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

Letícia Gregory

Avaliação auditiva central em crianças e adolescentes com síndrome de Down

Porto Alegre
2017

Letícia Gregory

Avaliação auditiva central em crianças e adolescentes com síndrome de Down

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

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

Porto Alegre
2017

Catalogação na Publicação

Gregory, Letícia
Avaliação auditiva central em crianças e adolescentes com síndrome de Down / Letícia Gregory. -- 2017.
111 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2017.

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

1. Audição. 2. Síndrome de Down. 3. Potencial Evocado Auditivo. 4. Eletrofisiologia. 5. P300. I. Título.

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

Agradecimentos

Aos meus pais por terem me dado apoio, me incentivado a crescer, sempre seguindo os meus sonhos e fazendo o melhor possível para mim e para os outros.

Ao meu irmão, que divide todos os momentos comigo, de angustia e alegria. Que me motivou nos momentos difíceis e me ajudou no que foi possível.

Ao meu orientador, Paulo Ricardo Gazzola Zen, por ter me acolhido de braços abertos, por ter me ajudado e me ensinado tantas coisas.

À minha co-orientadora, Pricila Sleifer, que está ao meu lado há anos, inspirando-me e ensinando-me a ser uma ótima profissional e um ser humano melhor. Ensinando que fonoaudiologia não é apenas uma profissão, é amar o que se faz e principalmente amar outros seres humanos, fazendo o melhor possível para a sua melhora e bem estar.

Ao meu namorado, Guilherme Barbosa Mendes, que me apoiou, sempre acreditou no meu potencial e esteve sempre presente para o que eu precisasse.

Às minhas amigas, Thaís Moreira Gomes e Cláudia Constantin Schmidt, que são parte da minha família, minhas irmãs de coração, que mesmo longe estão sempre comigo, me aconselhando, incentivando e dando forças para seguir em frente.

Finalmente, a todos os fonoaudiólogos, que estão sempre trabalhando em busca de melhorar a profissão e a qualidade de vida dos pacientes, dividindo seus saberes e orientando da melhor possível aqueles que necessitam.

Sumário

1 Introdução 8

1.1 Sistema auditivo 8

1.1.1 Sistema auditivo periférico 10

1.1.2 Fisiologia da cóclea 13

1.1.3 Sistema auditivo central – Sistema aferente 15

1.1.4 Sistema auditivo central – Sistema eferente 18

1.2 Avaliação auditiva 21

1.2.1 Potenciais evocados auditivos na prática audiológica 34

1.3 Síndrome de Down 35

1.4 Alterações fonoaudiológicas e otorrinolaringológicas na síndrome de Down 44

1.5 Referências bibliográficas 52

2 Objetivos 66

3 Artigo científico 67

4 Considerações finais 88

5 Anexo 90

6 Apêndices 106

Lista de abreviaturas

UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Hz	Hertz
dB	Decibel
mm	Milímetro
dB NA	Decibel nível de audição
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
cc	Centímetro cúbico
ms	Milissegundos
PEAs	Potenciais Evocados Auditivos
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
BERA	*Brainstem Evoked Response Audiometry*
Kohms	Quilo-ohms
PEAML	Potencial Evocado Auditivo de Média Latência
P0	Pico registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência
Pa	Pico positivo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência
Na	Pico negativo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência
Pb	Pico positivo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Nb	Pico negativo registrado no Potencial Evocado Auditivo de Média Latência
µV	Microvolt
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
P1	Pico de polaridade positivo próximo a 100 ms
N1	Pico de polaridade negativo próximo a 100 ms
P2	Pico de polaridade positivo próximo a 200 ms
N2	Pico de polaridade negativo próximo a 200 ms
P3	Potencial Cognitivo com pico de polaridade próximo a 300 ms
Ω	Ohm
MMN	*Mismatch Negativity*
SD	Síndrome de Down
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
GP	Grupo pesquisa
GC	Grupo controle
OD	Orelha direita
OE	Orelha esquerda

Resumo da dissertação

Introdução:

A síndrome de Down é a alteração genética mais comum em humanos, podendo estar presente em 1 a cada 700 nascidos na América do Sul. É caracterizada por microbraquicefalia, fendas palpebrais oblíquas para cima, occipital plano, pescoço curto, pregas epicantais, base nasal plana, pavilhões auriculares micróticos e de implantação baixa, condutos auditivos externos estreitos, macroglossia e microdontia. Muitas doenças estão associadas à síndrome, como doenças cardiovasculares, obesidade, apneia obstrutiva do sono, entre outros. Dentre essas alterações, encontra-se prevalência aumentada de perda auditiva periférica, principalmente do tipo condutiva. Entretanto, poucas pesquisas foram realizadas para avaliar a parte central da audição nesses indivíduos. Os estudos encontrados relataram alterações tanto na latência, quanto na amplitude das ondas em portadores da síndrome de Down.

Objetivo:

Descrever e analisar as respostas obtidas por meio da avaliação auditiva central em crianças e adolescentes com síndrome de Down, verificando se existe associação entre achados audiológicos, sexo, idade e diferença entre orelhas.

Material e métodos:

Estudo transversal, prospectivo, contemporâneo e comparativo, onde foram avaliados 23 crianças e adolescentes portadores da síndrome de Down e comparados com o grupo controle, compostos por 43 crianças e adolescentes sem alterações genéticas e auditivas, pareados por sexo e idade. As avaliações foram compostas por audiometria tonal, audiometria vocal, medidas de imitância acústica, potencial evocado auditivo de longa latência e potencial cognitivo.

Resultados:

Foi encontrado aumento da latência das ondas P1, N1, P2, N2 e P3 em portadores da síndrome de Down, se comparado ao grupo controle. Não houve diferença significativa com relação à amplitude. Assim como não foi encontrada relação entre sexo, idade e diferença entre orelhas.

Conclusão:

Crianças e adolescentes portadores da síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de longa latência e potencial cognitivo, sugerindo alteração de processamento, discriminação e atenção dos estímulos sonoros. Essas alterações não variam segundo idade ou sexo.

Palavras-chave:

Síndrome de Down; avaliação auditiva; audição; potencial evocado auditivo.

1 Introdução

A presente revisão literária tem como finalidade abordar aspectos considerados pertinentes, a fim de possibilitar ao leitor uma maior compreensão do estudo realizado, assim como da via auditiva e da síndrome de Down. Inicialmente será apresentado a anatomofisiologia da orelha interna (sistema auditivo periférico) e vias auditivas (sistema auditivo central), a seguir serão explanados os potenciais evocados auditivos e, por fim, o potencial cognitivo, sua relevância e aplicabilidade clínica na população, principalmente na população em estudo, a fim de contribuir com a literatura mundial e trazer para a prática clínica a aplicação dessas avaliações.

1.1 Sistema auditivo

O sistema auditivo começa a funcionar, de modo incipiente, a partir da vigésima segunda semana gestacional e continua seu desenvolvimento até a adolescência. Enquanto a cóclea se apresenta funcionante em sua totalidade ao nascimento, o sistema auditivo central segue bastante imaturo. Logo, observa-se que a função auditiva tem início muito antes da formação completa do sistema auditivo (Boéchat, 2015). Já nascemos com a capacidade de ouvir, mas ao longo do tempo, nosso sistema auditivo amadurece, fazendo com que possamos discriminar e entender o que cada som representa.

Ouvir é um dos cinco sentidos humanos e para que uma pessoa escute, vários eventos precisam acontecer: um som audível deve ser produzido; precisa haver um meio para que esse som se propague e atinja o aparelho auditivo; este deve funcionar e transmitir as informações do som pelo aparelho auditivo até o córtex. Para que haja som, é necessário que haja uma vibração

no meio, ocorrendo sua propagação. Todo som gera uma vibração, mas nem toda vibração é audível pelo ser humano. Humanos têm a capacidade de perceber frequências entre 20 e 20.000 Hz, porém são mais sensíveis às frequências da faixa média, em torno de 1.000 Hz, onde está a fala humana, do que às frequências muito graves ou muito agudas (Zuben, 2004). Nossa audição também varia conforme a intensidade do som. A intensidade de uma onda sonora é definida pela taxa média por unidade de área com a qual a energia contida na onda atravessa a superfície ou é absorvida por ela (Halliday e Resnik, 2009). A intensidade é definida por decibel. Normalmente a orelha humana é capaz de ouvir de 0 dB, onde se localiza o limiar de audição, a 120 dB, onde está o limiar de desconforto. Esses valores podem variar de pessoa para pessoa, onde uma pode sentir desconforto em 90 dB, enquanto a outra suporta 120 dB. Essa variação faz com que algumas pessoas acreditem que estão ouvindo um som dito alto, enquanto outras ainda sentem dificuldades para ouvir o mesmo som (Zuben, 2004).

Apesar das características do som, para que possamos ouvir bem precisamos ter um sistema auditivo íntegro, trabalhando em perfeita sincronia, para que o som chegue à orelha externa e seja levado ao sistema auditivo central de forma que a informação seja percebida e compreendida pelo indivíduo.

O sistema auditivo é dividido em sistema auditivo periférico e central. O sistema auditivo periférico é formado pela orelha externa, orelha média e orelha interna. O sistema auditivo central leva a informação da orelha média ao cortéx auditivo através de duas vias: aferente e eferente.

1.1.1. Sistema auditivo periférico

A porção auditiva periférica abrange estruturas presentes na orelha externa, orelha média, orelha interna e nervo vestibulococlear (Bonaldi, 2012; Bonaldi, 2015). O limite entre o sistema auditivo periférico e o sistema auditivo central é o espaço sináptico entre os axônios distais do nervo auditivo e os corpos celulares do núcleo coclear, localizado no tronco encefálico (Aquino e Araújo, 2002). A principal função da via auditiva periférica é atuar como um analisador de frequências e intensidades (Menezes e Hyppolito, 2015).

A orelha externa é composta pelo pavilhão auricular e meato acústico externo, tendo como função proteger a membrana timpânica contra danos, captar e conduzir a onda sonora em direção à membrana. O pavilhão auricular é a estrutura flexível de cartilagem elástica recoberta por pele, situada na lateral da cabeça, entre o processo mastóide e a articulação temporomandibular. Sua função é a localização dos sons no espaço. O meato acústico externo promove a comunicação entre o ambiente e a orelha media, estendendo-se da concha à membrana timpânica, em direção à qual o som é conduzido (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

A orelha média é representada por uma cavidade preenchida por ar no osso temporal, chamada de cavidade timpânica. Encontra-se limitada pela membrana timpânica e pela parede lateral da orelha interna. Comunica-se anteriormente com a parede nasal da faringe através da tuba auditiva e posteriormente com as células mastóideas pelo adito antro mastóideo. A comunicação da orelha media com a faringe tem como função igualar a pressão da orelha média com a boca, gerando melhores condições para a

membrana timpânica vibrar em resposta a um som (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

A cavidade timpânica contém uma cadeia de 3 ossículos: martelo, bigorna e estribo. Eles funcionam como transportadores de impedância acústica. Quando o meato é empurrado pelas vibrações da membrana timpânica, provoca o movimento da bigorna e consequentemente do estribo, que atua como um pistão, transmitindo as vibrações aos fluidos intracocleares, já que está associado à membrana da janela oval (Tavares, 2001).

A alavanca exercida pelos ossículos aumenta a pressão na janela oval que, somada à pressão gerada na membrana timpânica, amplifica o som para ser introduzido no meio aquoso da orelha interna, sem que haja maior perda de energia (Bonaldi e cols., 2004) (Cingolani e Houssay, 2003).

A transmissão do som na orelha média pode ser controlada por dois músculos: estapédio e tensor do tímpano. A contração reflexa desses músculos produz certa rigidez na cadeia ossicular, diminuindo a condutância do som, protegendo o receptor e diminuindo seletivamente a entrada de estímulos de baixa frequência e grande intensidade.

A orelha interna é dividida em porção auditiva, constituída pela cóclea, e porção vestibular, responsável pelo equilíbrio, onde se encontram os canais semicirculares, sáculo e utrículo. A cóclea está diretamente relacionada à audição, recebendo a transmissão sonora por meio da vibração da membrana timpânica e da cadeia ossicular ou pela vibração direta dos ossos do crânio. Ela se encontra no interior do osso temporal. É um tubo enrolado que mede aproximadamente 32 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro. É dividida por membranas em 3 camadas: a rampa do vestíbulo (*scala vestibuli*), separada do

ducto coclear (*scala media*) pela membrana vestibular (membrana de Reissner), e a rampa do tímpano (*scala timpani*), separada da rampa média pela membrana basilar. Sobre a membrana basilar, localiza-se o órgão de Corti, que é responsável pela transformação das ondas sonoras em impulsos nervosos. O órgão de Corti é formado pela membrana tectória, pelas células de sustentação e pelas células ciliadas. A membrana tectória é uma cúpula gelatinosa situada acima das células ciliadas, fixada à lâmina espiral óssea, que entra em contato com os cílios das células ciliadas externas durante a vibração da membrana basilar (Costanzo, 2014; Griz e cols., 2005; Bonaldi e cols., 2004).

As células ciliadas são células sensoriais que podem ser diferenciadas em internas e externas de acordo com sua posição ao longo do ducto coclear (Menezes e Hyppolito, 2015). Existem em torno de 3.500 células ciliadas internas dispostas em uma única fileira, com aproximadamente 50 a 70 estereocílios por célula. Os cílios não alcançam a membrana tectória e estão unidos por ligamentos de elastina. As células ciliadas internas possuem potencial de repouso e são responsáveis pela transdução sensorial, ou seja, produzem uma mensagem elétrica codificada que é enviada por meio das vias nervosas ao lobo temporal. Essas células apresentam canais iônicos, especialmente na porção apical dos estereocílios, que se abrem quando a membrana basilar vibra e provoca a inclinação dos cílios pelo contato com a membrana tectória. Então ocorre a entrada de potássio, provocando a despolarização da célula e formação de potenciais elétricos receptores (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

As células ciliadas externas são aproximadamente de 1.200 a 15.000 no ser humano, dispostas em três fileiras ao longo do ducto coclear. Cada célula tem de 100 a 300 estereocílios, que estão conectados por finos filamentos. Os cílios apresentam altura diferente: os cílios das fileiras mais internas são mais curtos e os mais externos são mais longos e estão inseridos na membrana tectória. As células ciliadas externas não são receptoras, ou seja, não codificam a mensagem sonora. Apresentam alterações de comprimento: encurtam-se quando despolarizadas e estendem-se quando hiperpolarizadas. Funcionam como um amplificador coclear, aumentando em até 50 dB a intensidade de um estímulo, com capacidade de seletividade de frequência (Bonaldi, 2012).

A cóclea é preenchida por fluidos: a perilinfa, que preenche as rampas vestibular e timpânica, e a endolinfa, que se encontra no ducto coclear.

No ápice da cóclea o ducto coclear encontra-se fechado, enquanto as rampas vestibular e timpânica estão unidas pelo helicotrema, permitindo a comunicação entre os fluidos. Na base da cóclea a rampa vestibular se encontra com a membrana da janela oval e a rampa timpânica com a membrana da janela redonda (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

1.1.2. Fisiologia da cóclea

A membrana da janela oval é empurrada pelos ossículos, gerando uma onda de pressão que se propaga através da perilinfa na rampa vestibular, ascendendo até o helicotrema e descendo pela rampa timpânica para terminar abaulando para fora a membrana da janela redonda. Como o sistema não é

rígido, a membrana basilar se move em resposta às ondas de pressão geradas pelo som. Como a membrana basilar é mais larga no ápice do que na base e mais rígida na base do que no ápice, o tipo de som faz com que determinada área seja ativada. Por exemplo, se a frequência for alta, a base da membrana vibrará muito e dissipará a maior parte da energia, fazendo com que a onda não se propague muito. Já se o som for de baixa frequência, as ondas se propagam e chegam mais acima, até dissipar toda sua energia mecânica. Dessa forma, a máxima deformação corresponde a um lugar preciso da membrana basilar para cada uma das frequências do som (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

Os movimentos da membrana basilar geram modificações no órgão de Corti, que está apoiado sobre ela. Quando a membrana basilar se desloca ocorrem contrações nas células ciliadas externas, que determinam a amplificação da vibração da lâmina basilar em uma área restrita do órgão de Corti. Devido a essa amplificação da vibração, os cílios mais longos das células ciliadas internas entram em contato com a membrana tectória, inclinando-se. A estimulação dos cílios leva a despolarização, onde um pequeno número de células é estimulado com máxima intensidade, provocando a abertura de canais de potássio e, consequentemente, formação dos potenciais receptores (Tavares, 2001).

As alterações de condutância da membrana são acompanhadas da entrada e saída de íons responsáveis pela produção do potencial receptor, que leva à liberação de neurotransmissores, formando uma mensagem sonora eletricamente codificada, que será enviada através do nervo coclear do sistema nervoso central (Sleifer, 2008).

1.1.3. Sistema auditivo central – Sistema aferente

A porção central do sistema auditivo engloba toda a via auditiva desde o tronco encefálico até as áreas corticais (Sleifer, 2015).

A via auditiva aferente envia informações dos receptores auditivos da cóclea ao córtex cerebral e possui representação bilateral com predomínio contralateral no córtex. A informação ao ser processada na cóclea passa para neurônios que se encontram no gânglio espiral da cóclea e seus axônios formam o nervo coclear, parte do VIII par craniano. Esses neurônios levam a informação até os núcleos cocleares, fazendo sinapses em seus núcleos anterior e posterior localizados no bulbo. Após atingir o tronco encefálico, as fibras aferentes se dividem em um ramo descendente, que termina na parte posterior do núcleo coclear anterior e no núcleo coclear posterior (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

Existe um arranjo ordenado de fibras aferentes, ou seja, fibras do giro na base da cóclea terminam na porção medial do núcleo posterior e fibras provenientes dos giros na cúpula da cóclea terminam na porção lateral do núcleo anterior. Assim, nesse nível da via pode-se considerar um padrão cocleotópico para a representação espacial de frequências sonoras.

As fibras que partem do núcleo coclear posterior cruzam-se parcialmente, formando a estria coclear posterior, e terminam no núcleo posterior do lemnisco lateral. As projeções dos neurônios do núcleo coclear posterior são importantes na recepção auditiva, em seus aspectos de localização da fonte sonora e no reconhecimento de padrões temporais do som (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

As fibras do núcleo coclear anterior dirigem-se para o núcleo olivar superior ipsilateral e contralateral, formando o corpo trapezoide, onde pode ou não ocorrer sinapses intermediárias (Pereira e cols., 2003). O núcleo olivar superior está envolvido no mecanismo de localização sonora de frequências baixas e altas. Frequências baixas produzem uma diferença interaural de tempo (ativam as duas orelhas em tempos diferentes) e frequências altas geram diferenças interaural de intensidade, devido à atenuação causada pela cabeça pelo som que atinge as duas orelhas. Esse mecanismo envolve neurônios do núcleo olivar superior medial, que são sensíveis a diferenças interaurais de tempo, e neurônios do núcleo olivar superior lateral, que são sensíveis a diferenças interaurais de intensidade.

As conexões dos núcleos do corpo trapezóide como o núcleo do nervo abducente estão envolvidas com movimentos reflexos oculares resultantes do estímulo sonoro (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

Os axônios nos neurônios olivares tanto ascendem, constituindo o lemnisco lateral, quanto cruzam, fazendo sinapses dos núcleos do lemnisco lateral do lado oposto. O lemnisco lateral é formado por fibras que ascendem da fonte ao mesencéfalo em direção ao colículo inferior. O colículo inferior recebe fibras dos núcleos cocleares posterior e anterior, do núcleo olivar superior e dos núcleos do lemnisco lateral, recebendo conexões bilaterais (Zemlin, 2000).

O colículo inferior participa da percepção da qualidade sonora, incluindo intensidade e frequência, e está envolvido com os reflexos acústicos, enviando fibras optoacústicas para os folículos superiores e fibras tectocerebelares para o cerebelo. Essa região está envolvida com funções motoras auditivamente

guiadas, devido as suas conexões com circuitos neuronais, incluindo o cerebelo (Zemlin, 2000).

As fibras do núcleo do colículo inferior dirigem-se para o corpo genicular medial, localizado no metatálamo, onde realizam sinapses nos três núcleos que compõem o corpo geniculado medial (ventral, dorsal e medial magnocelular). As fibras que partem do corpo genicular medial formam a radiação acústica, percorrem a cápsula interna e ascendem ao lobo temporal para o córtex auditivo ipsilateral (Zemlin, 2000).

O córtex auditivo primário está situado no lobo temporal, oculto no sulco lateral e seu campo auditivo ocupa os giros temporais transverso e uma região variável do plano temporal, situado posteriormente (Samelli e Schochat, 2008). Compreende as áreas 41 e 42 de Brodmann, que recebem fibras nervosas do corpo geniculado medial e sua estimulação elétrica produz sensações acústicas. O córtex auditivo primário apresenta mapas tonotópicos de espectro de frequência, com frequências altas representadas medialmente às frequências baixas. Essa tonotopia apresenta plasticidade, ou seja, quando ocorre uma perda auditiva periférica, as regiões do córtex que originalmente respondiam para determinadas frequências passam a responder também para outras frequências (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

Há uma diferenciação funcional entre os córtex auditivos nos hemisférios esquerdo e direito. No córtex cerebral há uma organização funcional colunar com faixas de isofrequência e uma organização colunar de interação binaural, uma coluna de somação e uma coluna de supressão, criando faixas alternadas transversalmente às colunas de frequência. Na somação, as células binaurais envolvidas no processo de informação ipsilateral de ambos os lados

predominam e na supressão a célula tem uma entrada dominante em detrimento daquela que provém da outra orelha, tendo assim, mapas de localização sonora. Também existem comissuras que transmitem informações de um hemisfério ao outro e regiões binaurais que recebem e enviam informações para ambos os lados. Nesse processo de localização sonora o córtex utiliza diferenças de intensidade e tempo de chegada do som e cada hemisfério possui zonas de localização do som do lado oposto (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

A via ascendente possui comissuras em quase todos os seus níveis, assim, lesões unilaterais em níveis subcorticais permitem ativação de ambos os hemisférios cerebrais por estimulação auditiva, porque na via auditiva ascendente cada lado do córtex cerebral recebe informações das duas orelhas (Sleifer, 2008).

1.1.4. Sistema auditivo central – Sistema eferente

A via auditiva eferente está organizada em uma cadeia neuronal que se dirige do córtex cerebral ou de outras estruturas em níveis superiores à cóclea para o órgão espiral (Burguetti e Carvallo, 2008). Destacam-se três sistemas de neurônios eferentes: trato olivococlear, que envia fibras para a cóclea, neurônios motores dos músculos da orelha média e fibras simpáticas (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

O sistema eferente se origina em diferentes camadas do córtex auditivo e as células receptoras recebem um suprimento nervoso eferente a partir do núcleo olivar superior do tronco encefálico, cujas fibras colinérgicas chegam à cóclea por meio do trato olivococlear (Burguetti e Carvallo, 2008).

Normalmente essas fibras descendem próximas ao sistema aferente, por isso podem sofrer influência do mesmo, estabelecendo um mecanismo de modulação da informação auditiva. Cada área cortical envia uma projeção descendente para uma região do corpo geniculado medial. As fibras descendentes terminam em células que se projetam de volta para o córtex, o que sugere que o tálamo e o córtex cerebral funcionam como uma unidade. Portanto, o corpo geniculado medial não constitui elo na projeção cortical descendente para centros inferiores, sendo que a projeção corticogeniculada é recíproca à projeção geniculocortical, estabelecendo um sistema de retroalimentação (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

Outras fibras descendentes são enviadas do córtex cerebral para núcleos diencefálicos e mesencefálicos, incluindo regiões talâmicas, tegmento do mesencéfalo, colículo inferior, corpo estriado e núcleos pontinos. A projeção corticocolicular parte do córtex primário e termina bilateralmente no colículo inferior, que recebe fibras descendentes dos córtex auditivos e corpos geniculados mediais de ambos os lados. Do colículo inferior partem duas projeções: a projeção colículo olivar, que termina nos núcleos periolivares ipsilaterais e regiões de origem do trato olivococlear cruzado, e a projeção coliculococleonuclear, que termina bilateralmente, via corpo trapezoide, no núcleo coclear posterior. Assim, os núcleos cocleares recebem fibras do trato olivococlear junto a outras fibras centrífugas do núcleo olivar superior e de outros núcleos auditivos mais superiores, incluindo o núcleo do lemnisco lateral e do colículo inferior. Os núcleos cocleares não enviam fibras à cóclea. Ela recebe seu suprimento eferente diretamente do núcleo olivar superior (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003).

O trato olivococlear contém componentes cruzados e não cruzados. Sua inervação é bilateral e fibras contralaterais percorrem um trajeto na superfície posterior junto ao assoalho do quarto ventrículo, unindo-se às fibras ipsilaterais, sendo que uma pequena ramificação se dirige ao núcleo coclear (Zemlin, 2000).

As fibras nervosas que chegam à cóclea apresentam dois tipos diferentes de terminações. Um tipo é representado por grandes terminais sinápticos vesiculados que apresentam um envelope na região basal de células ciliadas externas com suas terminações aferentes. Esse tipo está envolvido no controle do estado de contração das células ciliadas externas e na transmissão sináptica da via aferente. Na região basal das células ciliadas internas há uma proporção maior de fibras nervosas, que fazem sinapses axodendríticas com fibras aferentes e contato com terminais aferentes, mas raramente fazem contato com células ciliadas internas (Bonaldi e cols., 2004; Cingolani e Houssay, 2003). Quanto ao neurotransmissor utilizado na via eferente, não é possível estabelecer apenas um, já que o trato olivococlear não é homogêneo, pois fibras diferentes usam neurotransmissores diferentes.

Sabe-se que as funções da via eferente são: controle da situação mecânica da cóclea, redução da atividade nervosa auditiva eliciada por estímulos sonoros, proteção de danos por ruído intenso, envolvimento dos mecanismos de retroalimentação que servem para a supressão de sinais auditivos indesejáveis, com aumento da detecção de sinais no ruído e agudeza no poder de resolução de frequências na orelha interna (Breuel e cols., 2001; Fronza e cols., 2011).

1.2 Avaliação auditiva

Para que possamos verificar se existe alguma alteração na via auditiva, desde a orelha externa até o sistema nervoso central, é necessário que avaliações sejam realizadas por fonoaudiólogos, juntamente com o otorrinolaringologista, ou, se necessário, demais profissionais da saúde. O fonoaudiólogo é o profissional apto a trabalhar os distúrbios da comunicação humana, estando dentre eles alterações de linguagem oral e escrita, fala, voz, deglutição, motricidade orofacial e audição. O otorrinolaringologista é o médico que trata as doenças de orelha, nariz e garganta. Os dois profissionais, trabalhando em conjunto, são capazes de identificar, tratar e reabilitar pessoas que possuem alterações ao longo da via auditiva. Para que essas alterações sejam encontradas, pode ser necessário a realização de exames, a fim de identificar o local da lesão, seu tipo e intensidade.

Existem diversos exames que podem ser utilizados para o diagnóstico de distúrbios da audição. Os mais comuns utilizados na prática clínica são: audiometria tonal, audiometria vocal e medidas de imitância acústica. Porém, antes de realizar qualquer exame, é necessária a visualização do meato acústico externo, a fim de verificar se existe alguma obstrução que atrapalhe a realização dos exames, como excesso de cerúmen.

A audiometria tonal é realizada através de um aparelho denominado audiômetro. Basicamente, a finalidade do audiômetro é fornecer o limiar auditivo do indivíduo para cada frequência testada e para determinar alterações qualitativas tanto nos tons puros quanto na fala através da discriminação. O

limiar auditivo é estabelecido pela resposta dada pelo indivíduo, com a indicação de presença ou ausência da sensação auditiva.

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

Para a audiometria vocal é utilizado o mesmo equipamento, porém se usa estímulo de fala, não mais tom puro, a fim de verificar a discriminação e reconhecimento da fala. A audiometria vocal é realizada com a utilização de uma lista de palavras foneticamente balanceadas e que fazem parte do vocabulário usual do indivíduo. As palavras devem ser apresentadas através de um microfone em diferentes intensidades, observando-se a porcentagem de inteligibilidade da palavra a cada intensidade. Os testes habitualmente utilizados na avaliação audiológica são o Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) (Russo e cols., 2011).

Para a pesquisa do LRF, o fonoaudiólogo deverá calcular a média dos limiares auditivos de 500 Hz, 1.000 Hz e 2.000 Hz. O teste é iniciado 30 dBNA ou 40 dBNA acima desta média. O profissional apresenta uma palavra dissílaba ou trissílaba e o paciente é orientado a repeti-la. A cada acerto são diminuídos 5 dBNA. Quando houver o primeiro erro, aumenta-se 5 dBNA e apresenta-se quatro palavras por nível de intensidade. O valor do LRF é obtido

quando o paciente acertar 50% das palavras apresentadas. O valor obtido deve ser compatível com a audiometria tonal liminar, podendo ser igual ou até 10 dBNA acima da média dos limiares tonais (Russo e cols., 2011).

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

As medidas de imitância acústica são medidas objetivas da integridade e função do sistema periférico da audição. Permitem determinar a pressão da orelha média, a mobilidade da membrana timpânica, avaliar a tuba auditiva e a continuidade da cadeia ossicular. Também fornecem informações de recrutamento, limiar auditivo e doenças retrococleares através da medida do reflexo do estapédio. O teste inclui timpanometria, medidas de complacência estática, limiar do reflexo do estapédio e suas possíveis adaptações (Jerger, 1970; Bento, 1998; Levy, 2015).

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

for inferior a 0,28 cc ou acima de 2,5 cc, podemos afirmar que existem condições patológicas (Bento, 1998).

A presença do reflexo acústico é determinada por uma modificação da complacência da membrana causada por um som alto. O reflexo acústico deve aparecer 60 dB acima do limiar audiométrico, caso contrário pode ser considerado uma condição de recrutamento do som. É medido em diversas frequências, sendo normalmente utilizadas as frequências de 500, 2.000 e 4.000 Hz (Bento, 1998).

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

Além da audiometria tonal e vocal e das medidas de imitância acústica, ainda existem outros exames que não são tão amplamente utilizados na prática clínica, porém são de extrema importância, como os potenciais evocados auditivos.

O potencial evocado auditivo nada mais é que a atividade bioelétrica eliciada por estimulação auditiva, que acontece devido ao potencial de ação. O potencial de ação consiste em uma sequência de alterações rápidas no potencial da membrana das células nervosas que são deflagradas por um agente elétrico, químico ou físico, os quais modificam o estado normal de repouso da fibra (Souza e cols., 2010). A pesquisa dos potencias evocados auditivos (PEAs) é um método não invasivo de avaliar a integridade do sistema nervoso central e é utilizado frequentemente nas pesquisas no campo da audiologia. Os PEAs consistem no registro da atividade elétrica que acontece no sistema auditivo em resposta a uma estimulação acústica. Sua aplicação

clínica atualmente é mais abrangente, atingindo áreas como neurologia, neurocirurgia e neonatologia (Sleifer, 2008). São exames de grande valia no diagnóstico de alterações auditivas, sobretudo na infância, quando as crianças ainda não conseguem responder aos exames comportamentais, como a audiometria.

Os potenciais evocados recebem classificações diversas em função do que está sendo observado. Podem ser classificados de acordo com a sua fonte geradora, sendo conhecidos como potencial coclear e do nervo coclear, potenciais de tronco encefálico e potenciais subcortical e cortical. A classificação também pode estar relacionada à posição dos eletrodos em relação à fonte geradora do estímulo: potencial de campo próximo e potencial de campo distante. Se a classificação for de acordo com o padrão do estímulo gerador, o potencial será exógeno ou será endógeno. Salienta-se que os potenciais exógenos são aqueles que dependem apenas de um estímulo externo para serem evocados, já os potenciais endógenos dependem de uma demanda interna do sujeito, como, por exemplo, a sua atenção ao realizar o teste. Por fim, os potenciais são divididos de acordo com sua latência em potencial de curta latência, média latência e longa latência (Souza e cols., 2010; Matas e cols., 2015; Sleifer, 2015).

A classificação atualmente mais utilizada está relacionada à latência entre a apresentação do estímulo acústico e o surgimento da resposta, dada em milissegundos. Os potenciais de curta latência aparecem antes de 10 ms, os potencias de média latência entre 10 e 80 ms e potencias de longa latência de 80 a 750 ms (ASHA, 2003; McPherson e cols., 2008; Souza e cols., 2010). A latência da onda indica o tempo de curso da atividade de processamento,

enquanto a amplitude da onda demonstra a extensão da alocação neural envolvida nos processos cognitivos (Romero e cols., 2015). A análise da amplitude das ondas é realizada para a investigação da integridade neurológica (Sleifer, 2008; Sleifer e cols., 2007). Os aumentos das latências ou a diminuição das amplitudes das respostas evidenciam objetivamente problemas clínicos e subclínicos (Matas e Magliaro, 2015).

Dentro dos potenciais de curta latência se encontra a eletrococleografia e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), também descrito com a nomenclatura BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry). A eletrococleografia estuda os potenciais gerados nas células ciliadas do órgão de Corti e no nervo auditivo. Através dela é feita a análise do microfonismo coclear, que é um potencial sensorial gerado pelas células ciliadas externas, cuja amplitude pode atingir 10 microvolts e tem o limiar em torno de 60 a 80 dB. Algumas vezes pode-se observar o potencial de somação, porém ele não é verificado habitualmente em orelhas normais, o que sugere lesões cocleares. O potencial de ação do nervo auditivo é uma onda negativa, com amplitude entre 1 e 80 microvolts, com variação proporcional a intensidade do estímulo acústico. A latência das respostas às fortes intensidades varia de 1,4 a 2,0 ms em indivíduos normais, e nos níveis limiares de 3,4 a 4,0 ms (Bento, 1998).

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico avalia objetivamente a sincronia neural do sistema auditivo do VIII par craniano até o lemnisco lateral e colículo inferior (Schochat, 1999; Sleifer, 2015). Para a realização do exame o paciente deve ficar imóvel, a fim de evitar interferências. Se o paciente for criança é melhor que a mesma esteja dormindo. É feita a limpeza da pele do paciente onde os eletrodos são fixados, sendo o eletrodo terra na testa,

juntamente com o eletrodo positivo, e um eletrodo em cada mastoide (direita e esquerda). Os eletrodos são conectados a um pré-amplificador, que está conectado ao computador. Antes da realização do exame verifica-se a impedância dos eletrodos e coloca-se os fones. Inicia-se o exame com estímulo clique de 100 dB, decrescendo a intensidade até que atinja o limiar. As respostas em cada intensidade são registradas, para posterior análise. Em casos em que o intuito do exame é apenas o diagnóstico topográfico, faz-se o teste apenas em intensidades maiores, para analisar a forma das ondas (Bento, 1998; Souza e cols., 2010).

O PEATE é composto por sete ondas, sendo as ondas I, III e V as mais visíveis e de maiores valores clínicos (Sleifer e cols., 2007). A onda I registra a atividade da porção distal do nervo auditivo ao tronco encefálico, a onda II da porção proximal do nervo auditivo ao tronco encefálico, a onda III capta a resposta do núcleo coclear, a onda IV do complexo olivar superior, a onda V do lemnisco lateral, a VI do colículo inferior e a onda VII do corpo geniculado medial (Ferraro e Durant, 1994; Ruth e Lampert, 1991; Sleifer, 2008; Matas e Magliaro, 2015). O registro das ondas é analisado pela morfologia, latência e amplitude das ondas I, III e V, latências dos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V, relação da amplitude e latência I-V e diferença interaural do intervalo I-V ou da latência absoluta da onda V (Schochat, 1999; Sleifer, 2015). Através dessas análises é possível determinar o nível mínimo de resposta auditiva, caracterizar o tipo de perda auditiva, avaliar a maturação do sistema auditivo central em neonatos, localizar topograficamente a lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico, realizar o monitoramento de cirurgias de fossa posterior e de

pacientes em centro de terapia intensiva (Luccas e cols., 1983; Matas e Toma, 2003).

Os potenciais evocados auditivos de média latência (PEAML) são potenciais pós-sinápticos que ocorrem entre 11 e 80 ms. São oriundos dos dendritos e podem ser evocados por diversos estímulos, como clique, *tone pips* e *toneburst* (Fukushima e cols., 2007). A realização do exame é similar ao PEATE, com a mesma colocação de eletrodos. Sua análise é feita através das ondas positivas (ondas P) e negativas (ondas N) que são representadas por uma sequência de letras alfabéticas como P0, Na, Pa, Pb, Nb (Sleifer, 2015). Atualmente, a onda P0 não é considerada um componente que representa os PEAML porque reflete principalmente a atividade elétrica da musculatura pós-auricular (Hall, 2006). A primeira onda a ser registrada é a Na, seguida da Pa. Ambas apresentam maior amplitude, facilitando a visualização, e são pesquisadas com maior frequência na prática clínica. A onda Na tem latência em torno de 12 a 15 ms e a onda Pa em torno de 25 ms. A onda Pb é muito variável entre diferentes indivíduos e pode não aparecer em indivíduos normais (Hall, 2006; Frizzo e cols., 2007).

A análise das ondas é feita com base na latência, amplitude e morfologia, sendo que a diminuição da intensidade provoca aumento dos valores de latência e diminuição nos valores de amplitude. A amplitude é o indicador para as alterações funcionais, pois os valores de latência apresentam muitas variações (Hall, 2006). A morfologia também é clinicamente importante, pois deve haver a presença do complexo Na-Pa entre 15 e 30 ms com reprodutibilidade das ondas (Simões, 2010). Ainda é realizada a análise do efeito eléctrodo e do efeito ouvido. O efeito eléctrodo consiste na comparação

da amplitude Na-Pa dos hemisférios esquerdo e direito. A diferença entre esses dois valores não deve exceder os 50%, em indivíduos normais. Geralmente, o eléctrodo mais próximo à região lesada apresenta uma amplitude mais comprometida (Zaidan e cols., 2007). O efeito orelha consiste na comparação da diferença de amplitude Na-Pa da orelha direita e da esquerda. Diferenças interaurais superiores a 50% são indicativas de disfunção no lado que apresentou menor amplitude (Hall, 2006).

A amplitude do complexo Na-Pa é de aproximadamente 1,5 a 2 μV e a os valores de latência de cada componente encontram-se, aproximadamente, dentro dos seguintes intervalos: Na (15-25 ms), Pa (25-36 ms), Nb (35-47 ms) e Pb (55-80 ms) (McPherson e Ballachanda, 2000).

Os PEAML são potenciais que captam informações dos núcleos e vias auditivas situadas na região tálamo-cortical e córtex auditivo primário, principalmente no trato tálamo-cortical. A captação desses potenciais reflete às atividades corticais envolvidas nas habilidades auditivas primárias (reconhecimento, discriminação e figura-fundo) e não primárias (atenção seletiva, sequência auditiva e integração áudio-visual). Também é bastante usado para investigar ou confirmar distúrbios do processamento auditivo (Klaus e Mcgee, 1995; Tremblay, 2007).

Os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) são respostas bioelétricas da atividade do tálamo e do córtex que ocorrem após a apresentação de um estímulo auditivo (McPherson, 1996; Reis e Frizzo, 2012). Eles refletem a atividade eletrofisiológica cortical envolvida nas habilidades de atenção, discriminação, memória, integração auditiva e capacidade de decisão (McPherson, 1996). Podem se dividir em endógenos e exógenos. Exógeno é

um potencial relacionado às características do estímulo, ao passo que o endógeno é aquele que ocorre no cérebro em resposta a um evento interno, como a percepção ou cognição, é menos afetado pela intensidade e frequência do estímulo e mais pela atenção do indivíduo (Simões e cols., 2009). Entre os potenciais exógenos encontram-se as ondas P1, N1, P2, enquanto as ondas N2, P3 fazem parte dos potenciais endógenos. A avaliação da onda P3 também pode ser chamada de potencial cognitivo ou potencial relacionado a eventos (Melo e cols., 2016b).

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

Para a realização dos potenciais evocados auditivos de longa latência o paciente deverá ficar imóvel. Ele ouvirá estímulos em que não deve prestar atenção. Assim serão registradas as ondas P1, N1, P2 e N2, que são geradas pelo córtex auditivo, principalmente as estruturas provenientes das vias auditivas tálamo-cortical e córtico-corticais, córtex auditivo primário e áreas corticais associativas (Woods, 1987). Para um adulto, a onda P1 é caracterizada por um pequeno pico positivo com latência a cerca de 50 ms após o estímulo, N1 é um grande pico negativo em torno de 100 ms, e um segundo grande pico positivo é o P2, cerca de 200 ms após a estimulação (Durante e cols., 2014). A presença do complexo P1-N1-P2 indica que o estímulo sonoro foi detectado em córtex auditivo (Hyde, 1997). O N2 é

considerado um componente misto, pois é eliciado tanto por fatores exógenos quanto endógenos (Junqueira e Frizzo, 2002; Barry e cols., 2003), ou seja, estará presente tanto no potencial evocado auditivo de longa latência quanto no potencial cognitivo. Seu fator exógeno contribui para tarefas de discriminação física do estímulo, como as características acústicas do estímulo, já seu fator endógeno está relacionado ao processamento de informações auditivas, revela as atividades de atenção e percepção, possui resposta passiva e automática que precede ao estímulo e uma resposta pré-atencional eliciada pela discriminação do evento raro, como em situações de competição sonora (Melo e cols., 2007).

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

Os estímulos raros podem variar em frequência, intensidade, cliques entre sons de fala, *toneburst* entre cliques e omissão de uma série de estímulos (Ritter e Vaughan, 1969; Ritter e cols., 1972; Picton e Hillyard, 1974).

Em consequência do processo de atenção durante o exame, observa-se uma onda positiva, que ocorre em aproximadamente 300 ms, com amplitude variando entre 10 e 20 microvolts (Sutton, 1965; Polich, 1986). Essa onda é chamada de P3. O P3 é fundamental para captar potenciais gerados no sistema nervoso autônomo central relacionados com a cognição, possibilitando entender os processos cerebrais subjacentes ao processamento e à percepção auditivos (Simões e cols., 2009; Reis e Frizzo, 2012; Cóser e cols., 2010). Ele

investiga o mecanismo eletroquímico e o aspecto temporal da cognição, particularmente nas áreas relacionadas à atenção e à memória recente (Schochat, 2003). Para a geração do potencial cognitivo diversas estruturas estão envolvidas: córtex frontal, córtex auditivo supratemporal e hipocampo (Simões e cols., 2009; Massa e cols., 2011; Reis e Frizzo, 2015).

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

Ainda dentro dos potenciais evocados auditivos, há o *mismatch negativity* (MMN). O MMN, assim como o P3, é um potencial cortical que ocorre em resposta a uma mudança de um estímulo acústico raro, em meio a uma sequência de estímulos frequentes, refletindo a capacidade do cérebro de discriminar o som, devido ao fato de os estímulos estarem armazenados na memória (McPherson e cols., 2008). Porém, diferentemente do P3, o MMN é um potencial endógeno, pois não necessita da atenção do individuo para que seja gerado (Sleifer, 2015; Bruckmann e cols., 2016).

O MMN é caracterizado por uma onda cuja polaridade é negativa (*negativity*), que reflete a discriminação pré-atencional e memória sensorial do

sujeito avaliado (Hall, 2006). Esta onda surge quando o sistema auditivo detecta qualquer mudança nas características, padrão ou regularidade do estímulo acústico (Kathmann e cols., 1999; Uwer e Suchodoletz, 2000; Roggia, 2015; Romero e cols., 2015). Essa manifestação acontece, uma vez que é gerado um “conflito” entre a representação ativa neural desenvolvida pelo estímulo frequente na memória do indivíduo e a entrada sensorial de um estímulo raro. O sistema auditivo estava habituado a ouvir o estímulo padrão, por conseguinte, menos neurônios realizam sinapses em resposta a esse som. No entanto, por ser ouvido menos vezes, o estímulo raro faz com que ocorram mais sinapses, gerando, assim, uma onda de maior amplitude (Schochat, 2004). Obtém-se a onda ao subtrairmos a resposta evocada pelo estímulo raro em relação ao estímulo padrão (Uwer, Suchodoletz, 2000; Schochat, 2004; Romero e cols., 2015).

Logo, podemos referir esse potencial como um processo automático cerebral que detecta a mudança de estímulo auditivo discriminável (Uwer, Suchodoletz, 2000; Hall, 2006; Romero e cols., 2015; Roggia, 2015; Schwade e cols., 2016), indicando uma discordância (*mismatch*) entre o *input* sensorial novo em relação a um estímulo padrão armazenado na memória sensorial auditiva de curto prazo (Brossi e cols., 2007; Soares e cols., 2011; Roggia, 2015; Schwade e cols., 2016).

O MMN é muito utilizado em casos onde se investiga a discriminação auditiva, principalmente em pacientes não colaborativos, ou naqueles que possuem dificuldades em responder aos demais exames (Picton e cols., 2000; Brossi e cols., 2007).

A realização do exame é similar à realização do potencial cognitivo, porém ao contrário do mesmo, o indivíduo não deve prestar atenção ao estímulo. Assim, normalmente é dado um vídeo para o paciente assistir, a fim de desviar a atenção dos estímulos raros e frequentes. Então, através da captação dos eletrodos, é registrada uma deflexão negativa ou um vale que acontece após a resposta de identificação do estímulo diferente, podendo ocorrer, aproximadamente, entre 150 e 250 ms após a apresentação do estímulo, dependendo do estímulo utilizado, sendo este, em geral, um tom puro ou um estímulo de fala (Naatanen e cols., 2007).

1.2.1. Potencias evocados auditivos na prática audiológica

Na prática clínica, a aplicação dos PEAs assumiu um papel essencial. A capacidade de registrar potenciais elétricos em diversos níveis do sistema nervoso tem produzido um grande número de aplicações relevantes em diversas áreas. Os PEAs têm se tornado parte da bateria de testes audiológicos, cujo objetivo é avaliar as manifestações dos diversos complexos eletrofisiológicos associados à ativação do sistema auditivo. Seu registro pode ser realizado por técnicas não invasivas e sem desconforto para o paciente (Figueiredo, Junior, 2003; Sleifer, 2007; Sousa e cols., 2016).

Com o estudo desses potenciais podemos obter uma avaliação objetiva não somente da função, mas também da integridade neurofisiológica das vias auditivas (Souza e cols., 2010; Sharma e cols., 2013). Os PEAS fornecem uma medida adicional significativa sobre o funcionamento do sistema auditivo e o processamento temporal da informação linguística. Além do diagnóstico audiológico, com o resultado destes procedimentos é possível proporcionar um

planejamento de tratamento para um treinamento auditivo-linguístico e melhoria das habilidades auditivas necessárias para a aquisição de leitura e escrita (Frizzo, 2015).

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

O audiologista deve dar mais atenção a cada fase maturacional e de desenvolvimento da criança no momento da realização dos procedimentos audiológicos (Sousa e cols., 2016). Logo, a literatura aponta que os métodos eletroacústicos, juntamente com os métodos eletrofisiológicos e comportamentais (Sleifer, 2015), fornecem um melhor diagnóstico na população infantil, identificando tipo, grau e configuração de uma perda auditiva na criança, sendo essencial para uma correta intervenção (Porto, Azevedo e Gil 2011; Luiz, Azevedo, 2014).

1.3. Síndrome de Down

A síndrome de Down (SD) é a alteração cromossômica mais comum em seres humanos, ocorrendo um caso a cada 700 nascidos na América do Sul (Moreira, Gusmão, 2002). Sua principal causa é a presença de um cromossomo 21 extra ou, mais precisamente, da porção distal q22.3 desse cromossomo, que fornece inteiramente as características fenotípicas da

doença. Em 95% dos casos ocorre a trissomia completa do cromossomo 21, alteração numérica oriunda da não-disjunção dos cromossomos 21 homólogos durante a anáfase I ou II da gametogênese genitora. Menos frequentemente, em apenas 3% dos casos, aparecem as translocações robertsonianas, que consistem na fusão cêntrica dos braços longos de dois cromossomos que podem ser do tipo 21/21 ou 14/21, por exemplo. Ainda, existem os casos de mosaicismo (2%), no qual há um indivíduo com dois tipos de linhagens celulares diferentes: a trissômica e a normal (Otto e cols, 2004).

A idade materna está diretamente relacionada com a geração de filhos com síndrome de Down. Uma mulher com 40 anos tem chance aumentada de ter um filho com a síndrome, de 1 para cada 100 nascidos vivos (Mustacchi, 2000). A explicação mais provável para o efeito da idade materna na maior predisposição a gerar um filho com síndrome de Down é o envelhecimento do gameta feminino, pois a gametogênese fica estacionada por muitos anos, no fim da prófase I (Borges-Osorio, 2002).

Outrossim, casos de SD por translocação são mais comuns em famílias cujas mães são mais jovens. Assim, recomenda-se analisar o cariótipo dos pais para investigar se há presença de translocações equilibradas, pelas quais, apesar de o indivíduo ser fenotipicamente normal, pode transmitir o cromossomo alterado. Se for verificada a translocação em um dos pais, a chance de o casal ter outro filho com síndrome de Down é de 20 a 25% (Mustacchi, 2000).

Quando a SD é por trissomia simples, o mais provável é que a característica não se repita em outros filhos do casal, entretanto, se a mãe tiver entre 45 e 49 anos, o risco de recorrência é de 4,5% e essa porcentagem

aumenta junto com a idade materna. No caso de um casal com um filho apresentando mosaicismo para síndrome de Down, o risco de recorrência é menor, cerca de 1% (Mustacchi, 2000).

A constatação da trissomia não tem valor no prognóstico, nem determina o aspecto físico mais ou menos pronunciado, nem uma maior ou menor eficiência intelectual. Há um consenso da comunidade científica de que não existem graus da SD e que as diferenças de desenvolvimento decorrem das características individuais que são decorrentes de herança genética, estimulação, educação, meio ambiente, problemas clínicos, dentre outros (Silva e cols., 2006).

Com o avanço da medicina e o cuidado com os portadores da síndrome, os mesmos estão vivendo mais, até por volta dos 60 anos (Yang, 2002; Bittles, 2010; Malt e cols., 2013; Wu, 2013), com 25% deles vivendo até mais do que 63 anos (Glasson, 2002). Antigamente, por volta de 1982, devido às dificuldades médicas e a falta de cuidado, indivíduos com SD viviam até os 35 anos (Malt e cols., 2013). Isso acontecia devido às várias comorbidades associadas à síndrome de Down. Algumas delas são associadas com dismorfias específicas, enquanto outras com o processo acelerado de envelhecimento que ocorre em indivíduos com SD (Malt e cols., 2013).

Uma cópia extra do gene da proteína precursora de amieloide, localizada no cromossomo 21, causa o desenvolvimento precoce de Alzheimer, fazendo com que a doença possa se desenvolver em até 50 anos antes (O'Brien e Wong, 2011). Portanto, portadores de SD têm mais chance de desenvolver demência precoce, com prevalência de 10% entre 40 e 49 anos, 40% entre 50 e 59 anos e 56% acima dos 60 anos de vida (Holland, 1998;

Janicki 2000). Além do Alzheimer, portadores da síndrome ainda podem desenvolver outros tipos de alterações neuropatológicas por volta dos 40 anos. As alterações mais pronunciadas são aquelas que ocorrem no lobo frontal e temporal, o que explica as mudanças de orientação espacial, linguagem, fala e interação social (Malt e cols., 2013).

Contudo, um número considerável de idosos com SD não desenvolve demência, o que pode estar ligado ao fato de que as placas amilóides cerebrais podem não estar relacionadas com o comprometimento cognitivo em alguns portadores da síndrome, assim como pode haver a decomposição tardia dessa proteína (Hartley, 2014). Outros fatores também podem afetar no aparecimento de demência e declínio cognitvo, como doenças vasculares, reserva cognitiva ou outras alterações genéticas (Jones e cols., 2013; Mullins e cols., 2013; Rohn, 2014).

Quanto à cognição, indivíduos com síndrome de Down podem ter déficit intelectual, com variações individuais, já que existe uma limitação na transmissão e comunicação em muitos dos sistemas neuronais. Apresentam dificuldade de percepção e distinção auditiva, muitas vezes preferindo, assim, fixar-se em tarefas que não despendem a memória auditiva, já que não conseguem manter a atenção nessa tarefa por muito tempo. Dessa forma, apresentam dificuldade em manter a informação sequencial, o que pode acabar sendo interpretado por outras pessoas como uma falta de interesse (Silva e cols., 2006). Além disso, ainda podem apresentar dificuldades no desenvolvimento linguístico, como atraso no desenvolvimento da linguagem, dificuldades em reconhecer regras gramaticais e sintáticas da língua e também dificuldades na produção da fala com um desemparelhamento entre a

velocidade com que se compreende e o ato de falar propriamente dito. Todas essas dificuldades linguísticas também podem comprometer o desenvolvimento cognitivo (Bissoto, 2005).

A memória desempenha um papel importante no desenvolvimento da inteligência e da aprendizagem do ser humano. Dificilmente a criança com a SD esquece o que aprende bem. Em portadores da síndrome, a memória visual se desenvolve mais rápido que a auditiva devido à maior quantidade de estímulos, gerando uma boa memória sensorial, possibilitando reconhecer e buscar os estímulos. Uma aprendizagem progressiva facilita o desenvolvimento da memória sequencial, tanto auditiva como visual, tátil e cinestésica (Escamilla, 1998).

Apesar de a memória visual estar preservada, indivíduos com a síndrome apresentam dificuldade na memória verbal e possuem problemas visuoespaciais. Não há dificuldade em executar atividades rotineiras, mesmo sendo longas, mas o problema surge quando tem que se construir uma conduta nova, que exija organização programada, uma nova sequência de atos. Isso acontece devido ao fato de que o cerebelo na SD é menor e se mantém hipoplástico ao longo da vida (Flórez e Troncoso, 1997). A função do cerebelo é ajustar os movimentos corporais, integrando as informações proprioceptivas e as sensações sinestésicas para realizar os movimentos voluntários. Influi sobre o modo como devem desenvolver os grupos musculares distintos, contribui para manter o equilíbrio e ajuda a relacionar os padrões de movimentos. O cerebelo também influi na memória de trabalho, atenção, organização temporal, além do controle de atos impulsivos, podendo,

assim, haver alterações nesses campos em portadores da síndrome de Down (Highstein e Thactch, 2002).

A cardiopatia congênita é a maior causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com SD nos primeiros dois anos de vida (Stoll e cols., 1998), ocorrendo em 40 a 50% dos casos (Malt e cols., 2013). Metade dos indivíduos tem defeitos cardíacos nos septos atrioventriculares e ventricular, o que raramente ocorre como uma cardiopatia isolada (2,8%) (Ferenez, 1989). Muitos deles também desenvolvem doença na válvula mitral (Malt e cols., 2013). Devido ao alto risco de morbidade e mortalidade, doenças cardíacas devem ser diagnosticadas precocemente, realizando, quando necessário, tratamentos cirúrgicos efetivos.

A prevalência de obesidade na SD também é alta, em torno de 31 a 47%. É comum encontrar doenças metabólicas de lipídios, como elevado colesterol LDL e triglicerídeos e baixo HDL. Porém a prevalência de aterosclerose é menor do que na população geral (Vis e cols., 2009).

As doenças autoimunes são mais frequentes nessa população do que na população em geral (Cossarizza e cols., 1990; Ribeiro e cols., 2003; Goldacre, 2004; Lobe e cols., 2016). A baixa imunidade gera frequentes infecções, principalmente de orelha média, infecções respiratórias e no trato gastrointestinal. Pneumonia e o vírus influenza também contribuem para a alta mortalidade na SD, aparecendo proporcionalmente com o aumento da idade (Malt e cols., 2013). Devido às alterações autoimunes, também é muito recorrente o aparecimento de alterações periodontais, como gengivite e periodontite (Smith, 2001; Cavalcante e cols., 2009).

A glândula tireóide também pode ser afetada, sendo mais frequente o aparecimento de hipotireoidismo e dosagem sérica elevada de hormônio estimulante da tireóide. O hipotireoidismo congênito pode ser até 28 vezes mais frequente em crianças com SD do que em crianças que não possuem a síndrome (Zúñiga e Raggio, 2015). Além disso, auto-anticorpos dirigidos contra a tireóide são encontrados entre 13% e 34% dos pacientes (Nisihara e cols., 2006). Alguns estudos também demonstram alterações na distribuição do zinco em organismos de indivíduos portadores da síndrome de Down, o que pode gerar distúrbios bioquímicos, metabólicos e/ou hormonais, manifestados pela deficiência desse mineral (Marques e Marreiro, 2006; Lima e cols., 2010).

A prevalência de doença celíaca é elevada em indivíduos com SD, sendo relatada uma variação de 3,2 a 10,3% (Bonamico e cols., 2001; Book e cols., 2001; Nisihara e cols., 2005; Luft e Melo, 2006). Assim como a prevalência de diabetes, que pode ser até quatro vezes mais comum em portadores da síndrome do que na população em geral (Malt e cols., 2013). Alterações dermatológicas também são mais prevalentes, como dermatite atópica, vitiligo, infecções fúngicas de pele e unhas e eczema seborreico (Esbensen, 2010).

Com relação à visão, estudos mostram que astigmatismo, estrabismo, ceratocone e catarata são comuns. O astigmatismo e estrabismo aparecem geralmente na infância. O ceratocone se desenvolve na adolescência e a catarata por volta dos 20 ou 30 anos (Puri e Singh, 2007; Lorena, 2012). Por isso, é importante que ao longo da vida portadores da síndrome façam avaliações periódicas com o oftalmologista, a fim de encontrar qualquer alteração ocular para posterior tratamento.

Portadores da síndrome de Down possuem vulnerabilidade para desenvolver osteoporose, devido à diminuição do tônus e força muscular, limitada atividade física e condições autoimunes (Malt e cols., 2013).

Complicações gastrointestinais estão presentes em 70% dos casos, como disfagia, diarreia, obstipação, cálculos biliares, acalasia e alterações no fígado (Moore, 2008).

Com relação ao câncer, crianças têm maior risco de desenvolver leucemia, enquanto homens têm maior risco de desenvolver câncer de testículo. Porém, indivíduos com SD têm risco reduzido de apresentar tumor sólido (Malt e cols., 2013).

Também há maior frequência de epilepsia. Um estudo feito na Dinamarca encontrou prevalência de 17% em portadores da síndrome de Down (Johannsen e cols., 1996), já estudos no Japão e na China encontraram prevalência de 1,4 a 1,6%, o que se assemelha a prevalência na população em geral (Thiel e Fowkes, 2004). Outro estudo demonstrou grande diversidade na prevalência de epilepsia na SD, podendo variar de 1% a 13% (Arya e cols., 2011). Sabe-se que a idade é um fator importante no aparecimento da epilepsia em portadores da síndrome. McVicker e cols. (1994) avaliaram 191 indivíduos com a síndrome e observaram uma incidência de epilepsia em 9,4% dos indivíduos com menos de 50 anos e de 46% naqueles com mais de 50 anos. Estudos anatomopatológicos e de neuroimagem demonstram que anormalidades estruturais no tecido cerebral, como distúrbios de migração neuronal, alteração da laminação cortical, exacerbação de circuitos excitatórios, carência de circuitos inibitórios, menor densidade neuronal no hipocampo, persistência do padrão fetal de arborização neuronal, degeneração

precoce de neurônios piramidais e extrapiramidais, carência no desenvolvimento de sinapses corticais e subcorticais, anormalidades nos canais iônicos de cálcio, além de alterações na concentração de anidrase carbônica estão envolvidas no processo de geração de crises nestes indivíduos (Arya e cols., 2011). Em mais de 60% destes indivíduos é possível estabelecer a etiologia da epilepsia, destacando-se lesões cerebrais isquêmicas relacionadas com cardiopatias congênitas e complicações perinatais (Stafstrom e cols., 1991).

Sociabilidade e aptidões sociais, tais como cooperação interpessoal e adequação a convenções sociais são relativamente fortes em portadores da SD, apesar de apresentarem dificuldades no desenvolvimento da linguagem (Angélico, 2011; Malt e cols., 2013). Neste sentido, várias fontes expressam que os indivíduos com síndrome de Down são dóceis, alegres, bem humorados e cooperativos, o que facilitaria o seu ajustamento ao lar (Glat e Kadlec, 1984; Kaplan e cols., 1997), além de sociáveis, amistosos e simpáticos (Dykens e cols., 2000). Também parecem ter uma habilidade especial em imitar gestos e mímica (Malt e cols., 2013). Porém, embora a maioria dos indivíduos apresentem essas características, ainda existem aqueles agressivos, agitados, de difícil manejo, irritadiços, desatentos, teimosos e desobedientes (Cuskelly e Dadds, 1992; Dykens e cols., 2002; Pereira-Silva e Dessen, 2002). Um fator importante para facilitar a interação social desses indivíduos é a própria socialização. Vygotsky (1988) afirma que ao relacionar-se com outras pessoas, o ser humano acaba relacionando-se consigo mesmo. Dessa forma, enfatiza a ideia de que o homem como ser social está em constante mudança pelo meio ao qual está inserido. Dessa maneira, a criança com necessidades

educacionais especiais irá se relacionar consigo mesma de acordo com o ambiente em que ela estiver inserida. Se esse ambiente for acolhedor e produtivo, ela tenderá a se sentir acolhida e produtiva, em contrapartida, se esse ambiente for discriminatório e improdutivo, ela tenderá a se sentir discriminada e incapaz (Anhão e cols., 2010).

Por volta dos 20 ou 30 anos, é encontrado aumento da incidência de ansiedade e depressão em indivíduos com síndrome de Down, com sintomas de reclusão, mutismo, alterações psicomotoras, alterações de humor, passividade, perda do apetite e distúrbios do sono. Alucinações associadas com sérios problemas depressivos não são incomuns. Transtornos obsessivo-compulsivos com atraso nos movimentos, tiques e respostas de congelamento ocorrem com relativa frequência, principalmente em mulheres. Transtornos bipolares e esquizofrenia, por outro lado, parecem ser raros em indivíduos com síndrome de Down (Malt e cols., 2013).

1.4. Alterações fonoaudiológicas e otorrinolaringológicas na síndrome de Down

Sabe-se que portadores da síndrome de Down apresentam alterações craniofaciais, como hipoplasia da face média, micrognatia, dorso nasal plano, orelhas displásicas, malformação da tuba auditiva e orelha interna, macroglossia, palato estreito e faringe estreita. Essas malformaçõe associadas à hipotonia característica da síndrome causam problemas otorrinolaringológicos e fonoaudiológicos (Zuñiga e Raggio, 2015). Uma pesquisa realizada com crianças chilenas de 6 meses a 15 anos com SD,

verificou que 79,8% delas apresentaram algum tipo de alteração otorrinolaringológica. Também verificou que as alterações otorrinolaringológicas aumentam conforme a idade, o que demonstra a importância do acompanhamento médico e fonoaudiológico ao longo dos anos (Paul e cols., 2015).

A rinossinusite é um problema muito comum, causada por hipoplasia das adenoides, alergias e infecções. Um estudo realizado em Portugal verificou que 80,2% das crianças avaliadas apresentou mais de 4 episódios de adenoidites e rinossinusite em um ano (Moura e cols., 2004).

Portadores da síndrome de Down também apresentam risco aumentado de desenvolver apneia obstrutiva do sono (43,4%) (Moura e cols., 2004), graças às alterações de cabeça e pescoço, como pequena longitude anteroposterior da nasofaringe e orofaringe, hiperplasia de adenoide e amigdalas; diminuição de tônus e força muscular; alterações no sistema respiratório; sobrepeso e refluxo laringofaríngeo. (Diez e cols., 2002; Call e cols., 2003; Ng e cols., 2006; O'Dricoll e cols., 2010; Zúñiga e Raggio, 2015).

A prevalência de laringomalacia é bastante alta: por volta de 43%. Também é frequente a traqueomalacia e estenose traqueal, assim como presença de refluxo gastroesofágico (Zúñiga e Raggio, 2015).

Com relação ao sistema estomatognático, dentes, língua, periodonto, maxila, mandíbula, oclusão e articulação temporomandibular podem estar alterados. O indivíduo pode apresentar língua fissurada e macroglossia. A macroglossia, que se caracteriza por um crescimento excessivo da musculatura e tem origem congênita, pode determinar no deslocamento dos dentes e má oclusão. Com isso, os mecanismos compensatórios conduzem à

protusão e consequente abertura bucal, levando o paciente à condição de respirador oral. Portadores da síndrome também podem apresentar micrognatia, caracterizada por diminuição da maxila. Esse fator é um dos responsáveis pelo desenvolvimento da respiração oral, principalmente quando associado a alterações de estruturas nasais e nasofaríngeas (Carvalho e cols., 2010).

A amamentação em portadores da SD também merece atenção especial, pois, devido à hipotonia muscular, a criança sente dificuldade em sugar, podendo gerar dificuldades para se alimentar e prejudicar o desenvolvimento da face e das funções do sistema estomatognático.

A incidência de agenesia dentária também é observada. A cronologia de erupção dos dentes pode ser atrasada. Microdontia e hipoplasia de esmalte, assim como hipodontia e oligodontia, são as anomalias dentárias mais encontradas. As anomalias estruturais incluem a taurodontia, os dentes conoides, fusões e germinações, sendo os caninos mais afetados em forma e tamanho. Pode-se observar, ainda, nos pacientes com síndrome de Down, palato em ogiva, tonsilas e adenoides hipertrofiadas, úvula bífida, fenda labial e palatina, má oclusão, principalmente classe III de Angle, mordida cruzada posterior, pseudoprognatismo, mordida aberta anterior e bruxismo. Todas essas alterações, associadas à disfunção motora oral e redução do tônus muscular, podem levar a alterações de fala, mastigação e deglutição (Carvalho e cols., 2010).

Ainda existe uma alta taxa de alterações articulatórias: alterações no controle muscular da língua, na coordenação de lábios e língua e na sequência

motora, levando a disartria, dispraxia, disfagia e transtornos de articulação (Zúñiga e Raggio, 2015).

A hipotonia muscular da laringe também pode causar alterações vocais, principalmente devido a fadiga muscular, o que causa voz rouca, monótona, tensa, gutural e estridente (Zúñiga e Raggio, 2015).

Com relação à audição, sabe-se que transtornos auditivos são mais frequentes em portadores da síndrome de Down. Um estudo realizado na Noruega encontrou prevalência de alterações auditivas em 35% das crianças com 8 anos de idade (Austeng e cols., 2013). Na Polônia 69% das crianças de 2 meses a 17 anos apresentam limiares superiores a 30 dB (Krecicki e cols., 2005). Outros estudos demonstram variações de alterações auditivas de 63 a 90% em portadores da SD (Balkany e cols., 1979; Iino e cols., 1999; Shott e cols., 2001).

Alguns estudos encontraram maior prevalência de alterações de origem condutiva. A perda auditiva do tipo condutiva na síndrome pode estar associada à hipoacusia de transmissão por otite serosa, malformação da cadeia ossicular, alta incidência de otite média com efusão, alterações anatômicas da tuba auditiva ou retenção de cerúmen secundário a meato acústico estenóico (Morales-Ângulo e cols., 2006; Zúñiga e Raggio, 2015). A estenose do meato acústico externo acontece em 40 a 50% dos casos, causando, assim, os tampões de cerúmen (McPherson e cols., 2007; Zúñiga e Raggio, 2015).

Moura e cols. (2004) avaliaram 106 crianças portuguesas, através de audiometria tonal e potencial evocado auditivo de tronco encefálico, e verificaram que 74,5% das crianças apresentavam presença de otite média

crônica com efusão, 21,6% apresentaram estenose do canal auditivo externo, 41,5% com presença de cerúmen e 53,7% com rinorreia.

Outro estudo encontrou 80% de prevalência de otite média com efusão (Shott e cols., 2001), enquanto outro verificou que 93% das crianças apresentaram pelo menos um episódio de otite no primeiro ano de vida e 68% no quinto ano de vida (Barr e cols., 2011). Já um estudo realizado na China, com crianças e adolescentes de até 18 anos, verificou que 12% das crianças apresentavam histórico prévio de otite média, 26% delas acompanhavam com o otorrinolaringologista por várias razões, como otite, presença de cerúmen e apneia. Nesse mesmo estudo, após aplicação do PEATE, foi encontrada perda auditiva condutiva em 72,2% das crianças, sendo 46,1% de grau leve, 15,4% moderada e 38,5% perda auditiva condutiva profunda (Lau e cols., 2015).

Sabe-se que a perda auditiva do tipo condutiva é a mais prevalente em portadores da síndrome, porém também podem ser encontradas perdas auditivas sensorioneurais. O mesmo estudo realizado na China, citado anteriormente, verificou que 27,8% das crianças apresentaram perda auditiva sensorioneural, sendo 20% com perda auditiva de grau leve, 40% com perda moderada e 40% com profunda (Lau e cols., 2015). Entretanto outros pesquisadores verificaram que apenas 2,6% das crianças avaliadas foram diagnosticas com perda auditiva bilateral severa (Paul e cols., 2015). Park e cols. (2012) verificaram que, já ao nascer, as crianças apresentaram uma prevalência de perda sensorioneural de 4%. Sabe-se que com o aumento da idade a prevalência também aumenta, podendo chegar a 20% em adolescentes e adultos jovens (Park e cols., 2012). Entretanto outras pesquisas mais antigas afirmam que a frequência de perda auditiva sensorioneural

congênita pode variar de 10 a 50% (Balkany e cols., 1979; Wallace, 1988; Katz, 1989).

Na síndrome de Down a perda sensorioneural pode ser resultado de diversos fatores, como diminuição do órgão de Corti, células gangliares espirais reduzidas no osso temporal e anormalidades na orelha interna, como displasia de Mondini (Venail e cols., 2004).

Sabe-se que tanto a perda auditiva condutiva, quanto a perda sensorioneural, aparecem de forma precoce em portadores da síndrome, podendo ocorrer presbiacusia por volta dos 20 ou 30 anos, ou seja, 30 ou 40 anos mais cedo do que na população em geral (Malt e cols., 2013; Zúñiga e Raggio, 2015).

Ao longo dos anos, a via auditiva periférica foi muito pesquisada, porém pouco se sabe ainda sobre a via auditiva central em portadores da síndrome de Down. Com relação à pesquisa do potencial evocado auditivo de longa latência e do potencial cognitivo, existem apenas alguns estudos atuais. Uma pesquisa brasileira, realizada com 17 indivíduos com síndrome de Down, verificou que portadores da síndrome apresentaram um aumento significativo nas latências das ondas N1, P2, N2 e P3, assim como encontrou diminuição da amplitude de N2-P3. Houve ausência das ondas N2 e P3 em 5,9% dos portadores da síndrome (César e cols., 2010).

Sabe-se que as ondas N2 e P3 representam fenômenos fisiológicos associados a eventos mentais relacionados com a memória e aprendizagem, fatores, esses, que podem estar prejudicados em portadores da síndrome (César e cols., 2010).

Outro estudo realizado com o potencial cognitivo comparou um grupo de indivíduos com SD, com média de idade de 32 anos, com outros dois grupos: um de jovens sem alterações genéticas e outro de idosos sem alterações genéticas. Portadores da síndrome apresentaram latências aumentadas na onda N1, porém com latências diminuídas da onda P2. Comparando as ondas N2 e P3, houve atraso com relação ao grupo de jovens, porém não houve se comparado ao grupo de idosos (Vieregge e cols., 1992).

Uma terceira pesquisa realizada com 17 brasileiros portadores da síndrome de Down verificou que 33% dos indivíduos apresentaram aumento da latência em pelo menos uma das orelhas. Ao contrário da maioria dos estudos, este encontrou aumento de latência em menos da metade de população em estudo, porém verificou que, comparando com o grupo controle, o número de resultados alterados em portadores da SD foi muito maior (Kazan e cols., 2016).

Outro estudo feito na Austria com 10 indivíduos com SD, de 11 a 20 anos, encontrou aumento da latência de N1, P2, N2 e P3, sem que houvesse diferença significativa com relação à amplitude, se comparado ao grupo controle. Esse mesmo estudo realizou a mesma avaliação duas vezes. Ao final pode-se perceber que na segunda realização do exame houve diminuição da amplitude no grupo controle, mas o mesmo não aconteceu no grupo de portadores da síndrome de Down. Esse achado mostra que o cérebro dos portadores da síndrome não consegue manter a memória do estímulo, não havendo a adaptação que ocorre automaticamente na população em geral (Seidl e cols., 1997).

Todas essas avaliações possibilitam verificar alterações em toda a via auditiva nos portadores da síndrome de Down, desde perdas auditivas periféricas até alterações no sistema auditivo central. A existência de qualquer alteração nessa via, mesmo de grau leve ou moderado, associadas às outras alterações presentes na SD, faz com que os efeitos da alteração auditiva se intensifiquem ainda mais, comprometendo a aquisição de linguagem, o desenvolvimento intelectual e a interação social. Corrigir ou minimizar os problemas de audição em crianças com alterações de cognição é dar-lhes a melhor oportunidade de atingir o seu potencial pleno. Por isso, fazem-se necessárias avaliações e intervenção precoce, para que o indivíduo possa ter um desenvolvimento adequado com a melhor qualidade de vida. Além disso, é vital o olhar atento dos profissionais da saúde, para que possam auxiliar da melhor forma possível, pensando não só na doença, mas sim no indivíduo por trás dela.

Embasados nesses aspectos relatados na literatura, justifica-se que mais estudos nacionais podem ser executados em crianças e adolescentes portadores da síndrome de Down, com o propósito de aperfeiçoar diagnósticos e tratamentos, possibilitando melhor desenvolvimento da linguagem oral e escrita, melhora da audição, saúde e qualidade de vida.

Referências bibliográficas

1. Alvarenga KF, Lamônica DC, Costa Filho OA, Banhara MR, Oliveira DT, Campo MA. Estudo eletrofisiológico do sistema auditivo periférico e central em indivíduos afásicos. Arq Neuro-Psiquiatr. 2005;63(1):104-9.
2. Angélico AP, Prette AD. Avaliação do Repertório de Habilidades Sociais de Adolescentes com Síndrome de Down. Psicol Reflex Crit. 2011;24(2):207-17.
3. Anhão PPG, Pfeifer LI, Santos JL. Interação social de crianças com síndrome de Down na educação infantil. Rev Bras Ed Esp. 2010;16(1):31-46.
4. Aquino AMCM, Araújo MS. Vias auditivas: periférica e central. In: Aquino AMCM. Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica. São Paulo: Lovise; 2002. p. 17-31.
5. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. Epileptic Disord. 2011;13(1):1-7.
6. ASHA. American Speech-Language Hearing Association. Guidelines for Competencies in Auditory Evoked Potential Measurement and Clinical Applications; 2003 [Acesso em 04/05/16] Disponível em: http://www.asha.org/policy/KS2003-00020/
7. Austeng ME, Akre H, Falkenberg ES, Olverland B, Abdelnoor M, Kvaerner KL. Hearing level in children with Down syndrome at the age of eight. Res Dev Disabil. 2013;34:2251-6.
8. Balkany TJ, Downs MP, Jafek BW, Krajicek MJ. Hearing loss in Down's syndrome. Clin Pediatr. 1979;18:116-8.
9. Barr E, Dungwor th J, Hunter K, et al. The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow. Scott Med J. 2011;56:98-103.
10. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II: event-related potentials. Clin Neurophysiol. 2003;114(2):184-98.
11. Bento RF, Miniti A, Marone SAM. Tratado de otologia. 1st. ed. São Paulo: EDUSP/Fundação Otorrinolaringologia/FAPESP, 1998.

12. Bissoto ML. O desenvolvimento cognitivo e o processo de aprendizagem do portador de Síndrome de Down: revendo concepções e perspectivas educacionais. Cien Cogn. 2005;4(2):80-8.
13. Bittles AH, Glasson EJ. Increased longevity and the comorbidities associated with intellectual and developmental disability. In: Bax M, Gillberg C editor(s). Comorbidities in Developmental Disorders. London: Mac Keith Publishers, 2010. p. 125-41.
14. Boéchat EM. Sistema Auditivo Nervoso Central | Plasticidade e Desenvolvimento. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, eds. Tratado de Audiologia. São Paulo, Brasil: Santos, 2015, p. 3-8.
15. Bonaldi LV, De Angelis MA, Ribeiro EC, Smith RL. Bases Anatômicas da Audição e do Equilíbrio. 1st ed. São Paulo: Santos, 2004.
16. Bonaldi LV. Sistema Auditivo Periférico. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S., orgs. Tratado de Audiologia. São Paulo, Brasil: Santos, 2012. p. 03-16.
17. Bonaldi LV. Estrutura e Função do Sistema Auditivo Periférico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, eds. Tratado de Audiologia. São Paulo, Brasil: Santos, 2015, p. 3-8.
18. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. J Ped Gastroenterol Nutr. 2001;33:139-43.
19. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a U.S. study. Am J Med Genet. 2001;98:70-4.
20. Borges-Osorio MR, Robinson WM. Genética humana. 2sd ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 68-115.
21. Breuel MLF, Sanchez TG, Bento RF. Vias Auditivas Eferentese seu Papel no Sistema Auditivo. Arq Fund Olorrinolaringol.2001;5(2):62-7.
22. Brossi AB, Borba KC, Garcia CFD, Reis ACMB, Isaac ML. Verificação das respostas do mismatch negativity (MMN) em sujeitos adultos normais. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73(6):793-802.

23. Bruckmann M, Santos Filha VAV, Biaggio EPV, Garcia MV. Aplicabilidade do mismatch negativity em crianças e adolescentes: uma revisão descritiva. Rev. CEFAC. 2016;18(4):952-9.
24. Burguetti FAR, Carvallo RMM. Sistema auditivo eferente: efeito no processamento auditivo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(5):737-45.
25. Call E, Kelly J, Mitchel RB. Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(6):642-5.
26. Carvalho ACA, Campos PSF, Crusoé-Rebello I. Síndrome de Down: aspectos relacionados ao sistema estomatognático. R Ci Med Biol. 2010;9(Suppl 1):49-52.
27. Cavalcante LB, Pires JR, Scarel-Caminaga RM. Doença periodontal em indivíduos com Síndrome de Down: enfoque genético. RGO. 2009;57(4):449-53.
28. César CPHAR, Caovilla HH, Munhoz MS, Ganança MM. Late auditory event-related evoked potential (P300) in Down's syndrome patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2010;76(2):206-12.
29. Cingolani HE, Houssay AB. Fisiologia Humana de Houssay. 7th ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
30. Cóser MJS, Cóser PL, Pedroso FS, Rigon R, Cioqueta E. Latência do potencial evocado auditivo P300 em idosos. Braz J Otorhinolaryngol. 2010;76(3):287-93.
31. Cossarizza A, Monti A, Montagnani G, Ortolani C, Zannotti M, Franceschi C. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T lymphocytes subsets, and cells with natural killer markers. Am J Med Gen. 1990;7(1):213-8.
32. Costanzo LS. Fisiologia. 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, p. 86-90.
33. Cuskelly M, Dadds M. Behavioural problems in children with Down's syndrome and their siblings. J Child Psychol Psychiatry. 1992;33(4):749-61.
34. Diez MJ, Villa Asensi JR, Alvarez-Sala JL. Characteristics of obstructive sleep apnea syndrome in patients with Down's syndrome. Arch Bronconeumol. 2002;38(2):77-80.

35. Durante AS, Wieselberg MB, Carvalho S, Costa N, Pucci B, Gudayol N, Almeida K. Potencial Evocado Auditivo Cortical: avaliação da detecção de fala em adultos usuários de prótese auditiva. CoDAS. 2014;26(5):367-73.
36. Dykens EM, Hodapp RM, Finucane BM. Genetics and mental retardation syndromes: A new look at behavior and interventions. Baltimore: Paul H. Brookes, 2000.
37. Dykens EM, Shah B, Sagun J, Beck T, King BY. Maladaptive behavior and psychiatric disorders in persons with Down's syndrome. J Intellectl Disab Res. 2002;46(6):484-92.
38. Esbensen AJ. Health conditions associated with ageing and end of life of adults with Down syndrome. Int Rev Res Ment Retard. 2010;39(C):107-26.
39. Ferraro JA, Durrant JD. Auditory evoked potentials: overview and basic principals. In: Katz J. Handbook of clinical audiology. 4th edition. Maryland, USA: Williams & Wilkins, 1994. p. 317-38.
40. Figueiredo MS, Júnior NPC. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). In: Figueiredo MS. Emissões otoacústicas e BERA. São José dos Campos, São Paulo: Pulso Editorial, 2003. p. 85-97.
41. Flórez BJ, Troncoso VM. Síndrome de Down y educacíon. 3rd ed. Barcelona: Masson – Salvat Medicina y Santander, 1997.
42. Frizzo ACF, Funayama CAR, Isaac ML, Colafêmina JF. Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência: estudo em crianças saudáveis. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2007;73(3):398-403.
43. Frizzo ACF. Auditory evoked potential: a proposal for further evaluation in children with learning disabilities. Front Psychol. 2015;778:1-6.
44. Fronza AB, Barreto DCM, Tochetto TM, Cruz IBM, Silveira AF. Associação entre funções da via auditiva eferente e genotoxicidade em adultos jovens. Braz J Otorhinolaryngol. 2011;77(1):107-14.
45. Fukushima EM, Castro Jr. NP. Do estudo dos Potenciais de Média Latência eliciados por logon em sujeitos do sexo feminino com audição normal. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2007;73(3):308-14.

46. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. Clin Genet. 2002;62(5):390-3.
47. Glat R, Kadlec VPS. A criança e suas deficiências: Métodos e técnicas de atuação psicopedagógica. Rio de Janeiro: Agir, 1984.
48. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. Arch Dis Child. 2004;89:1014-7.
49. Griz S, Lins OG, Menezes PL. Neurofisiologia da audição. In: Menezes PL, Neto SC, Motta MA. Biofísica da Audição. São Paulo: Lovise, 2005, p. 105-124.
50. Hall J. New Handbook of Auditory Evoked Responses. Boston: Allyn e Bacon, 2006.
51. Halliday D, Resnik R. Fundamentos da Física Volume 2: Gravitação, Ondas e Termodinâmica. Rio de Janeiro: LTC, 2009
52. Hartley SL, Handen B, Devenny DA, Hardison R, Mihaila I, Price JC, et al. Cognitive functioning in relation to brain amyloid-β in healthy adults with Down syndrome. Brain 2014;137(9):2556-63.
53. Highstein S, Thatch T. The Cerebellum: recent developments in cerebellar resarch. New York: Academy of Sciences, 2002.
54. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. Br J Psychiatry. 1998;172:493-8.
55. Hyde M. The N1 response and its applications. Audiol Neurootol. 1997;2:281-307.
56. Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;49:143-49.
57. Janicki MP, Dalton A. Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. Ment Retard. 2000;38(3):276-88.
58. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. Arch Otolaryngol. 1970;92(4):311-24.

59. Johannsen P, Christensen JE, Goldstein H, Nielsen VK, Mai J. Epilepsy in Down syndrome–prevalence in three age groups. Seizure. 1996;5:121-5.
60. Jones EL, Mok K, Hanney M, Harold D, Sims R, Williams J, et al. Evidence that PICALM affects age at onset of Alzheimer's dementia in Down syndrome. Neurobiol Aging. 2013;34(10):2441.e1-5.
61. Junqueira CAO, Frizzo ACF. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência In: Aquino AMCM, organizador. Processamento auditivo: eletrofisio-logia & psicoacústica. São Paulo: Lovise, 2002. p. 63-85.
62. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Retardo mental. In Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Compêndio de Psiquiatria: Ciências do comportamento e Psiquiatria Clínica. 7th ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p. 955-69.
63. Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U. Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. Clin Neurophysiol. 1999;110(2):317-23.
64. Katz J. Tratado de audiologia clínica. 3rd ed. São Paulo: Manole, 1989.
65. Kazan HM, Samelli AG, Neves-Lobo IF, Magliaro FCL, Limongi SCO, Matas CG. Caracterização eletrofisiológica da audição em indivíduos com Síndrome de Down. CoDAS. 2016;28(6):717-23.
66. Kraus N, Mcgee TJ. The middle latency response generating system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1995;44(suppl.):93-101.
67. Krecicki T, Zalesska-Krecicka M, Kubiak K, Gawron W. Brain auditory evoked potentials in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69:615-20.
68. Lau WL, Ko CH, Cheng WW. Prevalence and Parental Awareness of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. Chin Med J. 2015;128(8):1091-5.
69. Levy CCAC. Manual de Audiologia Pediátrica. São Paulo: Manole Ltda, 2015.
70. Lima AS, Cardoso BR, Cozzolino SF. Nutritional status of zinc in children with Down syndrome. Biol Trace Elem Res. 2010;133(1):20-8.
71. Lobe MC, Silva GC, Silva SP. Ocorrência de doenças autoimunes em pacientes com síndrome de Down atendidos no ambulatório de síndrome

de Down da FURB – Blumenau – avaliação de 2001 a 2014. Arq Catarin Med. 2016;45(1):13-22.

72. Lorena SHT. Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas. Rev Bras Oftalmol. 2012;71(3):188-90.
73. Luccas FJC, Manzano GM, Ragazzo PC. Potencial evocado auditivo - Tronco cerebral - Estudo normativo. Arq Bras Neurocirurg. 1983;2:149-62.
74. Luft VC, Melo ED. Síndrome de Down: Supervisão, Aspectos e Manejo Nutricional. Revista Nutrição em Pauta. 2006;14(78):19-23.
75. Luiz CBL, Azevedo MF. Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável em crianças e adolescentes com perda auditiva neurossensorial de grau severo e profundo e descendente. Audiol Commun Res. 2014;19(3):286-92.
76. Malt E, Dahl R, Haugsand T, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(3):290-4.
77. Marques RC, Marreiro DN. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. Rev Nutr. 2006;19(4):501-10.
78. Massa CGP, Rabelo CM, Matas CG, Schochat E, Samelli AG. P300 with verbal and nonverbal stimuli in normal hearing adults. Braz J Otorhinolaryngol. 2011;77(6):686-90.
79. Matas CG, Toma MMT. Audiometria de tronco encefálico (ABR): o uso do mascaramento na avaliação de indivíduos portadores de perda auditiva unilateral. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69(3):356-62.
80. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, eds. Tratado de Audiologia. São Paulo, Brasil: Santos; 2015. p. 118-12.
81. 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.
82. McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group, 1996. p 147.
83. McPherson DL, Ballanchanda B. Middle and long latency audiotry evoked potentials. In: Roser, Velente, Hosford-Dunn, Audiology Diagnosis. New

York: Thieme Medical Publishers Inc, 2000. p. 471-501.

84. McPherson B, Lai SP, Leung KK, Ng IH. Hearing loss in Chinese school children with Down síndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71:1905-15.
85. McPherson DL, Ballachanda BB, Kaf W. Middle and long latency evoked potentials. In: Roeser RJ, Valente M, Dunn HH. Audiology: diagnosis. New York: Thieme; 2008. p. 443-477.
86. McVicker RW, Shanks OEP, McClelland RJ. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome. Br J Psychiatry. 1994;164:528-32.
87. Melo IHP, Vieira AC, Advíncula KP, Griz S, Cunha DA, Silva HJ. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo de caso de afasia de expressão. Rev CEFAC. 2007;9(3):417-22.
88. Melo A, Sleifer P, Rechia IC, Biaggio EPV. Potencial evocado auditivo cortical em neonatos a termo e pré-termo: gênero e indicadores de risco para deficiência auditiva. Audiol Commun Res. 2016a;21:1-7.
89. Melo A, Biaggio EPV, Rechia IC, Sleifer P. Potenciais evocados auditivos corticais em neonatos nascidos a termo e pré termo. CoDAS. 2016b;28(5):491-6.
90. Menezes PL, Hyppolito MA. Biofísica da Audição e Bases para Audiologia. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART. Tratado de Audiologia. São Paulo: Santos; 2015. p. 30-41.
91. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. Pediatr Surg Int. 2008;24:873-83.
92. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Azuara N, Quintela JR. Manifestaciones otorrinolaringológicas en el síndrome de Down. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006;57:262-5.
93. Moreira LMA, Gusmao FAF. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. Rev Bras Psiquiatr. 2002;24(2):94-9.
94. Moura CP, Silveira H, Andrade D, Palha M, Clemente MP. Trissomia 21 – Perspectiva Otorrinolaringológica. Arquivos de Medicina. 2004.

95. Mullins D, Daly E, Simmons A, Beacher F, Foy CML, Lovestone S, et al. Dementia in Down's syndrome: an MRI comparison with Alzheimer's disease in the general population. J Neurodev Disord. 2013;5(1):19-32.
96. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências. São Paulo: CID Editora, 2000.
97. Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. Clin Neurophysiol. 2007;118(12):2544-90.
98. Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KI, Chow PY, Cheung JM, Leung Sy. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Singapore Med J. 2006;47(9):774-9.
99. Nisihara RM, Kotze LMS, Utiyama SRR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down. J Pediatr. 2005;81(5):373-6.
100. Nisihara RM, Utiyama SRR, Fiedler PT, Oliveira NP, Kotze LMS, Messias-Reason I. Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil. J Bras Patol Med. 2006;42(5):339-43.
101. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. Annu Rev Neurosci. 2011;34:185–204.
102. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, Hope AS, Walker AM, Nixon GM. The heart rate response to spontaneous arousal from sleep is reduced in children with Down syndrome referred for evaluation of sleep-disordered breathing. Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298(6):1986-90.
103. Otto PG, Otto PR, Frota-Pessoa O. Genética Humana e Clínica. 2sd Edition. São Paulo: Roca; 2004.
104. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, et al. Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;146:135-40.
105. Pereira JR, Reis AM, Magalhães Z. Neuroanatomia Funcional - Anatomia das áreas activáveis nos usuais paradigmas em ressonância magnética funcional. ACTA Médica Portuguesa. 2003;16:107-16.

106. Pereira-Silva NL, Dessen MA. Síndrome de Down: Etiologia, caracterização e impacto na família. Interação em Psicologia. 2002;6(2):167-76.

107. Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. Eletroenceph Clin Neurophysiol. 1974;36:191-9.

108. Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A. Mismatch Negativity: different water in the same river. Audiol Neurootol. 2000;5(3-4):111-39.

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

110. Porto MAA, Azevedo MF, Gil D. Auditory evoked potentials inpremature and full-term infants. Braz J Otorhinolaryngol. 2011;77(5):622–7.

111. Puri BK, Singh I. Prevalence of cataract in adult Down's syndrome patients aged 28 to 83 years. Clin Pract Epidemol Ment Health. 2007;3:26.

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

113. Ribeiro LMA, Jacob CMA, Pastorino AC, et al. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down. J Pediatr. 2003;79(2):141-8.

114. Ritter W, Vaughan Jr. LD - Average evoked responses in vigilance and discrimination a reassessment. Science. 1969;164:326-8.

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

116. Roggia SM. Mismatch Negativity. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART. Tratado de Audiologia. São Paulo, Brasil: Santos, 2015. p. 151-9.

117. Rohn TT, McCarty KL, Love JE, Head E. Is apolipoprotein E4 an important risk factor for dementia in persons with Down syndrome?. J Parkinsons Dis Alzheimers Dis. 2014;8(1):7.

118. Romero ACL, Regacone SF, Lima DDB, Menezes PL, Frizzo ACF. Potenciais relacionados a eventos em pesquisa clínica: diretrizes para eliciar, gravar, e quantificar o MMN, P300 e N400. Audiol Commun Res. 2015;20(2):VII-VIII.

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

120. Ruth RA, Lampert PA. Auditory evoked potentials. Otolaryngol Clin North Am. 1991;24(2):349-70.

121. Samelli A, Schochat E. Study of the right ear advantage on gap detection tests. Braz J Otorhinolaryngol. 2008;74(2):235-40.

122. Schochat E. Avaliação Eletrofisiológica da Audição. Em: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SCO, organizadoras. Tratado de Fonoaudiologia. 1st ed. São Paulo: Editora Roca; 1999. p. 657-68.

123. Schochat E. Respostas de longa latência. In: Carvalho RMM. Fonoaudiologia: informação para a formação: procedimentos em audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

124. Schochat E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: Ferreira LP, Befylopes DM, Limongi SCO. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo: Roca, 2004. p. 656-68.

125. Schwade LF, Didoné DD, Sleifer P. Auditory Evoked Potential Mismatch Negativityin Normal-Hearing Adults. Int Arch Otorhinolaryngol. 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1586734.

126. Seidl R, Hauser E, Bernert G, Marx M, Freilinger M, Lubec G. Auditory evoked potentials in young patients with Down syndrome. Event-related potentials (P3) and histaminergic system. Cogn Brain Res. 1997;5:301–9.

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

128. Shott S, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in Down syndrome. Int J Paediatr Otorhinolaryngol. 2001;61:199-205.

129. Silva MFMC, Kleinhans ACS. Processos cognitivos e plasticidade cerebral na Síndrome de Down. Rev Bras Educ Espec. 2006;12(1):123-38.

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

131. Simões DTB. Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência numa Amostra de Portugueses com Epilepsia. Porto. Dissertação [Mestrado em Psiquiatria e Saúde Mental] - Faculdade de medicina da Universidade do Porto; 2010.

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

133. Sleifer, P. Estudo da maturação das vias auditivas por meio dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em crianças nascidas pré-termo. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Ciências Médicas: Pediatria] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

134. Sleifer P, Jornada ALM, Berticelli AZ, Grotto K, Brandão L, Rocha VO. Auditory evoked potential of late latency and cognitive (p3) in aphasic individuals. Int Arch Otorhinolaryngol. 2014;(Suppl.18):21.

135. Sleifer P. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. In: Cardoso MC. Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento. Rio de Janeiro, Brasil: Revinter, 2015; p. 171-194.

136. Soares AJC, Sanches SGG, Neves-Lobo IF, Carvallo RMM, Matas CG, Cárnio MS. Potenciais evocados auditivos de longa latência e processamento auditivo central em crianças com alterações de leitura e escrita: Dados preliminares. Arq Int Otorrinolaringol. 2011;15(4):486-91.

137. Sousa AC, Didoné DD, Sleifer P. Longitudinal comparison of auditory steady-state evoked potentials in preterm and term infants: the maturation process. Int Arch Otorhinolaryngol. 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1584888.

138. Souza LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. Conceitos básicos e fundamentos eletrofisiológicos. In: Eletrofisiologia da audição e

emissões otoacústicas: Princípios e aplicações clínicas. 2sd ed. Ribeirão Preto: Editora Novo Conceito, 2010, p. 7-8.

139. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. Am Fam Physician. 2001;64:1031-8.

140. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE. Seizure in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome. Dev Med Child Neurol. 1991;33:191-2000.

141. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238942 consecutive births. Ann Genet. 1998;41:44-51.

142. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. - Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. Science. 1965;150:1187-8.

143. Tavares PF. Perda auditiva no idoso - Suas interferências na vida psicossocial. Itajaí. Monografia [Especialização em Fonoaudiologia Clínica] – CEFAC; 2001.

144. Thiel RJ, Fowkes SW. Down syndrome and epilepsy: a nutritional connection? Med Hypotheses. 2004;62:35-44.

145. Tremblay KL. Training-related changes in the brain: evidence from human auditory-evoked potentials. Semin Hear. 2007;28:120-32.

146. Uwer R, Suchodoletz W. Stability of mismatch negativity in children. Clin Neurophysiol. 2000;111(1):45-52.

147. Venail F, Gardiner Q, Mondain M. ENT and speech disorders in children with Down's síndrome: an overview of pathophysiology, clinical features, treatments and current management. Clin Pediatr (Phila). 2004;43:783-91.

148. Vieregge P, Verleger R, Schulze-Rava H, Kömpf D. Late cognitive event-related potentials in adult down's syndrome. Biol Psychiatry. 1992;32(12):1118–34.

149. Vis JC, Duffels MG, Winter MM et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. J Intellect Disabil Res. 2009;53:419-25.

150. Vygotsky LS, Luria AR, Leontiev AN. Linguagem, desenvolvimento e aprendizagem. 1st ed. São Paulo: Ícone/Editora da USP, 1988.

151. Wallace IF. Otitis media, auditory sensitivity and language outcome at one year of age. Speech Hear Dis. 1988;53:245-51.

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

153. Wu J, Morris JK. The population prevalence of Down's syndrome in England and Wales in 2011. Eur J Hum Genet. 2013;21(9):1016-9.

154. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet. 2002;359(9311):1019-25.

155. Zaidan E, Garcia AP, Baran J, Borges ALC. Potencial evocado auditivo de média latência: ocorrência e efeito da velocidade de apresentação do estímulo em crianças de sete anos de idade. Actas ORL. 2007;1:84-8.

156. Zemlin. Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia. 4th. Porto Alegre: Artmed, 2000, p. 517-22.

157. Zuben P. Música e tecnologia: o som e seus novos instrumentos. Brasil-Irmãos Vitale, 2004.

158. Zúñiga J, Raggio M. Síndrome de Down en otorrinolaringología. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2015;75:49-54.

2 Objetivos

Face à oportunidade de investigar o sistema auditivo central de portadores da síndrome de Down, os objetivos gerais deste projeto foram:

a) Descrever e analisar as respostas obtidas por meio da avaliação do potencial evocado auditivo de longa latência e do potencial cognitivo;

b) Verificar se existe associação entre as respostas auditivas, sexo, idade e diferença entre orelhas.

3 Artigo científico

Central Auditory Evaluation in Children and Adolescents with Down Syndrome

Letícia Gregory,[1] Rafael F. M. Rosa,[1,2,3] Paulo R. G. Zen,[1,2,3] Pricila Sleifer.[4]

[1] Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

[2] Graduate Program in Biosciences, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

[3] Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

[4] Audiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil.

Running Title: Gregory et al. (2017), Down syndrome and central auditory evaluation.

Correspondence:

Prof. Pricila Sleifer

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

Rua Ramiro Barcelos, 2600, Térreo, Bairro Santa Cecília

CEP: 90035-003 Porto Alegre, RS - Brazil

Phone: 55-51-33085066

E-mail: pricilasleifer@uol.com.br

Key words: Down Syndrome; Trisomy 21; Hearing; Central Auditory Evaluation; Event-Related Potentials; Evoked Potentials; Electrophysiology.

ABSTRACT

Down Syndrome, or trisomy 21, is the most common genetic alteration in humans. The syndrome presents several features, including hearing loss and changes in the central nervous system, which may affect language development in children and lead to school difficulties. The present study aimed to investigate changes in the central auditory system by long-latency auditory evoked potentials and cognitive potential. An assessment of 23 children and adolescents with Down Syndrome was performed, and a control group composed of 43 children and adolescents without genetic and/or neurological changes was used for comparison. All children underwent evaluation of the peripheral audiological system (pure tone and vocal audiometry, and acoustic immitance measures), long-latency auditory evoked potentials and cognitive potential. An increase in the latency of the waves was verified in patients with Down syndrome, without significant changes in amplitude, suggesting that people who carry this disorder present difficulty in discrimination and auditory memory. Thus, should be important to stimulate and monitor these children in order to enable adequate development and improve their life quality. We also emphasize the importance of the application of auditory evoked potentials in clinical practice, in order to especially contribute to the early diagnosis of hearing alterations and the development of more research in this area.

INTRODUCTION

Down Syndrome (DS), or trisomy 21, is the most common chromosomal abnormality in humans, with prevalence of 1 case in every 700 births in South America [Moreira and Gusmão, 2002]. It is clinically characterized by a broad spectrum of abnormalities [Kanamoriet al., 2000; Malt et al., 2013; Soares et al., 2016], that include hearing changes. These are known to be quite frequent, being present in 63 and 90% of cases. The occurrence of conductive hearing loss caused by chronic otitis media is often verified in individuals with DS, due to frequent infections associated to low immunity. Hearing loss of conductive origin can also occur due to anatomical changes, such as ossicular chain malformation and auditory meatus stenosis [Harada and Sando, 1981; Harigai, 1994; Lino et al., 1999; Shott et al., 2001].

Auditory behavior and adequate oral language development are a reflex of the integrity of central and peripheral auditory structures, which play a central role in the detection, transmission and interpretation of the information [Farias et al., 2004]. Central auditory system changes are diagnosed through electrophysiological hearing assessment, characterized by long-latency auditory evoked potentials, accurately measuring auditory information processing (attention, memory and auditory discrimination) as a function of time [Bruno et al., 2016]. Objective and non-invasive, these tests complement the routine procedures in the diagnosis of auditory changes [Junqueira and Colafêmina, 2002; Melo et al., 2016a; Melo et al., 2016b].

The long-latency auditory evoked potentials assessment also allows measurement or observation of the peripheral and central auditory pathway functioning, which may have paramount importance in the complementary

evaluation, targeting adequate diagnosis closure and/or understanding of auditory status, especially when the public held has cooperation difficulties in answering satisfactorily behavioral tests [Melo et al., 2016a].

The measurement of the long-latency auditory evoked potentials in patients with DS can provide important data about brain processing of hearing and necessary associations for a proper language development. Thus, the intervention of the health professional can be decisive so that, if necessary, the child is forwarded for speech therapies in order to have an adequate oral and written language development.

Previous studies have verified auditory changes, especially in the middle ear, in individuals with DS. However, it is noteworthy that there are few studies in the literature evaluating the central hearing. The lack of studies in this area points to the need for research targeting electrophysiological findings description, in particular long-latency auditory evoked potentials and cognitive potential in this population. Moreover, the study of parameters related to latency, amplitude and signal morphology in electrophysiological evaluations enables early intervention and minimizes the negative effects of any central hearing disorder.

Therefore, aiming to provide analysis subsidies on auditory evoked potentials responses, the objective of the present study was to describe and analyze the responses obtained through central hearing evaluation in children and adolescents with DS, investigating for associations between audiological findings, sex, age and difference between ear with the goal of fomenting a complete future investigation of auditory changes in this population.

MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional, prospective, comparative, and contemporary study with a convenience sample. The seeked outcome was the clinical observation and analysis of electrophysiological responses obtained in long-latency auditory evoked potentials in children and adolescents with DS. This research was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital.

The research group (RG) was composed by 23 children and teenagers, from 6 to 17 years old, with DS, evaluated in the Clinical Genetic Service of Santa Casa Hospital in Porto Alegre, RS, Brazil. Only individuals with DS confirmed through GTG-Banding karyotype were considered. We excluded those with associated syndromes, presence of any clinical and/or cognitive impairment that prevents the execution of the tests or trouble in carrying out the examination, confirmed by data obtained in medical records and report of the responsible doctor; we also excluded those who presented behavior changes which prevented the placing of the electrodes.

The control group (CG) consisted of 43 children and teenagers from 6 to 17 years who had normal hearing thresholds confirmed by audiological field evaluation (vocal and pure tone audiometry, acoustic immitance measure) and presented no genetic changes, matched by sex and age.

Prior to the beginning of the evaluations, the children and/or their guardians responded to an anamnesis, in order to obtain personal data of participants related to auditory history, school, medical supervision, use of ototoxic medication, neuropsychomotor development, hearing complaints and general health. Subsequently, inspection of the external acoustic meatus was performed, as well as vocal and pure tone audiometry, acoustic immitance

measurement and ectrophysiological assessment of long-latency auditory evoked potentials and cognitive potential.

Pure tone and vocal audiometries were performed with a Harp audiometer by *Inventis*, with TDH-39 headset and B-71 bone vibrator. Acoustic immitance measures were carried out with equipment AT 235 by *Interacoustics*, containing a headset model TDH-39 and a contralateral probe connected to the main equipment. PEALL and P3 were performed with equipment Masbe ATC Plus by *Contronic*®, using Eartone 3A Insert Earphones.

The auditory thresholds obtained by air conduction were carried out in frequencies ranging from 250 Hz to 8000 Hz; for bone conduction audiometry, frequencies ranged from 500 Hz to 4000 Hz. The children and adolescents were positioned inside the cabine, with headphones for air-conduction or with a bone vibrator for bone-conduction measurements. The patients were advised to pay attention and press the button whenever they heard the emitted sounds. A descending technique was used, with dBNA 10 steps, followed by ascending confirmation with 5 dBNA steps.

On acoustic immitance testing, tympanometric curves and ipsilateral and contralateral acoustic reflexes in the frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000Hz were measured, with intensity from 70 dB to a maximum of 110 dB, in both ears. The results were categorized as normal or altered, according to literature standards for acoustic immitance measures [Jerger, 1970] and pure tone audiometry [Lee, 2011].

To obtain the data from long-latency auditory evoked potentials and P3, the procedures always started with the application of gauze soaked in alcohol 70% to clean the patients skin. The electrodes were attached to the skin

through electrolyte paste and adhesive tape folder (micropore) in specific positions: Fz, M1, M2 and ground electrode. Insert earphones were placed on the ears to transmit the sound stimulus. The electrode impedance values were checked: ideal values are situated below 5 Ω in each derivation, and difference among the three electrodes must not exceed 2 Ω.

In long-latency auditory evoked potentials, sound stimuli were introduced at 80dBNA, with a rate of 0.9 stimuli per second, at a frequency of 1000 Hz. Each ear was tested individually while the patients watched a cartoon video, in a tablet.

For P3, rare and frequent stimuli were presented. The child or adolescent was oriented to pay attention to a rare stimulus, which appeared randomly within a series of frequent stimuli, counting the number of times it was heard. *Toneburst* was used, with binaural presentation of stimuli, a plateau of 20 ms and rise-fall of 5 ms. The frequent stimuli were presented on frequency of 1000 Hz and the rare stimuli on 3000Hz, both with intensity of 80 dB, being presented randomly by computer, at a speed of 0.8 stimuli per second. Alternated polarity was used and the pace of the stimuli presentation followed regular intervals of one per second. A filter from 0.5 to 20 Hz and a window of 900 ms were used, with minimum amplitude of 4 microvolts.

In the end, three speech therapists with knowledge about long-latency auditory evoked potentials and P3 assessed the results. So, descriptive analyses of the test results were undertaken, obtaining average values, median and standard deviation per group and per ear. The *Shapiro-Wilk* test was applied in order to check the data normality. Categorical variables were presented through absolute and relative distributions.

The comparison of the average values between groups was performed through the *t-Student* test for independent groups, in the case of symmetric variables, and through *Mann Whitney* test, in asymmetric variables. The results were computed through the program SPSS version 20.0 and a significance level of 5% was adopted as statistical decision criteria ($p \leq 0.05$).

RESULTS

The number of evaluated individuals was 23 in the research group and 43 in the control group, aging from 6 and 17 years. Both groups revealed a predominance of female individuals (56.5% and 51.2%, respectively). The average age did not differ between both groups (12.39 ± 3.36 versus 10.72 ± 2.4).

In Table I, the results of latencies and amplitudes for the two groups are described. Children and adolescents with DS showed increased latency values of P1, L1 and P2 in both ears, when compared with the control group ($p<0.001$). The amplitude analysis did not show representative difference between the groups for the ranges of P1N1 and N1P2 in both ears.

In Table II, data of cognitive potential evaluation is displayed. The research of wave P3 could be carried out in only 6 children of the RG. The other children and adolescents were not able to maintain attention to tell the rare stimulus, often not being capable of noticing the difference between the stimuli. In those whose exam was performed and a P3 wave was showed, superior values of latency statistically different ($p<0.001$) from the CG were observed. In the analysis of the amplitude, the differences were not representative between both groups ($p=0.759$).

Concerning amplitude and latency variations in relation to sex, no statistically significant difference between both groups were found (Tables III and IV). The comparison between ears showed no significant differences as well.

DISCUSSION

In the long-latency auditory evoked potential evaluation, the waves P1, N1 and P2 can be observed. International literature [McPherson, 1996] proposes a standardization of the wave values in children from 8 to 11 years old: from 83 to 135 ms for N1; from 137 to 194 ms for P2; and from 200 to 280 for N2. In this study, the control group showed average values of 53 ms for P1, 83 ms for N1 and 126 ms for P2, which corroborates with data found in the literature concerning children populations [Regaçone et al., 2014; Sleifer, 2015]. As found in the presented data, increased latency in individuals with DS was observed in studies conducted with different equipment [Vieregge et al., 1992; Seidl et al., 1997; César et al., 2010; Kazan et al., 2016]. A study found decreased amplitude on the research group [Vieregge et al., 1992], while another found no significant differences [Seidl et al., 1997], as pointed out in the present study.

As in the long-latency auditory evoked potential, the assessment of the cognitive potential showed increased latency, without difference of amplitude between the groups. Some studies [St Clair and Blackwood, 1992; Vieregge et al., 1992; Seidl et al., 1997; Caesar, 2010] showed similar results, reporting that the increased latency is age-related. It is known that aging appears early in patients with DS, about 20 years earlier than in normal patients. This early

cognitive decline is observed through latency increase and amplitude decrease of P3 in adults. In young individuals, this change in P3 probably reflects an inherent brain dysfunction [St Clair and Blackwood, 1992]. Latency and amplitude changes in children and adolescents can also be occasioned by lack in cortical habituation, by reduced amount of nerve fibers for stimulus conduction, or even by senile or pre-senile dementia [César et al., 2010]. The increased latency can also be related to sensory and cognitive deficiencies in information processing, with delays in categorization of the hearing information, reduction of inhibitory control, reduction of the sensitivity and specificity of the response and difficulty in temporal integration, being the difference in the organizing and responding abilities of the brain attributed to the DS [Lincoln et al., 1985; Seidl, 1997].

Some authors point out that the amplitude of the response relates directly to the amount of neural structure involved in the reply, being proportional to the magnitude of the synaptic activation [Sleifer, 2015; Melo et al., 2016a]. A relation between the gaining of age and the responses is also verified in humans, in latency and amplitude [Choudhury et al., 2010; Melo et al., 2016b].

The nervous system of children with DS presents structural and functional abnormalities. Previous studies showed a diffuse lesion, with peculiar electric operation, in the development of carriers of the syndrome, which leads to alterations in the development of skills concerning analysis, synthesis and speech. Difficulties to select and direct a stimulus were observed, caused by fatigue of the neural connections [Luria, 1964].

In DS, organization on the nervous system and functional processes of neuron communication are affected, which may influence the development of

brain circuits, disturbing installation and consolidation of the nerve network connections necessary to establish mechanisms, for example, of attention, memory, capacities of correlation and analysis, and abstract thought [Flórez and Troncoso, 1997]. It is known that this group presents limitations on transmission of information between neural systems, as shortcomings of dendritic branches and reduction of neurons responsible for associative behaviour and communication between brain areas. All these changes affect the auditory attention. The difficulty of perception and auditory distinction can lead the children not to hear or understand, preferring a manipulative action according to their interests. Auditory sequential memory problems block and hinder the permanence of attention during the required time, pointing out the difficulty of the patients to maintain sequential information. The organic fatigue and the cerebral communicating synaptic problems prevent the arrival of information, interpreted as lack or loss of attention [Troncoso and Cerro, 1999].

In addition, it is known that patients with DS have a deficit and inability of neuronal response to repetitive stimulation in infancy. This reflects a deficiency in short-term memory, learning and recognition at the neurological level [Schafer and Peeke, 1982; Diaz and Zurron, 1995; Seidl, 1997; Soares, 2013], which is evident when we notice an increase in the latency of waves on the electrophysiological evaluation. Another fact that may justify an increase in the latency of wave P3 is that the generation and modulation of the P3 are influenced by multiple neurotransmitters, especially those involved with dopamine, norepinephrine, GABA, serotonin and cholinergic system. It is known that these systems, along with the histamine, are affected in DS [Pineda et al.,

1991; Stazione et al., 1994; Hansenne et al., 1995; Epstein, 1995; Yoo et al., 2001].

This research found no significant differences in the comparison of amplitude of the waves between both groups, corroborating with data found in the literature [Seidl, 1997; Caesar, 2010]. The same was found in the comparison between ears, where there was no significant differences, confirming previous studies with DS [Kazan et al., 2016].

Few studies investigating the central auditory pathway in DS were found in the literature. Thus, it is believed that the present research could promote subsidies so that the investigation of the long-latency auditory evoked potential and the cognitive potential should be implemented in clinical practice, allowing a diagnosis and early intervention so that children can be stimulated earliest, providing adequate language development and better school performance. For that, the study highlights the importance of joint action between different health professionals, including the audiologist, in order to enable a better quality of life for individuals with DS.

REFERENCES

Bruno RS, Oppitz SJ, Garcia MV, Biaggio EPV. 2016. Potencial evocado auditivo de longa latência: diferenças na forma de contagem do estímulo raro. Rev CEFAC 18:14-26.

Castro Jr. NP, Figueiredo MS, Neto OMS, Périco RAN. 2013. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: Lopes Filho O. Novo tratado de fonoaudiologia, Third Edition, São Paulo: Manole, pp 129-143.

César CPHAR, Caovilla HH, Munhoz MS, Ganança MM. 2010. Late auditory

event-related evoked potential (P300) in Down's syndrome patients. Braz J Otorhinolaryngol 76:206-212.

Choudhury N, Benasich AA. 2010. Maturation of auditory evoked potentials from 6 to 48 months: Prediction to 3 and 4 year language and cognitive abilities. Clin. Neurophysiol 122:320-338.

Crippa BL, Aita ADC, Ferreira MIDC. 2011. Padronização das respostas eletrofisiológicas para o P300 em adultos normouvintes. Distúrb Comun 23:325-333.

Diaz F, Zurron M. 1995. Auditory evoked potentials in Down's syndrome. Eletroenceph Clin Neurophysiol 96:526-537.

Epstein CJ. 1995. Down syndrome (Trisomy 21). In: Scriver SR, Beaudet, AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of Inherited Disease, New York: McGraw-Hill, pp 749-794.

Farias LS, Toniolo IF, Cóser PL. 2004. P300: avaliação eletrofisiológica da audição em crianças sem e com repetência escolar. Rev Bras Otorrinolaringol 70:194-199.

Flórez BJ, Troncoso VM. 1997. Síndrome de Down y educación, Third Edition, Barcelona: Masson – Salvat Medicina y Santander.

Hansenne M, Pitchot W, Moreno AG, Papart P, Timsit-Berthier M, Ansseau M. 1995. Catecholaminergic function and P300 amplitude in major depressive disorder (P300 and catecholamines). Eletroenceph Clin Neurophysiol 96:194-196.

Harada T, Sando I. 1981. Temporal bone histopathologic findings in Down´s syndrome. Arch Otolarygol 107:96-103.

Harigai S. 1994. Longitudinal studies in hearing-impaired children with Down´s

syndrome. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaih 97:2208-2218.

Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y. 1999. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 49:143-149.

Jerger J. 1970. Clinical experience with impedance audiometry. Arch Otolaryngol 92:311-324.

Junqueira CAO, Colafêmina JF. 2002. Investigação da estabilidade inter e intra-examinador na identificação do P300 auditivo: análise de erros. Rev Bras Otorrinolaringol 68:468-478.

Kanamori G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L. 2000. Otolaryngologic manifestations of Down syndrome. Otolaryngol Clin North Am 33:1285-1292.

Kazan HM, Samelli AG, Neves-Lobo IF, Magliaro FCL, Limongi SCO, Matas CG. 2016. Caracterização eletrofisiológica da audição em indivíduos com Síndrome de Down. CoDAS 28:717-723.

Lincoln AJ, Courchesne E, Kilman BA, Galambos R. 1985. Neuropsychological correlates of information-processing by children with Down syndrome. Am J Ment Defic 89:403-414.

Lopes AC. 2011. Audiometria tonal liminar. In: Bevilacqua MC. Tratado de Audiologia. First Editio, São Paulo: Editora Santos, pp 63-80.

Luria AR, Tskvetkova LS. 1964. The programing of constructive activety in local brain injuries. Londres: Basic.

Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YEG, Skold RO, Thorsen ATB, Davidsen EMM. 2013. Health and disease in adults with Down syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen 133:290-294.

Massa CGP, Rabelo CM, Matas CG, Schochat E, Samelli AG. 2011. P300 com estímulo verbal e não verbal em adultos normo-ouvintes. Braz J Otorhinolaryngol 77:686-690.

McPherson DL. 1996. Long Latency auditory evoked potentials. In: Late Potentials of The auditory system. Singular Publishing Group, pp 7-21.

Melo A, Biaggio EPV, Rechia IC, Sleifer P. 2016a. Potenciais evocados auditivos corticais em neonatos nascidos a termo e pré termo. CoDAS 28:491-496.

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

Moreira LMA, Gusmao FAF. 2002. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. Rev Bras Psiquiatr 24:94-99.

Otto PG, Otto PR, Frota-Pessoa O. 2004. Genética Humana e Clínica. Second Edition, São Paulo: Roca.

Pineda JA, Swick D, Foote SL. 1991. Noradrenergic and cholinergic influences on the genesis of P3-like potentials. Eletroenceph Clin Neurophysiol 42:165-172.

Regaçone SF, Gução ACB, Giacheti CM, Romero ACL, Frizzo ACF. 2014. Potenciais evocados auditivos de longa latência em escolares com transtornos específicos de aprendizagem. Audiol Commun Res 19:13-18.

Schafer EWP, Peeke HVS. 1982. Down syndrome individuals fail to habituate cortical evoked potentials. Am J Ment Defic 87:332-337.

Seidl R, Hauser E, Bernert G, Marx M, Freilinger M, Lubec G. 1997. Auditory evoked potentials in young patients with Down syndrome. Event-related

potentials (P3) and histaminergic system. Cogn Brain Res 5:301–309.

Shott S, Joseph A, Heithaus D. 2001. Hearing loss in children with Down´s syndrome. Int J Ped Otorhinolaryngol 61:199-205.

Sleifer P. 2015. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. In: Cardoso MC. Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento, Rio de Janeiro: Revinter, pp 171-194.

Soares JC. 2013. Reflectância de orelha média na síndrome de Down. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências da Reabilitação] – Universidade de São Paulo.

Soares PPN, Calheiros DS, Neto JLC. 2016. Saúde mental materna e o desenvolvimento motor de crianças e adolescentes com síndrome de Down. Revista da Sobama 17:31-36.

St Clair DF, Blackwood D. 1985. Premature senility in Down's syndrome. Lancet 326:34.

Stazione P, Fattaposta F, Giunti P, D'Alessio C, Tagliati M, Affricano C, Amabile G. 1994. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. Eletroenceph Clin Neurophysiol 80:446-453.

Troncoso VM, Cerro MM. 1999. Síndrome de Down: lectura y escritura. Barcelona: Masson.

Vieregge P, Verleger R, Schulze-Rava H, Kömpf D. 1992. Late cognitive event-related potentials in adult down's syndrome. Biol Psychiatry 32:1118–1134.

Yoo BC, Cairns N, Fountoulakis M, Lubec G. 2001. Synaptosomal Proteins, Beta-Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein (Beta-SNAP), Gamma-SNAP and Synaptotagmin I in Brain of Patients with Down

Syndrome and Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 12:219–225.

Table I. Values of P1-N2 amplitude and latency in children and adolescents with and without Down Syndrome.

Latency and amplitude	Groups						p-value
	Research Group (n=23)			Control Group (n=43)			
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
Latency P1 RE	124.1	24.4	103.4	53.4	5.7	51	<0.001£
Latency P1 LE	105.2	34.7	103	53	5	51	<0.001£
Latency N1 RE	161.7	43.4	156.8	85	12.6	79	<0.001£
Latency N1 LE	157.3	50.6	147.9	81.1	12.4	79	<0.001£
Amplitude P1N1 RE	14.1	6.6	13.6	15.5	3.1	16	0.185£
Amplitude P1N1 LE	13.2	6	14.1	15.5	3	16	0.090£
Amplitude N1P2 RE	14.0	8.2	15.3	15.7	2.5	15	0.887£
Amplitude N1P2 LE	14.8	5.9	16.8	16	2.6	15	0.232£
Latency P2 RE	283.5	46.9	271.4	124.3	25.8	137	<0.001£
Latency P2 LE	261.7	64.7	263.5	127.1	19.9	137	<0.001£

£: *Mann Whitney* test
RE= right ear; LE= left ear

Table II. Values of P3 latency and amplitude in children and adolescents with and without Down Syndrome.

Latency and amplitude	Groups						p-value
	Research Group (n=6)			Control Group (n=43)			
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
P3 Latency	507.3	27.3	517.8	301.2	11.2	302	<0.001£
P3 Amplitude	17.8	1	17.6	16.9	3.4	18	0.759£

£: *Mann Whitney* test

Table III. Values of P1, N1, P2 latency and amplitude according to the groups, comparing sexes.

Latency and amplitude	Groups			
	Research Group (n=23)		Control Group (n=43)	
	Mean	SD	Mean	SD
Latency P1 RE				
Female	116.6	25.4	53.1	5.5
Male	109.5	23.8	53.8	6.1
p-value	0.503§		0.676£	
Latency P1 LE				
Female	102	42	53.2	5.1
Male	109.3	23.4	52.9	5.1
p-value	0.629§		0.845£	
Latency N1 RE				
Female	164.6	39.3	80.5	11.4
Male	144.9	50.2	81.8	14.1
p-value	0.728§		0.788£	
Latency N1 LE				
Female	154.3	51.3	80.7	11.1
Male	161.3	52	81.6	13.9
p-value	0.752§		0.751£	
Amplitude P1N1 RE				
Female	12.6	7.2	15.1	3.4
Male	15.9	5.5	15.8	2.7
p-value	0.252§		0.873£	
Amplitude P1N1 LE				
Female	12.3	6.9	15.2	3.3
Male	14.3	4.7	15.9	2.8
p-value	0.435§		0.739£	
Amplitude N1P2 RE				
Female	11.7	7	14.5	2.1
Male	14.1	8.9	15.5	2.8
p-value	0.116§		0.201§	
Amplitude N1P2 LE				
Female	13.2	5.9	14.5	2.2
Male	16.9	5.5	15.9	2.7
p-value	0.142§		0.072§	
Latency P2 RE				
Female	263.3	48	124.8	30.4
Male	263.1	48	123.7	20.8
p-value	0.990§		0.533£	
Latency P2 LE				
Female	256.7	73.9	130.7	18.7
Male	268.3	53.6	123.4	20.9
p-value	0.682§		0.354£	

£: *Mann Whitney* test §: *t-Student* test
RE= right ear; LE= left ear

Table IV. Values of P3 latency and amplitude according to the groups, comparing sexes.

Latency and amplitudes	Group			
	Research Group (n=6)		Control Group (n=43)	
	Mean	SD	Mean	SD
P3 Latency				
Female	500.5	32.4	300.7	8.1
Male	520.9	4.1	301.7	13.9
p-value	0.448§		0.787§	
P3 Amplitude				
Female	18.2	1.1	16.2	3.9
Male	17.1	0.5	17.7	2.6
p-value	0.278§		0.339£	

£: *Mann Whitney* test §: *t-Student* test

4 Considerações finais

Esse projeto foi desenvolvido juntamente com demais pesquisas que realizam avaliações audiológicos em diferentes populações. A parceria entre o grupo de pesquisa do setor de genética médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre com o grupo de pesquisa em Eletrofisiologia da Audição - Neuroaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul vem acontecendo há anos.

O vínculo e parceria entre as instituições de ensino é extremamente promissor, pois possibilita aos pacientes acesso a avaliações auditivas. Além disso, aprimora a compreensão do funcionamento da via auditiva em portadores de alterações genéticas, contribuindo para pesquisas na área e para no futuro proporcionar melhores tratamentos aos pacientes.

Ainda é importante destacar que os exames audiológicos usados rotineiramente na prática clínica analisam somente a porção periférica da audição. As avaliações atualmente utilizadas para investigar o processamento auditivo são, em algumas situações, de difícil aplicabilidade em determinadas crianças, principalmente aquelas mais novas ou com alterações comportamentais e cognitivas, devido à extensão e complexidade dos procedimentos realizados. Deste modo, somente com esse método avaliativo muitas vezes não é possível obter informações da via auditiva, sendo necessários procedimentos que também avaliem a integridade do sistema auditivo central de modo objetivo.

Desse modo, os potenciais evocados auditivos de longa latência tornaram-se uma ferramenta promissora para avaliação da via auditiva central,

pois é um exame objetivo, indolor, rápido e de fácil aplicação, sem que sejam necessárias respostas do paciente. Através dele é possível avaliar as habilidades auditivas de discriminação sonora, memória auditiva e atenção involuntária relacionadas ao córtex auditivo.

Considerando-se os objetivos propostos, foi possível concluir que portadores da síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de longa latência e no potencial cognitivo, principalmente no que diz respeito a latência das ondas. Contudo, constatou-se escassez de estudos com estas avaliações em crianças com a síndrome.

Por fim, acredita-se que a utilização de procedimentos eletrofisiológicos que avaliam a porção central da via auditiva, oportuniza aos profissionais a possibilidade de realizar associações entre os resultados obtidos na análise de processos corticais juntamente com os testes comportamentais. Deste modo, é possível um diagnóstico clínico precoce e com maior exatidão na população infantil, em especial em crianças e adolescentes com síndrome de Down.

5 Anexo

Normas da revista American Journal of Medical Genetics

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

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

Conflict of Interest Disclosure

Wiley-Blackwell requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or indirectly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include but are not limited to patent or

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

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

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

Components of the Submission

Cover letter: Authors must submit a cover letter, in a separate file, stating that all contributors have read and approved the submission to the JOURNAL. Submission of a paper by a student, fellow, house-officer, or other kind of trainee implies that the first author has obtained, if necessary local approval of submission.

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

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

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

Newly Recognized Syndrome? This article type is for cases of possible new syndromes observed in sporadic and familial instances. The focus of the paper should be on the phenotypic documentation. Before submission, standard genetic databases and the literature should have been searched to exclude

similar cases. The number of authors on such clinical reports should be kept to a minimum. Avoid duplication of text and legends within the paper. It is not appropriate to include a wideranging review of the literature with these reports.

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

Research Letters. These are very brief reports offered in a letter format reporting a clinical or laboratory observation that adds to the scientific knowledge of the condition. They are no more than 9 double spaced manuscript pages including text, figures, and references. As in all letters, the manuscripts are not subdivided into sections nor do they include an abstract. Key words are required for indexing purposes.

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

Rapid Communications. The Journal features a section devoted to the rapid communication of full-length, critically reviewed papers reporting new and important advances in medical genetics. Our goal is that these manuscripts will be published online in less than 3 weeks after acceptance. In order to have a manuscript considered for Rapid Communication, authors must send a letter of intent along with an abstract to the Editor for consideration prior to submission. The letter of intent should outline the author's rationale for publishing the article as a rapid publication. The Editor or Deputy Editor will respond to the author with a decision. Manuscripts accepted for Rapid publication must adhere to the format of a research article in the JOURNAL.

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

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

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

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

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

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

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

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

Copyright/Licensing

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

Manuscript Review

The Editor, Deputy Editor, or an Associate Editor will review all manuscripts submitted to the JOURNAL. For those manuscripts judged to be suitable, anonymous peer reviewers (most commonly two) will evaluate each manuscript. Preferred/nonpreferred reviewers. Authors are encouraged to suggest the names of appropriate peer reviewers, as well as individuals they wish to exclude from manuscript review, most commonly because of conflicts of interest. The editors reserve the right to accept or decline these requests.

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

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

Fluency in English. The JOURNAL has a long history of encouraging scientific communication from geneticists outside of North America. We believe that the

exchanges of cases, hypotheses, and data among scientists from every country will accelerate discovery and understanding in medical genetics. If authors are not fluent in written medical and scientific English, they are strongly encouraged to have their manuscripts reviewed and edited by an expert English writer prior to submission. This will increase the chances that the paper will be accepted and will speed the publication of those manuscripts that are accepted.

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

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

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

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

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

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

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

_____ Indent first sentence of every new paragraph, except first sentence of Abstract.

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

_____ Title with first letter of each important word capitalized.

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

_____ Corresponding author contact information.

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

Key words. The key words should reflect the central topic of the article. Key words should be typed on the page following the abstract and labeled as such.

Since the key words will be used for indexing, they should be specific and avoid terms that may be broadly interpreted. Authors are strongly encouraged to use MeSH terms for indexing (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/ query.fcgi?db=mesh).

Running heads. If the article has less than four authors, the surnames of all authors will be used as a left-hand page running head. If there are four or more, the form ‘‘Doe et al.’’ will be used. Authors are requested to provide a shorter version of the article title (45 characters or less, including spaces) to be used as a righthand page running head. These running heads (author and short title) should be included on the title page.

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

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

_____ Headings: All caps, bold, centered over text.

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

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

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

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

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

The reference list should be arranged in alphabetical order.

References should be cited by author and year of publication in the text and in alphabetical order in the bibliography without numbering. This citation should be in brackets and NOT in parentheses in order to distinguish citations from subsidiary comments. References should be doubly spaced. Articles that have been submitted for publication and personal communications should be cited parenthetically in the text; these references should not be included in the reference list.

Abbreviations used in the reference list of journals should conform to the style of Index Medicus. You must specify every author in the bibliography entry. Rare exceptions to this may be made for publications with huge numbers of authors (e.g., more than 100 authors). Please contact the editorial staff for information on this issue. The following guides are advocated for reference styles:

For Journals: Bellini C, Donarini G, Palandini D, Calovo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. 2015. Etiology of N-immune Hydrops Fetalis: An Update. Am J Med Genet Part A 167A: 1082-1088.

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

Chapter in Book: Battaglia A. 2010. Wolf-Hirschhorn syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors, Management of Genetic Syndromes, Third Edition, Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, pp 249-262.

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

_____ References are cited in text with brackets, not parentheses.

_____ References in bibliography are alphabetized, without numbering.

_____ Every author is specified.

_____ Authors' name punctuation is limited to commas between authors.

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

If you wish to use EndNote, please be aware that you MUST list all author names. 'And others' and 'et al.' are NOT acceptable for references. If you do not

list all author names in the bibliography it will be returned to you to have all authors added.

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

If the figure presents alphabetic labeling (i.e. A, B, C, etc.), the legend should be typed to reflect the exact presentation of those 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.] 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).

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pesquisadora responsável:
LETÍCIA GREGORY
Telefone: (51)35192649
E-mail: letiigregory@hotmail.com

Breve informação

O desenvolvimento das vias auditivas é fundamental para a fala e aprendizagem. Por isso fazem-se necessárias avaliações das estruturas auditivas e cerebrais que são responsáveis por esse desenvolvimento.

Por isso, você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa de mestrado que tem como:

Título: Avaliação auditiva central em crianças e adolescentes com síndrome de Down.

Objetivo: Verificar o funcionamento das suas vias auditivas.

Descrição dos procedimentos: Para verificar o funcionamento das vias auditivas, alguns pontos de sua pele, como testa e atrás das orelhas, serão limpos com algodão e álcool e, logo após serão colocados alguns eletrodos nessas regiões que serão limpas, sendo fixados com esparadrapos. Esses eletrodos serão conectados a cabos ligados no computador, onde serão registradas as respostas do exame. Em seguida iremos apresentar alguns sons para observar como você se comporta frente a eles. Além disso, faremos um exame para verificar se você tem infecção de ouvido, se possui alguma perda auditiva e como está o caminho do som até o cérebro. Para isso colocaremos uma borrachinha confortável na sua orelha. Você irá sentir uma leve pressão e

ouvirá alguns apitos. Também faremos um exame utilizando fones de ouvido, onde você deverá sinalizar quando ouvir algum som. O tempo das avaliações será de aproximadamente 1 hora e 30 minutos.

Benefícios: Você receberá uma avaliação auditiva completa gratuitamente.

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

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

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

Considero-me igualmente informado:

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

- Da segurança de que não serei identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionada à minha privacidade, sendo que as avaliações realizadas serão usadas para obter informações relacionadas à pesquisa e, após, serão arquivadas pela pesquisadora para posteriores trabalhos na área de fonoaudiologia, sempre preservando o sigilo sobre a identidade dos participantes;
- Os dados serão armazenados na sala 315 do anexo I, campus saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), onde serão realizados os exames, por um período de 5 anos, após serão incinerados;
- Do compromisso dos pesquisadores de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que essa possa afetar a minha vontade de continuar participando;
- De que não terei gastos com a participação nesta pesquisa;
- De que receberei uma cópia deste documento;
- De que, caso aceite participar, este documento deverá ser assinado, junto com a fonoaudióloga responsável pela pesquisa, e rubricado em todas as páginas.

Mediante os esclarecimentos recebidos pela pesquisadora, eu _____ (nome completo), portador do documento de identidade número _____, aceito participar da pesquisa acima referida. Afirmo que estou ciente de que os dados deste estudo serão divulgados em meio científico, sem a minha identificação.

Se tiver qualquer dúvida ou precisar de algum esclarecimento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores pelos seguintes telefones: Letícia Gregory: (51) 35192649, Pricila Sleifer: (51) 33085017 ou, ainda, na secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2600, fone (51) 3308-5698.

_____ _____

Assinatura do participante Assinatura da pesquisadora responsável

APÊNDICE B

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO E DIVULGAÇÃO DE DADOS

Título da Pesquisa: Avaliação auditiva central em crianças e adolescentes com síndrome de Down.
Pesquisador Responsável: Letícia Gregory

Eu, pesquisadora responsável pela pesquisa acima identificada, declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas na **Resolução Nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, e em suas complementares (Resoluções 240/97, 251/97, 292/99, 303/00 e 304/00 do CNS/MS), e atualizada pela Resolução Nº466/12,** assumo, neste termo, o compromisso de, ao utilizar os dados e/ou informações coletados no(s) prontuários do(s) sujeito(s) da pesquisa, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos mesmos. Assumo ainda neste termo o compromisso de destinar os dados coletados somente para o projeto ao qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso deverá ser objeto de um novo projeto de pesquisa que deverá ser submetido à apreciação do **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, pelo que assino o presente termo.

_____, _____ de _____ de _____

_____

Letícia Gregory

APÊNDICE C

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Protocolo de Coleta de Dados

Nome:_____ Data:___/___/_____
Data de nasc.: ___/___/_____ Idade:_____ Gênero: ( )F ( )M
Nome do responsável_____
Frequenta a escola: ( )sim ( )não / ( )Especial ( )Inclusão - Ano: _____
Lê/escreve:_____
Apresenta outras doenças associadas: ( )sim ( )não
Quais?_____
Realiza/realizou terapia fonoaudiológica?

1. AUDIOMETRIA TONAL LIMINAR E LOGOAUDIOMETRIA:

	250 Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	3000Hz	4000Hz	6000Hz	8000Hz	LRF	IPRF
OD										
OE										

2.MEDIDAS DE IMITÂNCIA ACÚSTICA (CURVAS TIMPANOMÉTRICAS):

Curvas Timpanométricas		
	OD	OE
Pressão da OM(daPa)		
Complacência(ml)		
Classificação da Curva (Jerger,1970)		

2.1. MEDIDAS DE IMITÂNCIA ACÚSTICA (REFLEXOS ACÚSTICOS):

Reflexos Acústicos								
OD					OE			
Freq.	Limiar	Contra	Dif.	Ipsi	Limiar	Contra	Dif.	Ipsi
500Hz								
1000Hz								
2000Hz								
4000Hz								

3.POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE LONGA LATÊNCIA

	OD P1 N1 P2 N2	OE P1 N1 P2 N2
Amplitudes (µV)		
Latências (ms)		

3.1.POTENCIAL COGNITIVO (P3)

	AO
Amplitude (µV)	
Latência (ms)	

Observações:
_____