[29]. Sabe-se que sujeitos que apresentam otites de repetição podem apresentar alterações no sistema auditivo nervoso central ^[20,30]. Independente da etiologia e da lateralidade acometida pela infecção, as otites afetam primeiramente a via auditiva periférica ^[31], quanto mais prolongado o período que a criança permanecer em privação sensorial, mais morosa será a maturação das vias auditivas, mesmo quando já se realizou o tratamento adequado e a mesma encontra-se em condições normais de escuta ^[30].

Através dos testes eletrofisiológicos é possível avaliar os efeitos do histórico de otites médias na infância. Os PEALL demonstram como a energia acústica, em sujeitos com e sem alterações auditivas, é capaz de influenciar os padrões de atividade cerebral ^[32,33]. Assim, é de fundamental importância que os portadores da SRT tenham suas habilidades auditivas avaliadas por meio dos potenciais evocados auditivos, com o objetivo de coletar informações sobre o processo de neuromaturação da via auditiva, especialmente em crianças que passaram por longos períodos de privação sonora devido a otites de repetição.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática de literatura demonstra que são escassos os estudos que avaliaram a via auditiva periférica e central e as habilidades auditivas, tanto de forma comportamental como eletrofisiológica de sujeitos com o diagnóstico de SRT e, principalmente, com a avaliação. Outra lacuna identificada na literatura científica é a ausência de pesquisas aplicando os PEALL em crianças com SRT.

Salienta-se a importância de realizar mais estudos com essa população, a fim de conhecer quais são as alterações mais comumente encontradas na avaliação auditiva dos sujeitos portadores de SRT e, quando houverem alterações nos resultados, que se tenha a intervenção terapêutica mais adequada.

Fonte de financiamento: este estudo foi apoiado pela coordenação de aperfeiçoamento de pessoal e nível superior (CAPES, 001) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, 302931 / 2019-8).

Conflito de interesses: inexistente

Contribuição dos autores: Otilia Valéria Melchiors Angst, Rafael Fabiano Machado Rosa e Paulo Ricardo Gazzola Zen participaram da idealização do estudo, coleta, interpretação dos dados e elaboração do artigo; Pricila Sleifer participou, na condição de orientador, da análise e interpretação dos dados e da revisão do artigo.

Agradecimentos

Agradecemos a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela possibilidade de realizar este estudo em suas dependências. Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities: a possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child*. 1963;105:588. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1963.02080040590010>
2. Delboni, TP. Investigação genético-clínica em pacientes com síndrome de Rubinstein-Taybi. Diss. Universidade de São Paulo, 2009. Doi:10.11606/D.5.2009.tde-19022010-163029. <https://doi.org/10.11606/d.5.2009.tde-19022010-163029>
3. Spina S, Gervasini C, Milani D. Genetic Advances in Intellectual Disability: Ultra-Rare Syndromes: The Example of Rubinstein–Taybi Syndrome. *J Ped Genet*. 2015;4(3):177.
4. <http://www.artsbrasil.org.br/>
5. Martins RHG, Bueno EC, Fioravanti MP. Síndrome de Rubinstein-Taybi: anomalias físicas, manifestações clínicas e avaliação auditiva. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(3):427-431. <https://doi.org/10.1590/s0034-72992003000300019>
6. Carrico B, Samelli AG, Matas CG, Magliaro FCL, Carvalho RMM, Limongi SCO et al. Avaliação auditiva periférica em crianças com síndrome de Down. *Audiol Commun Res*. 2014;19(3):280-285. <https://doi.org/10.1590/s2317-643120140003000012>
7. Peñaranda A, Cerón M. Rubinstein-Taybi syndrome and mixed bilateral hypoacusia case report. *Otol Neurotol*. 2007; 28(4):501-503. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31803115d4>
8. Ravel A et al. How many entities exist for the spectrum of disorders associated with brachydactyly, syndactyly, short stature, microcephaly, and intellectual

- disability? Am J Med Genet Part A. 2010;155(4):880-884. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33879>
9. Menke LA et al. CREBBP mutations in individuals without Rubinstein–Taybi syndrome phenotype. Am J Med Genet Part A. 2016;170(10):2681-2693.
10. Balbani APS, Montovani JC. Impacto das otites médias na aquisição da linguagem em crianças. J Pediatr. 2003;79(5):391-396. <https://doi.org/10.1590/s0021-75572003000500005>
11. Colella-Santos MF, Donadon C, Sanfins MD, Borges LR. Otitis media: long-term effect on central auditory nervous system. Biomed Res Int. 2019;1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/8930904>
12. Vargas, Gabriela Camargo et al. Avaliação simplificada e comportamental do processamento auditivo em escolares: estabelecendo relações. Revista CEFAC. 2014;16(4)1069-1077. <https://doi.org/10.1590/1982-021620142413>
13. Sperancini CL, Souza DPM, Silva TM, Di Ninno CQM, Amorim MN. A eficácia de exercícios para disfunção da tuba auditiva. Rev soc bras fonoaudiol. 2007;12(1):34-40. <https://doi.org/10.1590/s1516-80342007000100008>
14. Metz O. Limiar da contração reflexa dos músculos da orelha média e recrutamento de volume. Arch Otolaryngol. 1953;55:536-43.
15. Burgueti FAR, Carvallo RMM. Sistema auditivo eferente: efeito no processamento auditivo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(5):737-745. <https://doi.org/10.1590/s0034-72992008000500016>

16. Carvalho RMM. O efeito do reflexo estapediano no controle da passagem da informação sonora. In: Schochat, E. Processamento Auditivo. 1ª ed. São Paulo: LOVISE. 1996. p.57-73
17. Meneguello J, Domenico MLD, Costa MCM, Leonhardt D, Barbosa LHF, Pereira LD. Ocorrência de reflexo acústico alterado em desordens do processamento auditivo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2001;67(6):830-835. <https://doi.org/10.1590/s0034-72992001000600012>
18. Fernandes LCBC, Gil D, Maria SLS, Azevedo MF. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico por via óssea em indivíduos com perda auditiva sensorioneural. Rev CEFAC. 2013;15(3):538-545. <https://doi.org/10.1590/s1516-18462012005000018>
19. Curado NRPV, Muniz LF, Silveira AK, Silva ARA, Griz SMS. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico por condução óssea: uma revisão integrativa. Rev CEFAC. 2015;17(2):635-647. <https://doi.org/10.1590/1982-021620155714>
20. Sanfins MD, Donadon C, Borges LR, Skarzynski PH, Colella-Santos MF. Long-term Effects of Unilateral and Bilateral Otitis Media and Myringotomy on Long-Latency Verbal and Non-Verbal Auditory-Evoked Potentials. Int Arch Otorhinolaryngol. 2020;24(4):413-422. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697006>
21. Farias LS, Toniolo IF, Cóser PL. P300: avaliação eletrofisiológica da audição em crianças sem e com repetência escolar. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004;70(2):194-199. <https://doi.org/10.1590/s0034-72992004000200009>
22. Berticelli AZ, Bueno CD, Rocha VO, Ranzan J, Riesgo RDS, Sleifer P. Central auditory processing: behavioral and electrophysiological assessment of children and adolescents diagnosed with stroke. Braz J Otorhinolaryngol. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.10.010>

23. Matas CG, Silva FBL, Carrico B, Leite RA, Magliaro FCL. Potenciais evocados auditivos de longa latência em campo sonoro em crianças audiológicamente normais. *Audiol Commun Res.*2015;20(4):305-312. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2014-1525>
24. Junqueira CA, Frizzo ACF. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência. In: Aquino AMCM, org. *Processamento auditivo-eletrofisiologia e psicoacústica*. São Paulo: Lovise. 2002. p.63-85.
25. Andrade KCL, Pinheiro NS, Carnaúba ATL, Menezes PL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico: conceitos e aplicações clínicas. In: Menezes PL. et al. *Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia*. Ribeirão Preto: Book Toy, 2018. p.73–83.
26. Gregory L, Rosa RF, Zen PR, Sleifer P. Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 2018;176(1):68-74. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38520>
27. Menke LA; DDD study, Gardeitchik T, et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):862-876.
28. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. 2019;4(2):1-44.
29. Monteiro TR, Rocha-Muniz CN, Filippini R, Morais AA, Schochat E. The influence of oral language environment on auditory development. *Inter J Pediat Otorhinolaryngol*. 2020;139:110426. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110426>

30. Roberts J, Hunter L, Gravel J, Rosenfeld R, Berman S, Haggard M et al. Otitis media, hearing loss, and language learning: controversies and current research. *Dev Behav Pediat.* 2004;25(2):110-22. <https://doi.org/10.1097/00004703-200404000-00007>
31. Cardoso M. Fonoaudiologia na Infância. Thieme Revinter; 2013. p. 171-194
32. Borges LR, Sanfins MD, Hein TA, Paschoal JR, Colella-Santos MF. Achados audiológicos e comportamentais em crianças submetidas à miringoplastia bilateral - um estudo comparativo. *Revista CEFAC.* 2016;18(4):881–888. <https://doi.org/10.1590/1982-021620161843216>
33. Rocha MFB. O mascaramento nos potenciais evocados auditivos corticais com estímulo de fala. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, 2020.

5. Artigo Científico 2

AUDIOLOGICAL FINDINGS IN MONOZYGOTIC TWINS WITH RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME

Otília Valéria Melchiors Angst¹, Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,2}, Paulo

Ricardo Gazzola Zen^{1,2}, Pricila Sleifer³

1. Graduation Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (Federal University of Health Sciences of Porto Alegre) - Porto Alegre (RS), Brazil.

2. Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (Federal University of Health Sciences of Porto Alegre) - and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA (Holy House's Sisterhood of Porto Alegre) - Porto Alegre (RS), Brazil.

3. Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (Federal University of Rio Grande do Sul) - Porto Alegre (RS), Brazil.

Study developed at the Departamento de Saúde e Comunicação Humana (Human Communication and Health Department) of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (Federal University of Rio Grande do Sul). Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição (Core of Studies in Electrophysiology of Hearing), with scholarship granted by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (People's Improvement of Superior Level Coordination).

Mailing Address

Pricila Sleifer

Ramiro Barcelos Street, 277, Santa Cecília, Porto Alegre (RS), Brazil.

CEP: 90035-003

E-mail: pricilasleifer@gmail.com

ABSTRACT

This is a report involving 5-year-old monozygotic twins, male, with Rubinstein-Taybi syndrome (RTS). The objective was to describe the findings obtained in their audiological evaluation, which was composed of: acoustic immittance measures, transient otoacoustic emissions (TOAE), auditory brainstem response (ABR) and long latency auditory evoked potential (LLAEP). The audiological findings in both patients were: type A tympanometric curves and contralateral acoustic reflexes absent at the frequencies between 2000Hz to 4000Hz bilaterally. TOAEs were present on both sides. In the ABR records by air and bone conduction, thresholds between 30 and 20dB were obtained at frequencies from 500Hz to 4000Hz in both ears. In the LLAEP research, latencies of the largest waves were found in all components of the P1-N1-P2 complex. The realization of auditory evoked potentials contributes to verify the functioning of the auditory pathway up to the level of the auditory cortex and to the differential diagnosis of cochlear and retrocochlear alterations. Due to the anatomical changes and the predisposition to hearing loss, it is recommended that these patients be evaluated regarding the functioning of the auditory pathway, in order to, when changes are detected, they can be resolved early, so that minimize the damage caused by hearing deprivation.

Keywords: Evoked Potentials; Auditory; Hearing; Syndrome; Rubinstein-Taybi Syndrome; Auditory Perception

INTRODUCTION

The Rubinstein-Taybi syndrome (RTS), firstly described in 1963 by the north american doctors Jack Herbert Rubinstein and Hooshang Taybi is a rare genetic condition clinically characterized by the presence of multiple anomalies, craniofacial dysmorphism, wide toes and halluces, low stature and neurological alterations that includes neuropsychomotor development retardment, speech delay and intellectual deficit (Rubinstein, Taybi, 1963; Martins, Bueno e Fioravanti, 2003; Milani e cols., 2015, Stevens, 2019).

The RTS shows an incidence that varies between 1:100.000-125.000 born alive and equally affects both gender individuals. Although researchers report that there is not a defined etiology, studies have associated the syndrome to pathogenic variants of the gene CREBBP or EP300 which is located in the 16th chromosome's short arm (Pretij and cols., 1995; Spena, Gervasini and Milani, 2015).

The presence of several craniofacial alterations causes many of these individuals with the syndrome to manifest propensity to otolaryngologic and speech therapy symptoms such as: nasal obstruction, recurrent infections in upper airways and adenotonsillar hypertrophy and recurrent otitis (Peñaranda, Cerón, 2007; Martins, Bueno and Fioravanti, 2003). The recurrent infections in the middle ear are widely reported; However, there are still few published studies which seek to investigate the peripheral and central auditory system in RTS carriers. It is known that middle otitis' occurrence during childhood can compromise the auditory system due the structural alterations of the middle intern ear, beyond sensory deprivation which this otologic condition causes. The presence also of a hearing deficit, independent of its degree or configuration, can

negatively reverberate in the speech development, entailing a significant speech delay, harming, thus, hearing abilities (Levy and cols., 2015). Still, even in cases that child with otitis historic presents hearing thresholds within normal standards, it should be underwent to a frequent audiological monitoring, since the absence or little stimulation with different sound stimuli can affect the way in which information is processed by the central nervous auditory system (Sanfins and cols., 2020).

Although today the researchers have been making significant advances about the knowledge of the main clinical manifestations of RTS, the guidelines to the health care and the follow-up of these patients have not been clarified yet, mainly in relation to the audiological evaluation (Spena, Gervasini and Milani, 2015). It is necessary that speech-language therapists, involved in the treatment of these patients, have knowledge about the main features of this syndrome, in order to help in diagnosing and in precocious interview, mainly minimizing the effects entailed by the hearing deprivation (Martins, Bueno and Fioravanti, 2003; Spena, Gervasini and Milani, 2015). Once the hearing loss can compromise the language development, it is of paramount importance the complete audiological evaluation of these patients for the proper differential diagnosis and for the most opportune therapeutic direction. (Carrico and cols., 2014). Besides that, from this study, it was possible to observe the lack of studies that seek for the central auditory assessment of the carrying RTS patients by the LLAEP's research and/or behavioral evaluations of central auditory processing.

Therefore, the present study aims to contribute to the literature about the audiological findings in patients with RTS. The objective is to describe the results

of peripheral and central audiological evaluations, peripheral in RTS monozygotic twins.

CLINICAL CASE PRESENTATION

The sample studied is composed by twins with RTS treated by the Serviço de Genética of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (Genetic Service of Federal University of Health Sciences of Porto Alegre) placed on Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Holy House's Sisterhood of Porto Alegre). The audiological evaluation proposed in this study was realized at the Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição e Neuroaudiologia of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (Core of Studying in Auditory Electrophysiology and Neuroaudiology of Federal University of Rio Grande do Sul). This study was approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da UFRGS (Ethical Committee in Research of Institution of Psychology of UFRGS). The informed consent was obtained by the patient's parents for their participation in this study.

The monozygotic twins were both male aged 5 years old. According to the information obtained in the anamnesis, their mother was 21 years old when they were born. The birth was cesarean section within 24 weeks of gestation. At the 6th month, the twin ALM needed to undergo cardiac surgery to repair ventricular septal defect. The karyotype test of both twins were normal (46, XY). They evolved with significant oral language and neuropsychomotor development delay. Furthermore, the twin GLM appeared to have more intellectual difficulties and presented more speech errors. In addition to the complaints about oral communication, both twins had a history of frequent otitis.

After the anamnesis, both patients were undergo to the following audiological evaluation: - Acoustic immittance measurements (Az 26 equipment/Interacoustics): the acoustic reflex thresholds were investigated in the frequencies of 500Hz, 1,000Hz, 2,000Hz and 4,000Hz, using a 226Hz probe, with an initial intensity of 70dB and maximum 110dB in both ears. Static and dynamic compliance were also verified. The drawn curve was analyzed according to the classification of Jerger (1970 and 1972) and the reflexes, in relation to its presence or absence.

- Transient otoacoustic emissions (Titan/Interacoustics equipment): the recording of otoacoustic emissions was analyzed in the frequency bands of 1, 2, 3 and 4kHz. The protocol with signal/noise ratio values greater than or equal to 3 dB was used for the records to be considered as present.

- Auditory Brainstem Response (ABR) and LLAEP's (Masbe ATC Plus/Contronic equipment): To obtain the data, the skin was cleaned with Nuprep® exfoliating agent and regular gauze. Right after, the electrodes were placed with Ten20®conductive electrolyte paste and micropore. The ground electrode was placed on the forehead, the active one (Fz) positioned close to the scalp, the electrode (M1) on the right mastoid and the (M2) on the left mastoid. At last, the TONE™ GOLD Earphone Insert Earphones were placed in both ears. The exam was performed with click and tone burst stimuli, 15ms recording window, 27.7/s speed, 3000Hz low-pass filter and 1000Hz EEG high-pass, 100.0K gain and 100µsec duration. In addition, 2048 sweeps were used in each stimulation, in rarefied polarity. The absolute latencies of waves I, III and V, and the interpeak intervals I-III, III-V and I-IV presented values in ms within the expected range for the equipment considering two standard deviations:

I=1.66/deviation standard (SD)=0.101; III=3.87 / SD=0.146; V=5.68 / SD=0.119; I-III=2.21 / SD=0.142; III-V=1.81 / SD=0.105; I-V=4.02 and SD=0.131 (Webster, 2017).

The findings of audiological evaluation of both twins were similar (Table 1).

Procedure	Twin 1	Twin 2
Children's Tonal Audiometry	Inconsistent responses, difficult in keeping attention during evaluation.	Inconsistent responses, difficult in keeping attention during evaluation.
Tympanometric Curves	Type A Curve	Type A Curve
Acoustic Reflex	Ipsilaterals and contralaterals partially present in both ears	Ipsilaterals and contralaterals partially present in the left ear and absent in the right.
Transient Otoacoustic Emissions	Present in both ears.	Present in both ears.
Auditory Brainstem Response (ABR)	Air Conduction: presence of V wave with tone burst stimulus between 30 to 25dB nHL in frequencies between 500 to 4000Hz. Bone Conduction: presence of V wave with tone burst in 20nHL in frequencies between 500 to 4000Hz.	Air Conduction: presence of V wave with tone burst stimulus between 30 to 25dB nHL in frequencies between 500 to 4000Hz. Bone Conduction: presence of V wave with tone burst in 20nHL in frequencies between 500 to 4000Hz.
Long-Latency Auditory Evoked Potential (LLAEP) (P1-N1-P2 Complex)	P1 Wave= 78ms N1 Wave= 143ms P2 Wave= 209ms N2 Wave= absent	P1 Wave= 81ms N1 Wave= 149ms P2 Wave= 215ms N2 Wave= absent

It is important to emphasize that the children's tonal audiometry was attempted; However, the thresholds obtained were inconsistent because the two patients could not keep attention during the procedure. To obtain reliable audiological thresholds, the individuals must keep attention for a longer time, which was not possible in the twins' case.

DISCUSSION

The RTS is related to several otolaryngologic and speech therapy manifestations (Martins, Bueno and Fiovaranti, 2003). However, in scientific literature that was consulted, the studies that sought to investigate the peripheral

and central auditory pathway of RTS carriers were rare. In this study, we report the audiological findings in a monozygotic twins case in order to provide subsidies to diagnosis and to help professionals as to the main characteristics found in this rare syndrome.

As verified in other studies, there is an increased frequency of recurrent infections in the middle ear and conductive auditive loss among patients with RTS (Menke, 2016; Ravel and cols., 2011; Martins, Bueno and Fiovaranti, 2003). However, there are also patients' reports with auditive threshold within the standard pattern, as observed in our study, but with sensorineural auditive loss (Stevens, 1990). These results are in line with a study that performed simillar evaluations in five carriers of RTS and verified in the acoustic immittance measures the presence of type A curve in three of them and ABR with integrity of auditory pathway and normal electrophysiologic thresholds in one of them (Martins, Bueno and Fiovaranti, 2003).

In the acoustic immittance measurements, the twin ALM showed ipsilaterals and contralaterals acoustic reflexes present in both ears; nevertheless, this finding was not observed for the twin GLM that did not have all the searched reflexes. Studies suggest that, in cases of acoustic reflexes absent, with present type A curve and auditory threshold within the normality standards, the central auditory processing evaluation be carried out. In ears with presence of conductive impairments, the absence of acoustic reflex is justified; however, we noticed that absence of these reflexes occurred, even presenting type A tympanometric curves and auditory threshold within the normality standards. These findings can suggest the presence of alterations in the abilities involved in auditory processing (Marotta, Quintero and Marone, 2002). In clinical practice it

is possible to observe that some individuals with alteration of the central auditory processing may have results of the tonal audiometry within normal standards, and acoustic reflexes absent or with expressive values. In the last few years, several studies have been discussing the relation between arc of the acoustic reflex and structures of the central auditory nervous system. Besides that, the absence of acoustic reflex could reverberate in central auditory abilities (Pereira, Anastásio, 2015; Marotta, Quinteiro and Marone, 2002, Leles et al. 2014). Thus, the hearing assessment only with procedures that evaluate the peripheral portion are not enough anymore to affirm that the individual presents a standard hearing (Pereira, Anastásio, 2015).

A study that sought to gather the main clinical findings observed in RTS suggest an auditory assessment periodically using ABR in order to verify the auditory pathway integrity and to perform the audiological monitoring, considering that some hearing losses in syndromic patients can be developed belatedly (Stevens, 1990).

Studies with LLAEPs in diseases or genetic syndromes carriers, including RTS, are still scarce, which hampers the performance of an in-depth discussion related to the results of the central auditory evaluation obtained in this research. Thus, the need for further studies involving a larger number of patients with RTS is pointed out in order for the central auditory assessment to be better evaluated.

As to the findings refereed to LLAEPs, McPherson (1996) proposes a standardization of the waves' latency values in children aged between 3 to 12 years, suggesting 54 to 75ms for P1; from 83 to 135ms for N1; from 137 to 194ms for P2; and from 200 to 280ms for N2. In this study, both patients presented greater latencies in every searched component, which demonstrates their delay

in relation to children and teenagers with typical development, without hearing complaints, as also other authors in the literature suggests (Regaçone and cols., 2014; Sleifer, 2015). Along with it, it is clear that obtained results concerning to the processing speed (latency), which reflexes the effectiveness of neural functions (Jansson-Verkasalo et al., 2014), were evinced too late and augmented in the present research of the N1-N2 complex. Although, it is known that the values of latency of the P1-N1-P2 components present in LLEAP can be influenced by stimulation and by the development rhythm, because the maturation of each individual's central auditory nervous system (CANS) is variable. In addition, the generation source of these potentials involves the auditory cortex region, structures from the thalamo-cortical and cortico-cortical auditory pathways, primary auditory cortex and the cortical area. The P1-N1-P2 complex indicates how the neural processing of acoustic sign in the level of auditory cortex occur, besides to reflect the neural activity of the dendrites involved in the hearing abilities of attention, discrimination, memory and integration. (Agostinho-Pesse, Alvarenga, 2014; Regaçone et al., 2014). Lastly, the alterations observed in this study can be considered neurofunctional deficit markers.

In the scientific literature consulted, no study investigated the auditory pathway in addition to the brainstem in individuals with RTS. This demonstrates that the electrophysiological procedures should be more explored between RTS patients due to the anatomical characteristics changes of its phenotype and to the bias to hearing loss. Therefore, the present study can contribute towards expanding the knowledge about the central involvement in the RTS's auditory phenotype, besides trying to bring to clinical practice the application of these

assessments in this population. Moreover, evaluate the impact in abilities of the auditory processing and thus provide better clinical interventions when alterations are present, so that these are early solved, minimizing the damage caused by hearing deprivation.

CONCLUSION

This study verified that the evaluated monozygotic twins with RTS presented, in the peripheral auditory evaluations, auditory thresholds within the standard patterns, presence of transient evoked otoacoustic emissions and type A tympanometric curves. However, with regards to the research about acoustic reflexes, there was an absence in some tested frequencies, which suggests a possible alteration in central auditory abilities. Facing this suspicion, the evaluation was carried out throughout ABR and LLEAP. In the ABR research by AC and BC it was obtained thresholds between 30 and 20dB in frequencies between 500Hz to 4000Hz in both ears; Yet, by LLEAP it was observed improved latencies in every component of P1-N1-P2 complex. These findings are indicative that these patients, despite the recurrent otitis, can have their auditive loss origin, actually, related to central components.

REFERENCES

1. Agostinho-Pesse, R. S., & Alvarenga, K. D. F. (2014). Late auditory evoked potentials to speech stimuli presented with different transducers in hearing children. *Revista CEFAC*, 16, 13-22. <https://doi.org/10.1590/S1516-18462013005000028>
2. Carrico, B., Samelli, A. G., Matas, C. G., Magliaro, F. C. L., Carvalho, R. M. M., Limongi, S. C. O., & Neves-Lobo, I. F. (2014). Avaliação auditiva periférica em crianças com síndrome de Down. *Audiology-Communication Research*, 19, 280-285. <https://doi.org/10.1590/S2317-643120140003000012>.
3. Jansson-Verkasalo, E., Eggers, K., Järvenpää, A., Suominen, K., Van den Bergh, B., De Nil, L., & Kujala, T. (2014). Atypical central auditory speech-sound discrimination in children who stutter as indexed by the mismatch negativity. *Journal of fluency disorders*, 41, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2014.07.001>
4. Leles, P. M., Pacheco, S. D. S. T., Castro, M. P. D., Reis, A. C. M. B., Mathias, É. L., Coelho, L. M. D. F., & Marangoni, A. C. (2014). The relationship between the lack of stapedial muscle reflex and the presence of (central) auditory processing disorders. *Revista CEFAC*, 16, 438-445. <https://doi.org/10.1590/S1516-18462013005000040>
5. Levy CCAC. *Manual de Audiologia Pediátrica*. São Paulo: Manole Ltda, 2015.
6. Marotta, R. M. B., Quintero, S. M., & Marone, S. A. M. (2002). Avaliação do processamento auditivo por meio do teste de reconhecimento de dissílabos em tarefa dicótica SSW em indivíduos com audição normal e ausência do reflexo

acústico contralateral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 68, 254-261. doi/10.1590/S0034-72992002000200016

7. Martins, R. H., Bueno, E. C., & Fioravanti, M. P. (2003). Síndrome de Rubinstein-Taybi: anomalias físicas, manifestações clínicas e avaliação auditiva. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 69, 427-431. doi/10.1590/S0034-72992003000300019.

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

9. Menke, L. A., van Belzen, M. J., Alders, M., Cristofoli, F., DDD Study, Ehmke, N., Hennekam, R. C. (2016). CREBBP mutations in individuals without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(10),2681-2693. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37800>

10. Milani, D., Manzoni, F. M. P., Pezzani, L., Ajmone, P., Gervasini, C., Menni, F., & Esposito, S. (2015). Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(1), 1-9. doi/10.1186/s13052-015-0110-1

11. Peñaranda, A., & Cerón, M. (2007). Rubinstein-Taybi syndrome and mixed bilateral hypoacusia case report. *Otology & Neurotology*, 28(4), 501-503. doi: 10.1097/MAO.0b013e31803115d4

12. 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.

13.Petrif, F., Giles, R. H., Dauwerse, H. G., Saris, J. J., Hennekam, R. C., Masuno, M., ... & Breuning, M. H. (1995). Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature*, 376(6538), 348-351. doi/10.1038/376348a0

14.Ravel, A., Chouery, E., Stora, S., Jalkh, N., Villard, L., Temtamy, S., & Mégarbané, A. (2011). How many entities exist for the spectrum of disorders associated with brachydactyly, syndactyly, short stature, microcephaly, and intellectual disability?. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(4), 880-884. doi/10.1002/ajmg.a.33879

15.Regaçone, S. F., Gução, A. C. B., Giacheti, C. M., Romero, A. C. L., & Frizzo, A. C. F. (2014). Long latency auditory evoked potentials in students with specific learning disorders. *Audiology-Communication Research*, 19, 13-18. doi/10.1590/S2317-64312014000100004

16.Rubinstein, J. H., & Taybi, H. (1963). Broad thumbs and toes and facial abnormalities: a possible mental retardation syndrome. *American journal of diseases of children*, 105(6), 588-608.

17.Sanfins, M. D., Donadon, C., Borges, L. R., Skarzynski, P. H., & Colella-Santos, M. F. (2020). Long-term Effects of Unilateral and Bilateral Otitis Media and Myringotomy on Long-Latency Verbal and Non-Verbal Auditory-Evoked Potentials. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 24, 413-422. doi/10.1055/s-0039-1697006

18.Silva, L. A. F., Magliaro, F. C. L., Carvalho, A. C. M. D., & Matas, C. G. (2017, May). Maturação dos potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças ouvintes: revisão sistemática. In *CoDAS (Vol. 29)*. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. doi/10.1590/2317-1782/20172016107.

19.Sleifer, P., & Cardoso, M. C. (2015). Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. Cardoso MC. Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter, 171-94.

20.Spena, S., Gervasini, C., & Milani, D. (2015). Ultra-rare syndromes: the example of Rubinstein–Taybi syndrome. *Journal of pediatric genetics*, 4(03), 177-186.

21.Stevens, C. A. (2019). Rubinstein-Taybi Syndrome. *GeneReviews*®[Internet].

22.Stevens, C. A., Carey, J. C., & Blackburn, B. L. (1990). Rubinstein-Taybi syndrome: A natural history study. *American Journal of Medical Genetics*, 37(S6), 30-37. doi/10.1002/ajmg.1320370605

6. Considerações Finais

Tendo em vista as alterações craniofaciais presentes no fenótipo dos portadores de SRT e a predisposição quanto a manifestações otorrinolaringológicas e fonoaudiológicas, é fundamental que esses sujeitos sejam avaliados quanto à integridade e funcionamento da via auditiva periférica e central.

Diversos autores sugerem que estes sujeitos sejam avaliados audiologicamente uma vez por ano, pois a deficiência auditiva pode apresentar-se tardiamente e otites médias de repetição podem manifestar-se de forma silenciosa e fazer com que a audição tenha caráter flutuante. A realização de exames eletrofisiológicos contribui para verificar o funcionamento da via auditiva e para o diagnóstico diferencial de alterações cocleares e retrococleares.

É necessário que sejam realizados mais estudos que investiguem a via auditiva desses sujeitos, com padronização dos testes e com uma amostra maior.

É importante coletar o maior número de dados audiológicos, a fim de disseminar o conhecimento aos especialistas, auxiliar no diagnóstico precoce e orientar os pacientes e seus familiares quanto aos cuidados necessários e as formas de tratamentos disponíveis.

7. Anexos

7.1 Normas da revista *Audiology - Communication Research (ACR)*

A *Fisioterapia Brasil* é publicada em versão eletrônica, em acesso livre, por meio de fascículos regulares (6 edições ao ano) e suplementos temáticos.

A revista segue as recomendações do [Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos](#) e adota os princípios de conduta ética aplicados a editores, avaliadores, pesquisadores e autores do [COPE](#) (*Committee on Publication Ethics*), da [Declaração de Singapura](#) e dos [Princípios de Hong-Kong](#) sobre Integridade em Pesquisa.

As pesquisas envolvendo seres humanos devem ser conduzidas e relatadas em acordo com a [Declaração de Helsinque de 2013](#), e, no Brasil, a [Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466](#) de 12 de dezembro de 2012, ou a [Resolução nº 510](#), de 7 de abril de 2016. Esses protocolos incluem a aprovação da pesquisa por um comitê de ética em pesquisa (CEP) e assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos participantes ou seus representantes.

A revista é publicada em português ou inglês com resumos em português e inglês. Após aprovação, os artigos podem ser traduzidos para o inglês e espanhol; podem ser enviados em espanhol ou inglês e traduzidos posteriormente, após aceitação. A publicação em 3 idiomas (português, inglês e espanhol) é por enquanto facultativa.

Os conceitos, informações e declarações dos artigos submetidos são de total responsabilidade dos autores.

Os manuscritos devem destinar-se exclusivamente à *Fisioterapia Brasil*, não sendo permitida sua submissão simultânea a outro(s) periódico(s). A revista aceita artigos publicados inicialmente em sites de pré-print ou a forma expandida de trabalhos apresentados em congressos como resumos ou pôsteres.

Processo de avaliação pelos pares

O artigo é recebido pelo Editor que encaminha o trabalho para um revisor que recebe o texto na sua versão anônima. Os revisores podem sugerir modificações, requisitar esclarecimentos e efetuar recomendações aos autores. Após as devidas correções o trabalho deve retornar ao Editor que verifica se as correções foram acatadas. Durante qualquer etapa da avaliação o Editor pode optar por rejeitar o artigo caso julgue necessário, antes de submetê-lo aos revisores. A decisão final de publicação é da responsabilidade do Editor. A avaliação é duplo-cega: os autores não sabem quem são os avaliadores *ad hoc*, e os avaliadores não conhecem a identidade nem a localização dos autores. As interações são mediadas pelos editores, os únicos que conhecem a identidade de autores e avaliadores. A comunicação entre editores e avaliadores é sempre realizada através da plataforma eletrônica da *Fisioterapia Brasil*.

Atenção: O tempo entre o envio e a avaliação final dos revisores é de até 45 dias. Caso sejam solicitadas correções após a avaliação dos revisores, os autores terão até 15 dias para proceder com o ajuste do artigo e reenviá-lo para o parecer final. O tempo para publicação após o aceite final é de até 90 dias.

Preparação do manuscrito

As recomendações sobre tamanho do resumo e do texto, sobre o número de referências, figuras e tabelas para cada tipo de artigo que se deseja publicar encontram-se na **Tabela I**.

Tipos de artigo

Editorial: Artigo que abrem uma discussão ou apresenta um determinado tema (Somente a convite). São permitidos até 3 autores.

Artigo original: Trabalho resultante de pesquisa científica apresentando dados primários com relação a aspectos experimentais, observacionais, ensaios clínicos ou estudos de caso-controle. Deve conter as sessões seguintes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências.

Revisão: Trabalho que expõem criticamente o estado do conhecimento sobre um tema. Revisões consistem necessariamente em análise, síntese, e discussão

de artigos originais já publicados em revistas, preferencialmente nos 5 anos anteriores. Será dada preferência a revisões sistemáticas com ou sem metanálise e, quando não realizadas, deve-se justificar o motivo pela escolha da metodologia empregada.

Relato de caso: Artigo que apresenta dados descritivos de um ou mais casos clínicos ou terapêuticos com características semelhantes. A publicação de relatos de caso depende necessariamente da presença de pelo menos um dos três fatores: Condição rara de saúde, desfecho não esperado e/ou Intervenção inovadora.

Relato de experiência: Artigo que descreve uma experiência que possa contribuir de forma relevante para sua área de atuação. Relata uma vivência profissional tida como exitosa ou não, mas que contribua com a discussão, a troca e a proposição de ideias para a melhoria do cuidado na saúde.

Artigo comentado: Artigo que se baseia em um estudo prévio proeminente, sobre o qual os autores expressam sua opinião complementando o assunto com achados recentes (somente a convite).

Artigo de atualização: Síntese atualizada (últimos 3 anos) do conhecimento disponível sobre um assunto.

Artigo de opinião: Comentários, opiniões ou ponto de vista sobre assuntos de relevância ou polêmicos a convite ou demanda espontânea.

Carta ao editor: Deve contribuir ou questionar com algum ponto de um artigo publicado na edição mais atual da revista. A relevância da carta será analisada pelo Editor da revista. Posteriormente, caso seja aceita, a carta é enviada aos autores do artigo para que eles possam elaborar uma resposta. Tanto a carta ao editor, como a resposta dos autores serão publicadas na edição seguinte da *Fisioterapia Brasil*.

Tabela I – Tamanho dos textos e número de referências

Tipo de artigo	Resumo	Texto/ Número de Referências³ palavras²	Anexos	Figuras	Tabelas⁴	Autores⁵	
Original	Estruturado em até 250 Palavras	5.000 -	Até 40	3	5	5	Até 8
		Excluindo resumo, referências, tabelas e figuras					
Revisão sistemática/ metanálise	Estruturado em até 250 Palavras	5.000 -	Até 80	3	5	5	Até 8
		Excluindo resumo, referências, tabelas e figuras					
Revisões não sistematizadas	Não Estruturado em até 250 Palavras	5.000 -	Até 80	3	4	4	Até 6
		Excluindo resumo, referências, tabelas e figuras					
Atualização	Não Estruturado em até 250 Palavras	5.000 -	Até 40	3	2	2	Até 3
		Excluindo resumo, referências,					

		tabelas e figuras					
		3.000 -					
Artigo opinião	Não de Estruturado em até 250 Palavras	Excluindo resumo, referências, tabelas e figuras	Até 30	2	2	2	Até 3
		5.000 -					
Relato de caso	Estruturado em até 250 Palavras	Excluindo resumo, referências, tabelas e figuras	Até 15	2	3	3	Até 6
Carta ao editor	Não contém	2.000 - Excluindo referências	Até 10	0	0	0	Até 2
Editorial ¹	Não contém	2.000 - Excluindo referências	Até 10	0	1	1	Até 2
Artigo comentado ¹	Não contém	3.000 - Excluindo referências, tabelas e figuras	Até 30	2	3	3	Até 3

1. Somente sob convite do Editor Científico; 2. Todo o texto deve ser escrito em fonte Arial tamanho 11, com espaçamento de 1,5 sem espaço antes e após o parágrafo. Após conclusão é necessário incluir os itens: vinculação acadêmica, conflito de interesse e participação dos autores (ver exemplo no final do texto). 3. As referências seguem a norma Vancouver. No texto as referências devem ser inseridas em colchetes e tamanho 11; 4. Fonte Arial tamanho 10 com espaçamento simples e texto centralizado, com espaço antes e após o parágrafo. 5. Todos os autores devem enviar o registro ORCID e o currículo Lattes. Não serão colocadas as titulações e sim somente as afiliações institucionais

Todos os itens devem ser submetidos em formato Word, pela plataforma da *Fisioterapia Brasil* com as tabelas e figuras dentro do texto, ou em anexo quando se trata de apêndices ou documentos volumosos.

As recomendações para o formato das figuras são preferencialmente PNG ou JPEG com resolução de 300 dpi. Quanto as tabelas, devem ser enviadas em formato editável (Word).

Registro de estudos

A revista segue as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação no registro de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE: Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos – REBEC (<http://www.ensaioclinicos.gov.br/>). O número de identificação deve ser declarado na sessão Métodos.

Assim como os Ensaio clínicos, os estudos de Revisão Sistemática com ou sem Metanálise submetidos a *Fisioterapia Brasil* devem apresentar um número de registro do protocolo de revisão na plataforma **PROSPERO**.

Ausência de plágio ou autoplágio

O rastreamento de plágio é realizado sistematicamente após submissão do artigo através da ferramenta [Similarity Check](#) (iThenticate). Os artigos que apresentam alta taxa de similaridade com material publicado em veículos com ISSN ou ISBN sem as devidas citações, serão rejeitados. O conteúdo de pesquisas oriundas de trabalhos acadêmicos (teses, dissertações, TCC), mesmo quando depositado em repositórios institucionais, as apresentações em congressos na forma de resumos ou posters, os artigos apresentados em sites de pré-print, não são considerados como autoplágio, desde que não foram publicados em periódicos (com ISSN) ou livros (com ISBN).

Organização do manuscrito

A Folha de rosto deve ser enviada em um documento separado, contendo as seguintes informações:

- Título do trabalho em português e inglês;
- Nome completo dos autores e filiações principais;
- Autor correspondente, com o respectivo endereço (preferencialmente endereço profissional), telefone e e-mail;
- E-mail, Currículo Lattes e ORCID de todos os autores
- Número total de palavras.

Título: O título do artigo deve ter entre 5 e 15 palavras, resumindo o conteúdo do artigo (tópico, métodos, resultados), sem siglas, abreviaturas nem vírgulas.

Autores: Por razões de indexação, todos os manuscritos devem mencionar a titulação, instituição, Currículo Lattes e ORCID de todos os autores. Essas informações devem estar listadas no manuscrito inicial e podem ser inseridas no cadastro dos autores do artigo (colocar o link para Lattes na casa URL).

Resumo: O resumo deve apresentar os objetivos, métodos, resultados e as principais conclusões (em inglês, português e espanhol). A quantidade de palavras deve obedecer às recomendações da Tabela I. Não usar abreviaturas ou siglas no título do artigo, nos subtítulos e nos resumos.

Palavras-chave: Todo artigo deve conter no mínimo três e no máximo cinco palavras-chave. As palavras-chave, em português e inglês, devem seguir os [Descritores de Ciências da Saúde](#) (DeCS). Evitar reproduzir em palavras-chave as palavras usadas no título.

Abreviaturas e siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto.

Introdução: Deve apresentar o assunto e objetivo do estudo de maneira concisa, bem fundamentado em referências atuais ou clássicas de relevância.

Métodos: Deve descrever o experimento (quantidade e qualidade) e os procedimentos em detalhes suficientes que permitam a outros pesquisadores reproduzirem os resultados ou darem continuidade ao estudo. Ao relatar experimentos sobre temas humanos e animais, indicar se foram seguidas as normas do Comitê de Ética sobre Experiências Humanas da Instituição na qual a pesquisa foi realizada e se os procedimentos estão de acordo com a declaração de Helsinki e *Animal Experimentation Ethics*. Identificar precisamente todas as drogas e substâncias químicas usadas, incluindo os nomes genéricos, dosagens e formas de administração. Não usar nomes dos pacientes, iniciais, ou registros de hospitais. Citar referências pelo uso de procedimentos estatísticos.

Resultados: Apresentar os resultados em sequência lógica do texto, usando tabelas e ilustrações. Não repetir no texto todos os dados constantes das tabelas e ou ilustrações. No texto, enfatizar ou resumir somente os resultados importantes.

Discussão: Enfatizar novos e importantes aspectos do estudo. Os resultados do estudo devem ser comparados e discutidos com os de outros estudos sobre o tema, para que sejam devidamente identificadas as semelhanças e discordâncias constatadas, com suas respectivas explicações.

Conclusão: Deve ser clara e concisa, estabelecendo uma relação com os objetivos do estudo, conforme os resultados. Portanto, nas conclusões devem

constar apenas respostas diretas aos objetivos do estudo baseadas em seus resultados.

Referências: Citar as referências essenciais ao conteúdo do artigo. Numerar as referências de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto. No corpo do texto as referências devem ser colocadas em números arábicos entre colchetes.

As referências devem ser redigidas de acordo com o formato Vancouver, como orientado no documento: [Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors and Publishers](#)

Exemplo:

Puri S, O'Brian MR. The hmuQ and hmuD genes from *Bradyrhizobium japonicum* encode heme-degrading enzymes. *J Bacteriol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2007 Jan 8];188(18):6476-82. Available from: <http://jb.asm.org/cgi/content/full/188/18/6476?view=long&pmid=16952937>. doi:10.1128/JB.00737-82

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista das revistas disponível no site da [Biblioteca Virtual de Saúde](#). O número DOI pode ser encontrado no site da [Crossref](#).

Após aceite definitivo serão solicitados:

Vinculação acadêmica: Este artigo representa (Mestrado, Parte da Tese etc.) de (nome completo do autor), orientado pelo(a) professor(a) (título seguido do nome completo) no(a) (Nome da instituição e local).

Conflito de interesses: Responsabilidade de reconhecer e declarar conflitos de interesse financeiros e outros (comercial, pessoal ou político) relacionados ao tema e ao desenvolvimento do artigo apresentado para publicação. Os autores deverão declarar e podem agradecer no manuscrito todo o apoio financeiro ao trabalho, bem como outros apoios para o seu desenvolvimento. A declaração

deve ser descrita na sessão correspondente do artigo e enviada através do documento Conflito de Interesses devidamente preenchido.

Financiamento: Relatar as fontes de financiamento. Informar a ausência de financiamento.

Contribuições dos autores: Os autores devem ser atribuídos pelo último sobrenome e iniciais abreviadas para cada item a seguir:

- Concepção e desenho da pesquisa;
- Obtenção de dados;
- Análise e interpretação dos dados;
- Análise estatística;
- Obtenção de financiamento;
- Redação do manuscrito;
- Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

7.2 Normas da revista *The 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. 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 97 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.100

_____ 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 alphabetics. 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).

8. Comprovante submissão do artigo

Confirmação de envio

 Impressão

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Audiologia - Pesquisa em Comunicação

ID do Manuscrito

ACR-2021-2556

Título

Achados audiológicos na síndrome de Rubintein-Taybi: revisão sistemática de literatura

Autores

angústia, otilia

Machado Rosa, Rafael Fabiano

Gazzola Zen, Paulo Ricardo

Sleifer, Pricila

Data Enviada

05 de agosto de 2021

9. Aprovação De Comissão de Pesquisa

Sistema Pesquisa - Pesquisador: Pricila Sleifer

Dados Gerais:

Projeto Nº: 41261 **Título:** AVALIAÇÕES AUDIOLÓGICAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE RUBINTEIN-TAYBI

Área de conhecimento: Fonoaudiologia

Equipe UFRGS:

Nome: PRICILA SLEIFER

Equipe Externa:

Nome: Otilia Valéria Melchiors Angst

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Nome: Paulo Ricardo Gazzola Zen

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Palavras Chave:

AUDIÇÃO

AVALIAÇÃO AUDITIVA

SÍNDROME DE RUBINTEIN-TAYBI

Avaliações:

Comissão de Pesquisa de Psicologia da UFRGS - Aprovado