

## Artigos de revisão

# Perfil audiológico de indivíduos com Síndrome de Cornelia de Lange: revisão integrativa da literatura

## *Audiological profile of individuals with Cornelia de Lange syndrome: an integrative review*

Nayara Pereira Santos<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2819-7904>

Liliane Aparecida Fagundes Silva<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-8985-0447>

Chong Ae Kim<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-1754-1300>

Carla Gentile Matas<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-9408-7172>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina FMUSP, Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas HCFMUSP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo, São Paulo, Brasil.

Conflito de interesses: Inexistente



### RESUMO

**Objetivo:** descrever o perfil audiológico de pacientes com Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL), por meio de uma revisão integrativa da literatura.

**Métodos:** após formulação da pergunta, realizou-se uma busca em seis bases de dados (Embase, ISI of Knowledge, Lilacs, Medline/PubMed, Scielo e Scopus), e fontes de informação (Google Acadêmico, OpenGrey e Proquest), com os descritores: audiologia, perda auditiva, surdez, transtornos da audição e Síndrome de Cornelia de Lange. Esta revisão foi cadastrada no ProSpero, sob número CRD42020191481. Foram considerados para análise, estudos nacionais e internacionais, utilizando o direcionamento do acrônimo PECO. Para análise do risco de viés dos estudos, utilizou-se os protocolos do Instituto Joanna Briggs. Após isso, os estudos foram descritos e analisados.

**Resultados:** dos 1.080 artigos encontrados, 12 atenderam aos critérios de inclusão. Nos resultados audiológicos, constatou-se que indivíduos com SCdL podem apresentar perda auditiva, sendo que o comprometimento pela perda auditiva condutiva foi o mais frequente, correspondendo a 49,20% dos indivíduos com SCdL avaliados, seguido pela perda auditiva neurosensorial (13,49%). O grau de perda auditiva variou de leve à profundo.

**Conclusão:** indivíduos com SCdL frequentemente apresentam perda auditiva, decorrente principalmente de alterações de orelha média, com graus variando de leve a profundo.

**Descritores:** Audiologia; Perda Auditiva; Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico; Síndrome de Cornélia de Lange

### ABSTRACT

**Purpose:** to describe the audiological profile of patients with Cornelia de Lange syndrome (CdLS) in an integrative review of the literature.

**Methods:** after developing the research question, articles were searched in six databases (EMBASE, ISI of Knowledge, LILACS, MEDLINE/PubMed, SciELO, and Scopus) and in sources of information (Google Scholar, OpenGrey, and ProQuest), with the following descriptors: audiology, hearing loss, deafness, hearing disorders, and Cornelia de Lange syndrome. This review was registered in Prospero under number CRD42020191481. National and international studies were considered for analysis, using the PECO acronym. The risk of bias in the studies was analyzed with Joanna Briggs Institute protocols. Then, the studies were described and analyzed.

**Results:** of the 1,080 articles found, 12 met the inclusion criteria. Audiological results showed that individuals with CdLS can have hearing loss – conductive hearing losses were the most frequent impairments, corresponding to 49.20% of individuals with CdLS assessed, followed by sensorineural hearing losses (13.49%). The degrees of hearing loss ranged from mild to profound.

**Conclusion:** individuals presented with CdLS often have hearing loss, mainly due to middle ear changes, with degrees ranging from mild to profound.

**Keywords:** Audiology; Hearing Loss; Brainstem Auditory Evoked Potentials; Cornelia de Lange Syndrome

Recebido em: 14/04/2021

Aceito em: 11/10/2021

#### Endereço para correspondência:

Nayara Pereira Santos

Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária  
CEP: 05360-160 - São Paulo, São Paulo,  
Brasil

E-mail: [nayara.pereira@fm.usp.br](mailto:nayara.pereira@fm.usp.br)

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Cornelia de Lange (SCdL), conhecida também como síndrome de Brachmann-de Lange, refere-se a uma doença genética rara, de característica heterogênea e que acomete o funcionamento de múltiplos órgãos e sistemas<sup>1</sup>, apresentando desde fenótipos leves até quadros mais graves, podendo levar a óbito<sup>2</sup>.

Os primeiros casos foram relatados em 1849 pelos anatomistas Gerardus e Willem Vrolik, e em 1916 e 1933, Brachmann e Cornelia de Lange descreveram a síndrome e a nomearam. Puderam observar nos indivíduos características faciais distintas, anormalidades dos membros superiores e/ou inferiores, deficiência intelectual, alterações comportamentais e malformações associadas (cardíacas, gastrointestinais e musculoesqueléticas)<sup>1</sup>. A estimativa de incidência considerada para a SCdL é de 0,5-10 para cada 100.000<sup>3</sup>, sendo que o valor de incidência exato é desconhecido, pois muitos casos leves tendem a ser subnotificados<sup>1,3</sup>.

Grande parte dos casos são originários de mutações genéticas, sem distinção de sexo, raça ou origem étnica<sup>4</sup>. Até o momento, sabe-se que as mutações genéticas que refletem os fenótipos da SCdL ocorrem em cinco genes específicos: *NIPBL* (80% dos casos), *SMC1A* (5% dos casos), *HDAC8* (4% dos casos), *SMC3* (1–2 % dos casos) e *RAD21* (<1% dos casos). O diagnóstico é realizado por achados clínicos e/ou na identificação de um patógeno heterozigoto variante em *NIPBL*, *RAD21* ou *SMC3* ou uma variante homozigoto patogênica em *HDAC8* ou *SMC1A*<sup>1,5</sup>.

Tais comprometimentos genéticos podem causar, entre outros fatores, a perda auditiva, que pode ser de origem sindrômica ou não sindrômica, e pode ser transmitida por meio dos padrões autossômico dominante (15%), autossômico recessivo (80%), ligado ao sexo (2-3%) e mitocondrial (1-2%)<sup>6</sup>.

Achados na literatura apontam que a perda auditiva é muito comum (85–90%) em indivíduos com SCdL, presente desde a infância, sendo predominantemente bilateral, variando de grau leve a severo (40–50%), sendo que a perda auditiva condutiva (PAC) pode estar presente em 75% dos casos e a perda auditiva neurosensorial (PANS) em 25% dos casos. Em adultos, a PANS é relatada em 45% dos indivíduos com SCdL<sup>7</sup>.

Na literatura científica, há descrito que o prejuízo da funcionalidade auditiva nesta síndrome surge em decorrência de anomalias estruturais em diversas regiões do sistema auditivo, incluindo as orelhas

externa, média e interna<sup>7</sup>. Assim, as possíveis etiologias para as perdas auditivas condutivas incluem: estenose do canal auditivo externo, anomalias ossiculares da orelha média e otite média, aguda ou crônica, ou até presença de tecidos moles inespecíficos preenchendo a orelha média. Para as perdas auditivas neurosensoriais, as possíveis causas podem ser atribuídas a anomalias da orelha interna, como displasia coclear<sup>7-9</sup>.

Uma vez que a perda auditiva, tanto condutiva quanto neurosensorial, pode impactar negativamente o desenvolvimento desses indivíduos, faz-se necessário a abordagem multidisciplinar, incluindo exames audiológicos de rotina. A conduta médica, seja por tratamento cirúrgico (tubos de ventilação) ou não cirúrgico, e/ou a indicação, seleção e adaptação de aparelhos de amplificação sonora individual devem ser consideradas para maximizar o desenvolvimento da fala e da linguagem por meio da amplificação precoce no caso das crianças e, nos adultos, proporcionar melhor interação entre paciente e familiares/amigos, e a comunicação efetiva em ambiente de trabalho, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares<sup>10</sup>.

Apesar disto, ainda pouco se sabe sobre a o perfil audiológico na SCdL<sup>11</sup>. Por isso, levantar os dados de pesquisas científicas sobre o perfil audiológico e incidência da perda auditiva desta população, tem fundamental importância, afim de implementar diretrizes a serem seguidas para avaliação diagnóstica na rotina clínica, assim como direcionar estudos futuros.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi descrever o perfil audiológico de pacientes com SCdL, por meio de uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi delineada a partir da seguinte pergunta norteadora: “Qual é o perfil audiológico de pacientes com SCdL?”.

## MÉTODOS

Estudo de revisão integrativa da literatura, cadastrado no sistema Próspero, sob número CRD42020191481.

### Critérios de elegibilidade

Foram considerados para análise na presente revisão, estudos nacionais e internacionais, sem limitação quanto a idioma ou ano de publicação, utilizando o direcionamento do acrônimo PECO<sup>12</sup> da seguinte forma:

- **Paciente:** indivíduos com SCdL. Visto a raridade da síndrome, não houve restrição de sexo ou faixa etária;
- **Exposição:** avaliação audiológica, incluindo: Imitanciometria, Audiometria Tonal Limiar (ATL), Emissões Otoacústicas (EOA) e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE).
- **Comparação:** resultados de grupo controle (indivíduos sem a síndrome), comparação de acordo com critérios de normalidade definidos na literatura ou estudos sem nenhum tipo de comparação.
- **Outcomes (desfecho):** Apresentar ou não alteração audiológica. Quando a alteração estava presente, buscou-se dados quanto ao tipo, grau, configuração e incidência de perda auditiva.

### Crítérios de exclusão

Foram excluídos estudos que avaliaram outras síndromes, que não descreviam os procedimentos ou dados de caracterização audiológica com clareza, opiniões de especialistas ou resumos de eventos científicos que não apresentavam dados metodológicos com informações suficientes, e estudos que não respondiam à pergunta de pesquisa.

### Fontes de informação, bases de dados e estratégia de busca

A presente revisão foi realizada por meio de busca por estudos publicados nas bases de dados Embase, ISI of Knowledge, Lilacs, Medline/PubMed, Scielo e Scopus, e nas fontes de informação: Google Acadêmico, *OpenGrey* e Proquest.

Os descritores foram selecionados por meio de consulta nas bases eletrônicas de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) no idioma inglês e português. Assim, para cada base de dados e fonte de informação, foi utilizada uma estratégia de pesquisa específica (Apêndice 1).

A busca foi realizada no mesmo dia (17 de março de 2020, e atualizada em 06 de setembro de 2021) em todas as bases de dados sem utilização de qualquer tipo de filtro. A plataforma do *Endnote Clarivates* foi utilizada para reunir todas as referências encontradas para análise.

Afim de complementar a busca e identificar outros estudos potencialmente elegíveis, as referências dos estudos selecionados para leitura na íntegra foram

analisadas, bem como especialistas da área foram consultados.

Estudos que não foi possível obter acesso ao texto completo pelas plataformas eletrônicas, foi realizado contato com o autor (por meio de correio eletrônico ou pela plataforma *Researchgate*), verificando a possibilidade de envio do manuscrito.

### Crítérios de seleção dos estudos e coleta de dados

Após realizar o levantamento bibliográfico, os estudos duplicados foram excluídos automaticamente pelo *Endnote*<sup>13</sup> e, posteriormente, uma análise manual foi realizada afim de verificar outras possíveis duplicações que permaneceram.

Finalizado isto, iniciou-se a leitura dos títulos, sendo que os estudos que apresentavam possibilidade de responder à pergunta de pesquisa foram selecionados para leitura do resumo; após leitura dos resumos, selecionou-se os que apresentavam elegibilidade para leitura do texto completo. Após leitura dos textos completos, foram selecionados aqueles que contemplavam todos os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Cada uma dessas etapas (leitura dos títulos, leitura dos resumos e leitura do texto completo) foi realizada por dois revisores independentes (NPS e LAFS), sendo que, ao finalizar cada uma dessas etapas e antes de seguir para a próxima, os dados eram pareados e um terceiro revisor (CGM) foi consultado em caso de divergência; a decisão foi feita por meio de discussão de consenso entre os três pesquisadores.

Dos estudos selecionados foram extraídos dados relevantes para análise, tais como autor e ano de publicação, país de origem do estudo, objetivo, casuística (número amostral, faixa etária, sexo, critério de diagnóstico da síndrome), procedimentos realizados (tipos de procedimentos e critérios de normalidade), resultados e principais conclusões. Nos casos de estudos longitudinais, foram considerados os resultados da primeira avaliação.

### Análise dos dados

Para analisar o risco de viés em cada estudo, utilizou-se protocolos padronizados elaborado pelo Instituto Joanna Briggs, que auxiliam na avaliação da confiabilidade, relevância e resultados dos trabalhos publicados<sup>14</sup>. Finalizado isto, os estudos foram descritos e analisados qualitativamente.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Resultados nas bases eletrônicas de dados

A busca identificou 1.080 referências, visto que a maior quantidade de estudos foi encontrada na *OpenGrey*. Após excluir as referências repetidas, foram contabilizados 859 estudos.

Considerando os critérios de inclusão, foi feita a leitura dos 859 títulos. A partir dessa etapa, 818 foram excluídos e então os resumos de 41 artigos foram

lidos. Após a leitura dos resumos, 21 estudos foram elegíveis para leitura de texto completo, sendo que após a leitura do texto completo e análise do risco de viés, um total de nove artigos foram excluídos: dois por não terem apresentado resultado com clareza<sup>15,16</sup>; três com metodologia pouco específica<sup>17-19</sup>; três por não responderem à pergunta/objetivo da pesquisa<sup>20-22</sup>; e um sem acesso ao texto completo, mesmo contatando o autor<sup>23</sup> (Apêndice 2). Assim, 12 artigos foram selecionados para análise na presente revisão (Figura 1).

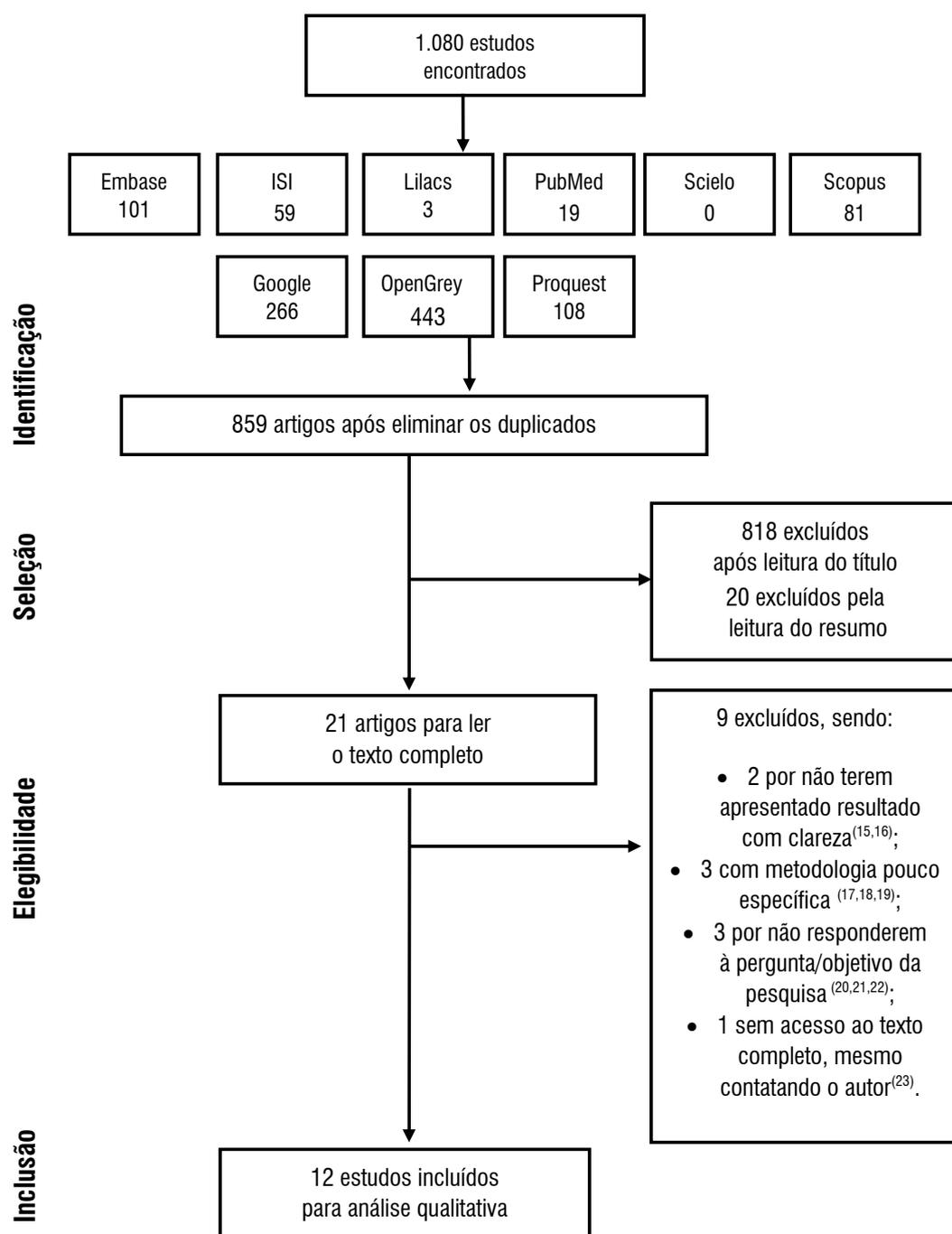


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos

## Características metodológicas dos estudos incluídos

Após o levantamento bibliográfico e seleção dos estudos, os dados extraídos foram sumarizados, sendo que os dados metodológicos foram apresentados no Quadro 1 e os dados referentes aos resultados, foram

apresentados no Quadro 2. O risco de viés de cada artigo foi analisado de acordo com o tipo de estudo, sendo cinco relatos de casos<sup>24-28</sup> (Tabela 1), quatro observacionais transversais<sup>9,10,29,30</sup> (Tabela 2) e três artigos de série de casos<sup>8,31,32</sup> (Tabela 3).

**Quadro 1.** Sumarização dos aspectos metodológicos de cada estudo (n=12)

Referência	País de origem	Tipo de estudo	Casuística			Critério diagnóstico da CdL	Procedimentos audiológicos	Critério de normalidade
			Número amostral	Sexo	Faixa etária			
Chowdhury et al., 2016 <sup>27</sup>	Índia	Relato de Caso	1	M	8 anos	Características fenotípicas específicas da síndrome	Imitanciometria, ATL, EOAPD, PEATE	NE
Egelund., 1987 <sup>24</sup>	Dinamarca	Relato de Caso	2	1 M; 1 F	Aproximadamente: (M) - 19 anos; (F) - 10 anos	Características fenotípicas específicas da síndrome	Imitanciometria, ATL, PEATE	NE
Ichiyama et al., 1994 <sup>25</sup>	Japão	Relato de Caso	2	2 M	(1): NE; (2): 2 anos	Características fenotípicas específicas da síndrome	PEATE	NE
Janek et al., 2016 <sup>30</sup>	Estados Unidos	Observacional Transversal	78	39 M; 39 F	7 meses a 50 anos	NE	ATL	Leve (21-40 dB); moderada (41-65 dB); severa (65-90 dB); profunda (> 90 dB)
Jung et al., 2016 <sup>9</sup>	Coréia	Observacional Transversal	32	12 M; 20 F	0 a 10 anos	NE	Imitanciometria, PEATE	PEATE LE da pior orelha: leve 25-40; moderado 40-55; moderado/severo 55-70; severo 70-90; profundo >90
Kaga et al., 1995 <sup>31</sup>	Japão	Série de Casos	10	5 M; 5 F	7 meses a 14 anos	Características fenotípicas específicas da síndrome	ATL, PEATE	NE
Kim et al., 2008 <sup>8</sup>	Coréia	Série de Casos	10	4 M; 6 F	7 meses a 8 anos	NE	ATL, PEATE	ATL até 25 dB e PEATE com LE até 40 dBnNA
Marchisio et al., 2008 <sup>10</sup>	Itália	Observacional Transversal	50	23 M; 27 F	1 a 18 anos	Confirmado em cada criança por um especialista geneticista nessa síndrome	Imitanciometria ATL e PEATE	ATL: discreta (21-25 dB); leve (26-40 dB); moderada (41-65dBNA) ou severa (65-90 dB NA); Imitanciometria Jerger, 1970.
Marchisio et al., 2014 <sup>29</sup>	Itália	Observacional Transversal	44	22 M; 22 F	1 a 17 anos	Por meio de sinais e sintomas clínicos e testes genéticos (detecção dos genes NIPBL e SMC1A)	Imitanciometria ATL e PEATE	ATL: discreta (21-25 dB); leve (26-40 dB); moderada (41-65dBNA) ou severa (65-90 dB NA); Imitanciometria Jerger, 1970.
Sakai et al., 2002 <sup>32</sup>	Japão	Série de Casos	13	6 M; 7 F	3 meses a 4 anos	Avaliação genética extensa para confirmação	ATL, PEATE	NE
Oikawa et al., 2015 <sup>28</sup>	Japão	Relato de Caso Longitudinal	1	M	1 mês	característico da síndrome	ATL, EOAPD e PEATE	NE
Oliveira de et al., 2009 <sup>26</sup>	Brasil	Relato de Caso	1	F	8a 7m	Avaliação genética e observação de anomalias da face	Imitanciometria, EOA, PEATE	NE

Legenda: GE - Grupo Estudo; GC - Grupo Controle; CdL - Cornélica de Lange; PA - Perda Auditiva; ATL - Audiometria Tonal Liminar; EOA - Emissões Otoacústicas; M - Sexo Masculino; F - Sexo Feminino; EOAPD - Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; EOAT - Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente; PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; VA - Via Aérea; VO - Via óssea; PAC - Perda Auditiva Conduzida; PANS - Perda Auditiva Neurosensorial; OD - Orelha Direita; OE - Orelha Esquerda; LE - Limiar Eletrofisiológico; Lat - Latência; PAM - Perda Auditiva Mista; OM - Orelha Média; Aus. - Ausência; Pres. - Presença; NL - normal; NE - Não Especificado; NR - Não Realizado.

**Quadro 2.** Sumarização dos principais resultados de cada estudo (n=12)

Referência	Resultados					
	Medidas de Imitância acústica	Incidência de PA	ATL		EOA	PEATE
			Tipo de perda	Grau da perda		
Chowdhury et al., 2016 <sup>27</sup>	Tipo B bilateral	100% (estudo de caso)	PAC	Leve (média 36,6 dB em OD e 33,3 dB em OE)	NE	PEATE clique com LE de 40 dBnNA por VA e de até 20 dBnNA por VO
Egelund., 1987 <sup>24</sup>	M: Tipo A e reflexos pres. bilateral; F: Tipo A bilateral	100% (ambos sujeitos apresentaram PA)	PANS	Leve	NR	M: NR; F: PANS bilateral. LE em OD a 55 dB
Ichihama et al., 1994 <sup>25</sup>	NR	100% (ambos sujeitos apresentaram PA)		NR	NR	(1): Aus. de respostas a 100 dBnNA. (2): Onda I e interpico I-V com lat. normais. LE a 40 dBNA
Janek et al., 2016 <sup>30</sup>	NR	67%	33,3% PANS; 33,3% PAC; 33,3% PAM	17,6% leve; 29,4% moderada; 29,4% grave; 23,5% profunda	NR	NR
Jung et al., 2016 <sup>9</sup>	Mensurada em 14 sujeitos: 13 tipo B; e 1 tipo A bilateral.	81,2%		NR	NR	18,8% NL; 6,3% PA leve; 15,6% PA moderada; 31,3% moderado/severo; 12,5% severo e 15,6% profundo.
Kaga et al., 1995 <sup>31</sup>	NR	100%	NE	10% moderado; 90% profundo	NR	80% com PEATE alterado: 40% PA severa bilateral, 20% PA severa unilateral e 20% PA leve bilateral.
Kim et al., 2008 <sup>8</sup>	NR	60%	Realizado em 2 pacientes: 1 PAC e 1 NL	Leve	NR	10% leve; 10% profundo; 40% graus variáveis
Marchisio et al., 2008 <sup>10</sup>	NE	80%	10 sujeitos (20%) PAM; 30 sujeitos (60%) PAC	PAM: Discreta em um (23 dB); Leve em quatro (23–33 dB), moderada em quatro (52–60 dB) e severa em um (65 dB); PAC: Discreta em 11 (21-24 dB); leve em 16 (21-38 dBNA) e moderado em 3 sujeitos (45–50 dBNA)	NR	NE
Marchisio et al., 2014 <sup>29</sup>	NE	81, 8%	PANS = 22,7% PAC = 59,1%	45,4% = discreta/leve 36,4% = moderado/severo.	NR	NE
Sakai et al., 2002 <sup>32</sup>	NR	100%	NE	PA moderado a grave = 100%	NR	46,15% - Aus. de respostas (33,3% = respostas pres. nos anos seguintes); 15,38% - Respostas pres. bilateral; 23,07% = resposta aus. unilateral e 15,38% aus. da onda V em 1 orelha, PEATE NL em outra
Oikawa et al., 2015 <sup>28</sup>	NR	100%	PANS	PA moderada que foi melhorando com o tempo. Avaliação final com média 0,5; 1 e 2 KHz entre 20 e 35 dB	1º mês: EOAPD = aus. em OD e pres. em OE; 2º mês: EOAPD = pres. em OD e aus. em OE	PEATE LE com 3 meses = 70 dB/OD e 70 dB/OE; 8 meses - 70 dB/OD e 60 dB/OE; 1 ano - 50 dB/OD e 60 dB/OE; 4 anos e 1 mês: PEATE NL
Oliveira de et al., 2009 <sup>26</sup>	Curva tipo B e aus. de reflexos bilateralmente	100%		NR	EOAT e EOAPD = aus. bilateralmente	PEATE LE: OD= 80 dBnHL e OE= 80/90 dBnHL; PEATE com lat. absolutas aumentadas e interpicos normais, bilateralmente.

**Legenda:** GE - Grupo Estudo; GC - Grupo Controle; CdL - Cornelia da Lange; PA - Perda Auditiva; ATL - Audiometria Tonal Liminar; EOA - Emissões Otoacústicas; M - Sexo Masculino; F - Sexo Feminino; EOAPD - Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; EOAT - Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente; PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; VA - Via Aérea; VO - Via óssea; PAC - Perda Auditiva Condutiva; PANS - Perda Auditiva Neurosensorial; OD - Orelha Direita; OE - Orelha Esquerda; LE - Limiar Eletrofisiológico; Lat - Latência; PAM - Perda Auditiva Mista; OM - Orelha Média; Aus. - Ausência; Pres. - Presença; NL - normal; IMT - Imitânciometria; NE - Não Especificado; NR - Não Realizado.

**Tabela 1.** Análise do risco de viés dos estudos de Relato de Caso, de acordo com o protocolo proposto pelo instituto Joanna Briggs

	Egelund, 1987 <sup>24</sup>	Ichiyama et al., 1994 <sup>25</sup>	Oliveira de et al., 2009 <sup>26</sup>	Oikawa et al., 2015 <sup>28</sup>	Choudhury et al., 2016 <sup>27</sup>
1. As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	S	S	S	N	S
2. O histórico do paciente foi claramente descrito e apresentado como uma linha do tempo?	S	S	S	S	S
3. A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	NC	NC	S	S	S
4. Os testes ou métodos de diagnóstico e os resultados foram claramente descritos?	S	S	N	N	S
5. As intervenções ou procedimentos de tratamento foram claramente descritos?	NC	NA	NA	NA	NC
6. A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	N	NA	NA	S	NA
7. Eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos?	NA	NA	NA	NA	NA
8. O relatório do caso fornece conclusão dos dados apresentados?	NC	S	S	S	S

Legenda: S= Sim; N= Não; NC=Não Claro; NA= Não se Aplica

**Tabela 2.** Análise do risco de viés dos estudos Observacional Transversal, de acordo com o protocolo proposto pelo instituto Joanna Briggs

	Marchisio et al., 2008 <sup>10</sup>	Marchisio et al., 2014 <sup>29</sup>	Janek et al., 2016 <sup>30</sup>	Jung et al., 2016 <sup>9</sup>
1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	S	S	S	S
2. Os assuntos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes?	S	S	S	S
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	S	S	S	S
4. Critérios objetivos e padronizados foram usados para medir a condição?	S	S	S	S
5. Foram identificados fatores de confusão?	S	S	NC	NC
6. As estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?	S	S	N	S
7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável?	S	S	S	S
8. Foi utilizada a análise estatística apropriada?	S	S	NA	S

Legenda: S= Sim; N= Não; NC=Não Claro; NA= Não se Aplica

**Tabela 3.** Análise do risco de viés dos estudos de Série de Casos, de acordo com o protocolo proposto pelo instituto Joanna Briggs

	Kaga et al., 1995 <sup>31</sup>	Kim et al., 2008 <sup>8</sup>	Sakai et al., 2002 <sup>32</sup>
1. Havia critérios claros para inclusão nas séries de casos?	N	N	S
2. A condição foi mensurada de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	S	S	S
3. Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	S	S	NC
4. As séries de casos tiveram inclusão consecutiva dos participantes?	NA	NA	N
5. As séries de casos incluíram a inclusão completa dos participantes?	S	S	S
6. Houve relatórios claros da demografia dos participantes no estudo?	S	NC	S
7. Houve relato claro de informações clínicas dos participantes?	S	NC	S
8. Os resultados ou acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	S	S	NC
9. Houve relatos claros das informações clínicas demográficas de apresentação?	NA	NA	NA
10. A análise estatística foi apropriada?	NA	NA	NA

Legenda: S= Sim; N= Não; NC=Não Claro; NA= Não se Aplica

De modo geral, os estudos de relato de caso apresentaram dados demográficos, histórico em formato de linha do tempo e condição clínica dos indivíduos<sup>24-27</sup>. Um dos estudos não apresentou dados demográficos<sup>28</sup>. Os estudos observacionais transversais apresentaram critérios para inclusão da amostra claramente definidos, a exposição foi medida de forma confiável e critérios padronizados foram utilizados para medir a condição dos indivíduos<sup>9,10,29,30</sup>. Os estudos de série de casos mensuraram os dados dos participantes de forma padrão e confiável<sup>31,32</sup>.

Observou-se que sete dos 12 artigos selecionados foram publicados há mais de 10 anos<sup>8,10,24-26,31,32</sup>, sendo os outros cinco artigos mais recentes, apresentando entre quatro e seis anos de publicação<sup>9,27-30</sup>. Estes achados evidenciam a necessidade de estudos atuais, já que a maioria dos estudos sobre o perfil audiológico de indivíduos com a SCdL foram publicados há mais de 10 anos, e trata-se de uma população heterogênea, com particularidades do sistema auditivo pouco conhecidas.

Em relação ao número amostral, ocorreu uma variação de 1<sup>26-28</sup> a 78<sup>30</sup> participantes com SCdL, sendo que a maior parte dos estudos contemplaram menos de 14 indivíduos<sup>8,24-28,31,32</sup> ou seja, obtiveram uma amostra pequena de indivíduos. Apenas quatro artigos apresentaram amostra com mais de 30 participantes<sup>9,10,29,30</sup>. A somatória de todos os estudos, contabilizou um total de 244 indivíduos avaliados. Este pequeno número

amostral pode ser justificado considerando que a SCdL é uma síndrome rara (0,5-10 para cada 100.000<sup>3</sup>), em que os indivíduos afetados apresentam dificuldades de cooperação, bem como prejuízos cognitivos, que limitam obter com precisão respostas fidedignas nos testes auditivos comportamentais.

Os estudos reuniram participantes de ambos os sexos e houve uma ocorrência equilibrada entre eles (sendo contabilizado entre todos os artigos um total de 116 indivíduos do sexo masculino e 128 do sexo feminino). Quanto a faixa etária, observou-se que os estudos incluíram a avaliação de indivíduos de 0<sup>9</sup> a 50 anos<sup>30</sup>.

No que diz respeito ao critério de diagnóstico da SCdL, a maioria dos autores utilizaram somente parâmetros consensuais relacionados a identificação de características fenotípicas específicas da síndrome<sup>24,25,27,28,31</sup>. Dois estudos especificaram o diagnóstico apenas com base em testes genéticos<sup>10,32</sup> e dois estudos utilizaram de ambos os procedimentos de diagnóstico<sup>26,29</sup>. Ainda, três estudos não especificaram o critério diagnóstico utilizado<sup>8,9,30</sup>. Também, preconiza-se que estudos futuros incluam dados relacionados ao genoma dos indivíduos da pesquisa, como forma de caracterizar a amostra e, se possível, relacionar a influência de genes específicos ao perfil audiológico.

Quanto aos procedimentos, o PEATE<sup>8-10,24-29,31,32</sup> e a ATL<sup>8,10,24,27-32</sup>, seguido de Medidas de Imatância Acústica<sup>9,10,24,26,27,29</sup> e das EOA<sup>26-28</sup>, foram os recursos

clínicos mais utilizados para avaliação audiológica dos indivíduos da pesquisa. O PEATE foi mais utilizado para a obtenção de limiar eletrofisiológico afim de constatar perda auditiva (nove estudos<sup>8,9,24-26,31,32</sup>), sendo que apenas em dois estudos foi realizada a análise da integridade da via auditiva em tronco encefálico<sup>25,26</sup>; além disso, dois estudos não especificaram os resultados do PEATE<sup>10,29</sup>. Da mesma forma, dentre os seis estudos que realizaram as medidas de imitância acústica<sup>9,10,24,26,27,29</sup>, apenas quatro descreveram os resultados obtidos<sup>9,24,26,27</sup>, e dentre os três estudos que realizaram as EOA<sup>26-28</sup>, apenas dois apresentaram os resultados<sup>26,28</sup>.

Os estudos incluídos nesta revisão não evidenciaram dados sobre a configuração audiométrica, nem quais frequências testadas pela ATL foram as mais afetadas.

É importante ressaltar que nem todos os artigos selecionados descreveram claramente o critério utilizado para classificação do tipo e grau da perda auditiva, do tipo da curva timpanométrica ou dos padrões de referência para o PEATE. Embora os estudos que descreveram o padrão de referência seguissem o critério internacionalmente recomendado, tendo em vista limiares auditivos inferiores ou iguais a 25 dB NA como normais e tipos de curva timpanométricas seguindo os critérios apresentados por Jerger 1970, em alguns casos, foi necessário inferir algumas informações, pela leitura do texto.

A pequena quantidade de estudos transversais e com maior número amostral, além do uso de diferentes protocolos de avaliação, bem como diferentes padrões de normalidade, impossibilitou a realização de meta-análise e análise da certeza da evidência pelo protocolo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>33</sup>. Desta forma recomenda-se, também para estudos futuros, o detalhamento minucioso quantos aos padrões de referência adotados, bem como maior detalhamento dos procedimentos realizados.

## Características audiológicas na SCdL

A análise dos estudos levantados na presente revisão demonstrou incidência de perda auditiva, identificada tanto pela ATL quanto pelo limiar eletrofisiológico mensurado pelo PEATE, variando de 60%<sup>8</sup> a 100%<sup>24-26,31,32</sup> da população avaliada em cada estudo. Embora a maioria desses estudos tenha contabilizado um pequeno número amostral, incluindo relatos de casos<sup>24-28</sup> e de série de casos<sup>31,32</sup>, foi evidente que

grande parte dos indivíduos com SCdL apresenta alguma alteração auditiva, corroborando com os achados de descrição da síndrome, que afirma que a perda auditiva acomete cerca de 80% dos indivíduos com SCdL<sup>5</sup>.

Quanto ao tipo de perda auditiva verificada pela ATL<sup>8,10,24,27-32</sup>, foi possível observar que a perda auditiva condutiva foi o tipo mais frequente, correspondendo a 49,20% dos indivíduos com SCdL avaliados, seguida da perda auditiva neurossensorial (13,49%) e da perda auditiva mista (11,11%). Apesar disto, cabe ressaltar que três estudos não especificaram o tipo de perda auditiva (26,19%)<sup>30-32</sup>.

Além dos dados mensurados pela ATL, o comprometimento coclear e de orelha média também foram verificados por meio das medidas de imitância acústica, EOA e PEATE.

No que diz respeito às medidas de imitância acústica, pode-se observar alta incidência da curva timpanométrica do tipo B, correspondendo a mais de 92,85% dos indivíduos com SCdL<sup>9,26,27</sup>, embora tenha sido encontrada curva do tipo A bilateral em dois estudos<sup>9,24</sup>.

Os reflexos acústicos, por sua vez, foram descritos em apenas dois dentre os quatro artigos que realizaram as medidas de imitância acústica, sendo encontrado um caso com reflexos acústicos presentes bilateralmente<sup>24</sup> e, um caso com ausência de reflexos bilateralmente, decorrente de comprometimento de orelha média (curva timpanométrica tipo B)<sup>26</sup>.

No que tange aos resultados das EOA, analisando os artigos que apresentaram esse achado, um deles encontrou ausência de EOA evocadas por produto de distorção e por estímulo transiente, em decorrência de uma perda auditiva condutiva<sup>26</sup>, enquanto o outro verificou presença de EOA evocadas por produto de distorção na orelha direita e ausência de respostas na orelha esquerda associado a uma perda auditiva neurossensorial<sup>26</sup>.

A maioria dos estudos verificaram a audição dos indivíduos com SCdL por meio do PEATE<sup>8-10,24-29,31,32</sup>, entretanto, somente dois deles relataram dados sobre as latências das ondas<sup>25,26</sup>, sendo que um deles apenas descreveu onda I e interpico I-V com latências normais<sup>25</sup> e o outro descreveu o PEATE com latências absolutas aumentadas e interpicos dentro da normalidade, confirmando comprometimento de orelha média deste paciente<sup>26</sup>.

Considerando a análise conjunta de diferentes tipos de procedimentos, observou-se que a perda auditiva

condutiva foi a mais encontrada, seguida pela perda auditiva neurossensorial. O uso de diferentes procedimentos para compor a bateria de avaliação audiológica, embora tenha gerado estudos com diferentes metodologias, o que prejudicou a obtenção de dados mais concisos na presente revisão, é um recurso clínico frequentemente utilizado na rotina clínica, visto que esses indivíduos não permitem a realização de alguns procedimentos, seja pela faixa etária ou pelo comprometimento intelectual que apresentam.

Essa maior incidência de perda auditiva condutiva não corroborou os dados obtidos em um estudo, que descreveu as perdas auditivas neurossensoriais como o comprometimento mais comum, seguido de perda auditiva condutiva<sup>11</sup>.

Dentre as mutações existentes nessa síndrome, um estudo destacou associação de perda auditiva condutiva em indivíduos com variante genética NIPBL (particularmente em mutações truncantes), no entanto, os autores descreveram que ainda são necessários maiores estudos, avaliando novas mutações identificadas na SCdL para confirmar esse achado e definir os melhores meios de acompanhar a audição de pacientes com SCdL<sup>29</sup>. Se confirmada esta hipótese em estudos futuros, esse achado pode justificar a divergência encontrada entre os dados obtidos na presente revisão e o estudo de Bergeron et al.<sup>11</sup>, visto que em nenhum dos estudos foi especificado o mapeamento genético dos indivíduos incluídos na pesquisa.

As possíveis etiologias para a perda auditiva condutiva nessa população, incluem: estenose do canal auditivo externo, anomalias ossiculares da orelha média, anomalias não especificadas da orelha média (tecidos moles inespecíficos que preenchem a orelha média) e otite média, aguda ou crônica<sup>11</sup>. Por esse motivo, a inserção de tubo de ventilação nem sempre é um recurso clínico viável para tratamento de orelha média desses pacientes, visto que alguns indivíduos apresentam malformações de orelha média que vai além da presença de secreção na cavidade<sup>9</sup>. Com relação as etiologias para a perda auditiva neurossensorial, destaca-se as anomalias da orelha interna, tal como a displasia coclear<sup>11</sup>.

No que se refere ao grau da perda auditiva, mensurado pela ATL e descrito em nove estudos<sup>8,10,24,27-32</sup>, constatou-se que o grau leve foi o mais predominante (46,82%), seguido do grau moderadamente severo que correspondeu a 23,01% dos resultados encontrados, o grau moderado, correspondendo a 11,11%, o grau profundo correspondendo a 10,31%

e o grau severo, o menos frequentemente encontrado, equivalente a 4,76%. Além disso, um estudo não especificou o grau da perda auditiva, correspondendo a 3,96% de todos os casos avaliados pela ATL<sup>30</sup>. Portanto, houve uma variação de grau leve a profundo, dentre os indivíduos avaliados, sendo o grau leve o mais predominante. Esses dados corroboraram os achados na literatura, que também verificaram essa variação, sendo que aproximadamente um terço dos pacientes apresentavam perda auditiva de grau leve<sup>11</sup>.

Também por meio do PEATE, verificou-se que o limiar eletrofisiológico variou de 40dBnNA<sup>25,27</sup> até ausência de respostas em 100 dBnNA<sup>25,32</sup>, sendo observada a presença de perda auditiva leve em 10% dos casos<sup>8</sup>, severa bilateral em mais de 40% dos indivíduos<sup>31</sup>, e profunda em 10% dos indivíduos<sup>8</sup>.

Contudo, ao comparar o grau da perda obtido pelo PEATE com o grau obtido pela ATL, pode-se perceber que a proporção do grau da perda auditiva é bastante diferente entre ambos os procedimentos (sendo mais frequente o grau severo no PEATE e o grau leve na ATL). Essa divergência pode ser justificada pelo fato de que indivíduos com fenótipo de maior gravidade na SCdL, geralmente não apresentam condições cognitivas para responder às tarefas solicitadas na ATL e, portanto, podem ser avaliados apenas por outras medidas objetivas que não dependem da resposta do indivíduo, por exemplo o PEATE. Assim, a ATL acaba sendo realizada em casos com expressão fenotípica mais leve, enquanto o PEATE torna-se o principal recurso possível para diagnóstico de casos de maior gravidade da SCdL, onde, conseqüentemente, mais sintomas estão presentes, e logo, mais estruturas do sistema auditivo podem estar comprometidas.

Sendo assim, a perda auditiva nessa população deve receber atenção especial e não deve ser aceita meramente como uma alteração inerente ao quadro da doença. Portanto, destaca-se a necessidade de avaliação e acompanhamento otorrinolaringológico e fonoaudiológico desde o nascimento em indivíduos com SCdL, incluindo exames audiológicos de rotina e estratégias para tratamento da perda auditiva (como tubo de ventilação, medicamentos e/ou uso de aparelho de amplificação sonora individual). Esse cuidado precoce possibilitará o diagnóstico e intervenção das alterações auditivas, impactando positivamente no desenvolvimento de linguagem e das habilidades auditivas, proporcionando uma melhora no desenvolvimento verbal, cognitivo, no âmbito social,

profissional e na qualidade de vida dos indivíduos com SCdL e seus familiares.

Para solucionar os problemas que o comprometimento auditivo pode causar, é importantíssimo que existam diretrizes de políticas públicas acerca do assunto. Para tanto, é imprescindível que haja uma bateria de testes diagnósticos, incluindo a avaliação de observação comportamental, ATL, EOA, PEATE e medidas de imitação acústica, e que, na detecção de qualquer alteração, tratamentos estejam à disposição do indivíduo, como: Implante Coclear (IC), BAHA (Bone Anchored Hearing Aid) e Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI), pois de acordo com a literatura<sup>11</sup>, esses indivíduos apresentam algum grau de sucesso com esses dispositivos.

## CONCLUSÃO

Indivíduos com SCdL apresentam alta incidência de perda auditiva, que pode variar de leve a profundo, sendo que a alteração de orelha média é o fator que apresenta maior influência no comprometimento audiológico.

## REFERÊNCIAS

- Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet*. 2015;88(1):1-12.
- Van Allen MI, Filippi G, Siegel-Bartelt J, Yong SL, Ritchie S, Toi A et al. Clinical variability within Brachmann-de-Lange syndrome: a proposed classification system. *Am J Med Genet*. 1993;47:947-58.
- Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet Part A*. 2008;46:51-9.
- Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H. Atlas de síndromes clínicas dismórficas. 3ª. ed. São Paulo: Manole, 1992.
- Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K et al., editores. *GeneReviews®* [homepage na internet]. University of Washington, Seattle (WA); 1993-2020. Initial Posting: September 16, 2005; Last Update: October 15, 2020. [acessado 1 jun 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>.
- Godinho R, Keogh I, Eavey R. Perda Auditiva Genética. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):100-4.
- Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett Peter M et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649-66.
- Kim J, Kim EY, Lee JS, Lee WS, Kim HN. Temporal bone CT findings in Cornelia de Lange syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:569-73.
- Jung J, Park S, Kim SH, Moon IS, Hwang KR, Lee JM et al. Ventilation tube insertion is not effective to the treatment of hearing impairment in pediatric patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2016;37(3):231-5.
- Marchisio P, Selicorni A, Pignataro L, Milani D, Baggi E, Lambertini L et al. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146(4):426-32.
- Bergeron M, Chang K, Ishman SL. Cornelia de Lange manifestations in otolaryngology: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2020;130(4):E122-E33.
- Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre RC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enferm*. 2007;15(3):508-11.
- Biblioteca/CIR - FSP/USP: Biblioteca Centro de Informação e Referência Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. EndNote basic: guia de uso. [acesso 17 jun 2021]. Disponível em: [http://www.biblioteca.fsp.usp.br/wp-content/uploads/2018/03/EndNote\\_basic\\_12.pdf](http://www.biblioteca.fsp.usp.br/wp-content/uploads/2018/03/EndNote_basic_12.pdf)
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editores. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. [acesso 17 jun 2021]. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>
- Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(9):1044-6.
- Marres HA, Cremers CW, Jongbloet PH. Hearing levels in the Cornelia de Lange syndrome. A report of seven cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1989;18(1):31-7.

17. Mariani M, Decimi V, Bettini LR, Maitz S, Gervasini C, Masciadri M et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: a report of 73 Italian patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(2):206-13.
18. Hamilton J, Clement WA, Kubba H. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014;78(9):1548-50.
19. Moore MV. Speech, hearing, and language in de Lange syndrome. *J Speech Hearing Dis.* 1970;35(1):66-9.
20. Pulec JL, Saadat D. Multichannel cochlear implantation in a child with Brachmann-de Lange syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(5):641-3.
21. Psillas G, Triaridis S, Chatzigiannakidou V, Constantinidis J. Cornelia de Lange syndrome and cochlear implantation. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2018;30(101):369.
22. Eliason MJ, Melzer JM, Gallagher TQ. Cornelia de Lange syndrome: what every otolaryngologist should know. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(8):E6-E9.
23. Kozłowski J, Wierzba J, Narozny W, Balcerska A, Stankiewicz C, Kuczkowski J. Auditory function in children with Brachmann-de Lange syndrome. *Otolaryngol Pol.* 2006;60(4):577-81.
24. Egelund EP. Congenital hearing loss in patients with Cornelia de Lange syndrome (a report of two cases). *J Laryngol Otol.* 1987;101(12):1276-9.
25. Ichiyama T, Hayashi T, Tanaka H, Nishikawa M, Furukawa S. Hearing impairment in two boys with Cornelia de Lange syndrome. *Brain Dev.* 1994;16(6):485-7.
26. Oliveira JRM, Oliveira VV, Manoel RR, Andrade ABS. Síndrome de Cornelia de Lange e deficiência auditiva: estudo de caso. *Pediatria Moderna.* 2009;45(1):22-4.
27. Chowdhury K, Keshree NK, Pathak A. Speech-language and audiological profile of Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Language in India.* 2016;(16):81-93.
28. Oikawa Y, Okami M, Tsukahara M, Sekiguchi M, Okami K. Normalization of auditory brainstem response in infant with Cornelia de Lange syndrome. *Pediatric otorhinolaryngology Japan.* 2015;36(1):58-64.
29. Marchisio P, Selicorni A, Bianchini S, Milani D, Baggi E, Cerutti M et al. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;(78):1045-8.
30. Janek KC, Smith DF, Kline AD, Benke JR, Chen ML, Kimball A et al. Improvement in hearing loss over time in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;(87):203-7.
31. Kaga K, Tamai F, Kitazumi E, Kodama K. Auditory brainstem responses in children with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;31(2-3):137-46.
32. Sakai Y, Watanabe T, Kaga K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;66(1):63-9.
33. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

## APÊNDICE 1

### Bases de dados, fontes de informação e estratégias de buscas utilizadas

Base de dados	Descritores
Embase <a href="https://www.embase.com/#search">https://www.embase.com/#search</a>	('audiology'/exp OR 'hearing impairment'/exp OR 'hearing disorder'/exp) AND 'de lange syndrome'/exp
ISI of Knowledge <a href="http://apps.webofknowledge.com">http://apps.webofknowledge.com</a>	TÓPICO: ((audiolog* OR hearing loss OR deaf* OR hearing disorder*) AND (de lange syndrome))
Lilacs <a href="https://lilacs.bvsalud.org/">https://lilacs.bvsalud.org/</a>	(audiolog*) OR (hearing loss) OR (deaf*) OR (hearing disorder*) AND (de lange syndrome)
PubMed-Medline <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	(((((audiolog*[Mesh] OR «hearing loss»[Mesh] OR deaf*[Mesh])) OR hearing disorder*[Mesh]) AND «de lange syndrome»[Mesh]
SciELO <a href="https://scielo.org/">https://scielo.org/</a>	EN: (audiolog\$) OR (hearing loss) OR (deaf\$) OR (hearing disorder\$) AND (de lange syndrome) PT: (audiolog\$) OU (perda auditiva) OU (surdez) OU (transtornos da audição) E (Síndrome de Cornélia de Lange)
Scopus <a href="https://www.scopus.com/">https://www.scopus.com/</a>	((audiolog\$) OR (hearing loss) OR (deaf\$) OR (hearing disorder\$) AND (de lange syndrome))
Fontes de Informação	Descritores
Google Scholar <a href="https://scholar.google.com.br/?hl=pt">https://scholar.google.com.br/?hl=pt</a>	audiology («hearing loss» OR deafness OR «hearing disorders») AND «de lange syndrome»
OpenGrey <a href="http://www.opengrey.eu/">http://www.opengrey.eu/</a>	«audiolog*» OR «hearing loss» OR «deaf*» OR «hearing disorder*» AND «de lange syndrome»
Proquest <a href="https://www.proquest.com/">https://www.proquest.com/</a>	(((((audiolog*) OR «hearing loss») OR deaf*)) OR hearing disorder*) AND «de lange syndrome»

Legenda: EN – Inglês; PT – Português.

## APÊNDICE 2

### Estudos que foram excluídos após leitura do texto completo e os respectivos motivos de exclusão

Referência	Justificativa da exclusão
1. Eliason MJ, Melzer JM, Gallagher TQ. Cornelia de Lange syndrome: what every otolaryngologist should know. <i>Ear, Nose &amp; Throat Journal</i> . 2017;96(8):E6-E9.	Não responde o objetivo do estudo
2. Hamilton J, Clement WA, Kubba H. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. <i>Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol</i> . 2014;78(9):1548-50.	Metodologia pouco específica
3. Kozłowski J, Wierzbą J, Narozny W, Balcerska A, Stankiewicz C, Kuczkowski J. Auditory function in children with Brachmann-de Lange syndrome. <i>Otolaryngol Pol</i> . 2006;60(4):577-81.	Sem acesso ao texto completo (Autor contatado)
4. Mariani M, Decimi V, Bettini LR, Maitz S, Gervasini C, Masciadri M et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: A report of 73 Italian patients. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> . 2016;172(2):206-13.	Metodologia pouco específica
5. Moore MV. Speech, hearing, and language in de Lange syndrome. <i>J Speech Hearing Dis</i> . 1970;35(1):66-9.	Metodologia pouco específica
6. Psillas G, Triaridis S, Chatzigiannakidou V, Constantinidis J. Cornelia De Lange syndrome and cochlear implantation. <i>Iran J Otorhinolaryngol</i> . 2018;30(101):369	Não responde o objetivo do estudo
7. Pulec JL, Saadat D. Multichannel cochlear implantation in a child with Brachmann-de Lange syndrome. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 1995;113(5):641-3.	Não responde o objetivo do estudo
8. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 1990;116(9):1044-6.	Não apresentou resultado com clareza
9. Marres HA, Cremers CW, Jongbloet PH. Hearing levels in the Cornelia de Lange syndrome. A report of seven cases. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 1989;18(1):31-7.	Não apresentou resultado com clareza

Estudos que foram excluídos após leitura do texto completo e os respectivos motivos de exclusão