

Liliane Aparecida Fagundes Silva<sup>1</sup>  
Chong Ae Kim<sup>2</sup>  
Carla Gentile Matas<sup>1</sup>

# Características da avaliação auditiva na síndrome de Williams: revisão sistemática

## *Characteristics of auditory evaluation in Williams syndrome: a systematic review*

### Descritores

Síndrome de Williams  
Perda Auditiva  
Cóclea  
Audiologia  
Audição

### Keywords

Williams Syndrome  
Hearing Loss  
Cochlea  
Audiology  
Hearing

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar por meio de uma revisão sistemática da literatura quais são as características da avaliação audiológica clínica de indivíduos com síndrome de Williams. **Estratégia de pesquisa:** Inicialmente foi determinada a seguinte pergunta de pesquisa: “Quais são as características da avaliação auditiva clínica em indivíduos com síndrome de Williams?”. A partir desta, foi realizado um levantamento bibliográfico em 4 bases de dados, utilizando-se dos seguintes descritores: síndrome de Williams (*Williams syndrome*), perda auditiva (*hearing loss*) e audiológica (*audiology*). **Crítérios de seleção:** Foram selecionados artigos com nível de evidência 1 ou 2, publicados na íntegra nos idiomas português brasileiro ou inglês. **Análise dos dados:** Foram analisados os resultados obtidos nos testes auditivos utilizados na rotina clínica, incluindo: imitancimetria, audiometria tonal, emissões otoacústicas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico. **Resultados:** 209 estudos foram encontrados, porém apenas 12 contemplaram os critérios de inclusão para o estudo. Foi possível observar prevalência de curva timpanométrica do tipo A, que pode ocorrer juntamente com ausência de reflexos acústicos, perda auditiva neurosensorial de grau leve a moderado acometendo principalmente as frequências altas, emissões otoacústicas ausentes ou de menor amplitude e potencial evocado auditivo de tronco encefálico sem alteração retrococlear. **Conclusão:** O comprometimento coclear é comum em indivíduos com síndrome de Williams e as principais alterações na avaliação auditiva nesta população são a ausência das emissões otoacústicas e dos reflexos acústicos bem como a presença de perda auditiva neurosensorial de grau leve a moderado principalmente nas frequências altas na audiometria tonal.

### ABSTRACT

**Purpose:** Identify the characteristics of the clinical audiological evaluation of individuals with Williams syndrome by means of a systematic literature review. **Research strategies:** The following research question was initially determined: “What are the characteristics of clinical auditory assessment in individuals with Williams syndrome?”. From this, a bibliographic search was conducted in four databases using the descriptors: Williams syndrome, Hearing loss, and Audiology. **Selection criteria:** Only full articles with evidence levels 1 or 2, published in Brazilian Portuguese or English, were selected. **Data analysis:** Results obtained in the auditory tests used in the clinical routine, namely: immittance test, pure-tone audiometry, otoacoustic emissions, and brainstem auditory evoked potential were analyzed. **Results:** Two hundred nine studies were found, but only 12 met the inclusion criteria for the study. It was possible to observe prevalence of type A tympanometry curve, which may occur with absence of acoustic reflexes, mild to moderate sensorineural hearing loss, affecting mainly the high frequencies, absent or less amplified otoacoustic emissions, and brainstem auditory evoked potential without retrocochlear alteration. **Conclusion:** Cochlear impairment is common in individuals with Williams syndrome and the main disorders found in the hearing assessment in this population are absence of otoacoustic emissions and acoustic reflexes, as well as presence of mild to moderate sensorineural hearing loss, mainly in the high-frequency range, observed by audiometry.

### Endereço para correspondência:

Liliane Aparecida Fagundes Silva  
R. Cipotânea, 51, Cidade  
Universitária, São Paulo (SP),  
Brasil, CEP: 05360-160.  
E-mail: liliane.fagundes@usp.br

Recebido em: Dezembro 13, 2017

Aceito em: Março 27, 2018

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina – FMUSP, Universidade de São Paulo – USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Unidade de Genética, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP - São Paulo (SP), Brasil.

**Fonte de financiamento:** nada a declarar.

**Conflito de interesses:** nada a declarar.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Williams (SW) faz parte de uma alteração de desenvolvimento neurológico, decorrente de uma microdeleção de aproximadamente 20 a 28 genes pertencentes ao braço longo do cromossomo 7q11.23<sup>(1-4)</sup>.

O fenótipo da SW é caracterizado por diversas anormalidades físicas<sup>(4-6)</sup> e neurológicas<sup>(7)</sup> que se manifestam concomitantemente a um quadro comportamental e cognitivo muito peculiar: por um lado, observa-se um alto nível de sociabilidade, com habilidades linguísticas e de reconhecimento de faces preservadas e, por outro lado, observa-se um déficit cognitivo global, incluindo uma extrema dificuldade de processamento visuo-espacial<sup>(8-12)</sup>. Além disso, a característica do fenótipo auditivo também tem sido alvo de muita investigação científica: a hipersensibilidade a sons, manifestada pela fonofobia e hiperacusia, é uma característica bem comum na SW<sup>(13-15)</sup>, que se contrapõe a uma fascinação aos sons e ao interesse musical também frequentemente observados nesta população<sup>(16-18)</sup>.

Estudos recentes têm investigado a ação de alguns genes localizados em algumas posições do cromossomo 7q11.23, entre eles, a *Elastin* (ELN), o *General Transcription Factor 21* (GTF21) e o *Lim Domain Kinase 1* (LIMK1), que, quando ausentes, podem ocasionar modificações anatomofisiológicas e, assim, comprometer o funcionamento das estruturas do sistema auditivo como um todo<sup>(14,15)</sup>.

Acredita-se que a deleção do gene ELN possa ser responsável por comprometer a função auditiva, uma vez que é capaz de alterar a perfusão da cóclea por estenose vascular, enrijecer a membrana basilar, desregular a proliferação celular, e, ainda, por ser capaz de prejudicar a transdução do sinal das células ciliadas<sup>(19)</sup>. Além disso, uma deficiência neste gene pode ser capaz de prejudicar o sincronismo dos estereocílios, atrasando a ativação do nervo coclear<sup>(20)</sup>.

Também, estudos realizados em ratos com deleção dos genes da família GTF21 têm observado que estes apresentaram hipersensibilidade aos sons, tais como indivíduos com SW<sup>(21,22)</sup>. Estudos descrevem que este gene é expressado nos tecidos neurosensoriais da cóclea, servindo como um receptor das células ciliadas nos neurônios do gânglio espiral, que são responsáveis por desencadear o potencial de ação para conduzir o estímulo auditivo para as vias auditivas centrais, na estria vascular, na membrana de Reissner e em vários outros tipos de células do órgão de Corti. Sendo assim, é possível que a disfunção dessas células contribua para um prejuízo na amplificação coclear por meio de um distúrbio no gradiente iônico e, assim, resulte em uma hipoaúscia<sup>(23)</sup>.

Ainda, o gene LIMK1 tem se mostrado importante para a transmissão sináptica, para o funcionamento do sistema nervoso central<sup>(24-27)</sup> e para a regulação da mobilidade das células ciliadas da cóclea. Desta forma, a deleção deste gene também pode estar correlacionada com o fenótipo auditivo observado na SW<sup>(28)</sup>.

Além desses, outros genes posicionados em regiões tipicamente deletadas em indivíduos com SW podem também contribuir para alterações auditivas observadas nesta síndrome. Estudos têm observado a expressão dos genes FZD9 e STX1A nos neurônios do gânglio espiral da cóclea<sup>(29,30)</sup>. Ainda, o gene STX1A parece estar relacionado com a atividade sináptica das células ciliadas

do órgão de Corti<sup>(29)</sup> e com o nível de serotonina que pode levar ao desenvolvimento de funções cognitivas específicas, tais como as habilidades musicais<sup>(31)</sup>.

Além disso, há hipótese de que exista um modelo genético exclusivo para o processamento dos sons em indivíduos com SW, que se estende além do sistema periférico<sup>(32)</sup>. Estudos que avaliaram modificações anatomofisiológicas no cérebro de indivíduos com SW, por meio de ressonância magnética, têm observado aumento no volume do córtex auditivo no hemisfério esquerdo<sup>(32-34)</sup> ou em ambos os hemisférios<sup>(35)</sup>.

Considerando que as modificações no sistema auditivo decorrentes das alterações genéticas podem comprometer a funcionalidade da audição, faz-se importante um maior conhecimento sobre quais são as alterações mais comuns que podem ser encontradas na avaliação auditiva dos pacientes com SW, com o objetivo de nortear quais são os principais testes a serem utilizados na rotina clínica de avaliação auditiva destes indivíduos.

## OBJETIVO

O objetivo da presente pesquisa foi identificar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, quais são as características da avaliação auditiva clínica de indivíduos com síndrome de Williams.

## ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Para iniciar a busca na literatura, foi elaborada a seguinte questão de estudo: “*Quais são as características da avaliação auditiva clínica em indivíduos com síndrome de Williams?*”

A seguir, uma busca no sistema DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) foi realizada, a fim de definir os descritores para iniciar o levantamento bibliográfico. Foram selecionados três descritores nos idiomas português brasileiro e inglês: síndrome de Williams (*Williams syndrome*), perda auditiva (*hearing loss*) e audiologia (*audiology*). Sendo assim, entre maio e julho de 2017, quatro buscas foram realizadas em cada base de dados, contando com as seguintes combinações:

- “*Williams syndrome*” and “*hearing loss*”;
- “*Williams syndrome*” and “*audiology*”;
- “síndrome de Williams” and “perda auditiva”;
- “síndrome de Williams” and “audiologia”.

As bases de dados selecionadas para a busca foram: *Scielo*, *Science Direct*, *Biblioteca Virtual da Saúde (BVS)* e *Pubmed*.

## CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Com a finalidade de responder à pergunta de pesquisa, foram incluídos, na presente revisão, artigos que estudaram a população de indivíduos com SW, nos idiomas português brasileiro e inglês e que apresentavam resultados dos testes de avaliação auditiva que são utilizados de rotina na prática clínica, dentre eles: Imitancimetria, Audiometria tonal, Emissões Otoacústicas (EOA) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE).

Considerando o pequeno número de artigos encontrados com o tema de interesse, foram incluídos para análise artigos publicados em qualquer ano e foram aceitos artigos com nível de evidência 1 ou 2, de acordo com os critérios do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*<sup>(36)</sup>. Foram excluídos da pesquisa estudos de casos-clínicos, capítulos de livros, resumos de congressos, cartas ao editor e opinião de especialista.

## ANÁLISE DOS DADOS

Para ser possível contabilizar o número total de artigos encontrados, uma tabela foi preenchida com a referência de cada estudo levantado. Ao finalizar o levantamento bibliográfico com cada combinação de descritores em cada base de dados, foi realizada uma pesquisa para identificar e excluir os títulos repetidos. Sequencialmente, dois revisores independentes leram os títulos de todos os estudos encontrados. Quando não era possível excluir o artigo apenas com a leitura do título, este artigo era selecionado para leitura do resumo. Quando era observado pelo resumo que o artigo se enquadrava dentro dos critérios de inclusão, este era selecionado para a leitura do texto completo.

Após finalizar esta etapa, os estudos selecionados para a presente revisão foram analisados quanto aos aspectos importantes para responder à pergunta de pesquisa no âmbito de objetivo, metodologia, resultados obtidos e conclusão. As divergências na análise dos estudos foram resolvidas por meio de discussão entre os revisores.

## RESULTADOS

### Resultados nas bases eletrônicas de dados

A somatória de trabalhos encontrados em cada busca foi de 209 artigos, sendo que a maior quantidade de artigos foi encontrada na base de dados *Science Direct*. Com o uso dos

descritores em inglês, também foi possível encontrar maior número de artigos. Após excluir os títulos repetidos, foi obtido um total de 156 títulos publicados (Tabela 1).

Considerando os critérios de inclusão, bem como a pergunta da pesquisa, foram lidos os títulos dos 156 artigos encontrados. A partir desta etapa, 119 artigos foram excluídos e foram lidos os resumos dos 37 artigos restantes. Após a leitura dos resumos, 18 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que um total de 12 artigos contemplaram todos os critérios e foram considerados para análise na presente revisão (Figura 1).

Considerando que cada estudo empregou diferentes tipos de procedimentos, para maior clareza dos estudos selecionados, optou-se por descrever inicialmente os principais critérios metodológicos de cada estudo (Tabela 2). Os resultados de cada estudo serão descritos a seguir, analisando cada procedimento de interesse do presente estudo (Imitanciométrica, Audiometria tonal, EOA e PEATE).

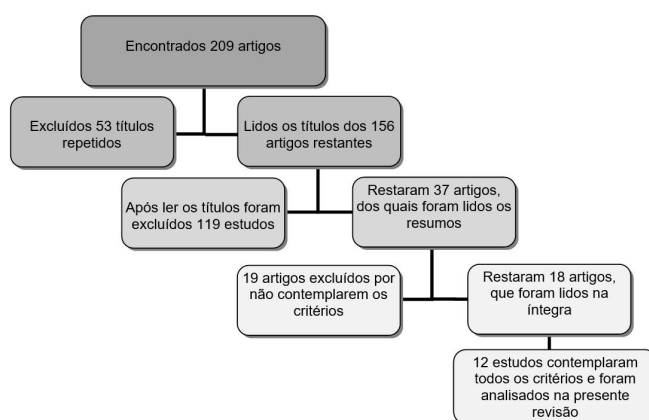


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos para análise

Tabela 1. Resultado do levantamento de dados da literatura

Base de dados	Descritor utilizado	Número de artigos encontrados	Número de artigos em cada base após excluir os repetidos	Número final de artigos após excluir os repetidos
Science Direct	"Williams syndrome" and "hearing loss"	123	136	156
	"Williams syndrome" and "audiology"	14		
	"síndrome de Williams" and "perda auditiva"	0		
BVS	"síndrome de Williams" and "audiologia"	9	22	
	"Williams syndrome" and "hearing loss"	23		
	"Williams syndrome" and "audiology"	1		
Pubmed	"síndrome de Williams" and "perda auditiva"	11	22	
	"síndrome de Williams" and "audiologia"	1		
	"Williams syndrome" and "hearing loss"	19		
SciELO	"Williams syndrome" and "audiology"	6	1	
	"síndrome de Williams" and "perda auditiva"	0		
	"síndrome de Williams" and "audiologia"	0		
	"Williams syndrome" and "hearing loss"	1		
	"Williams syndrome" and "audiology"	0		
	"síndrome de Williams" and "perda auditiva"	1		
	"síndrome de Williams" and "audiologia"	0		
	Total	209	181	

**Tabela 2.** Detalhamento dos aspectos metodológicos de cada estudo

Artigo	Tipo de estudo	Número amostral	Faixa etária	Procedimentos analisados
Johnson et al. <sup>(37)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	9 indivíduos com SW	Sem informação	Audiometria tonal; EOAT
Cherniske et al. <sup>(38)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	20 indivíduos com SW	Média de 38 anos (30-51 anos)	Audiometria tonal
Marler et al. <sup>(19)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	27 indivíduos com SW	Média de 15 anos (6-48 anos)	Audiometria tonal; EOAPD
Gothelf et al. <sup>(20)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	49 indivíduos com SW; Indivíduos com DT (sem informação do número amostral)	SW: faixa etária de 1-35 anos; DT: pareados por idade cronológica	Reflexos acústicos ipsilaterais; Audiometria tonal; EOAPD; PEATE
Attias et al. <sup>(39)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	21 indivíduos com SW; 21 indivíduos com DT	SW: faixa etária de 6-26 anos; DT: pareados por idade cronológica	Reflexos acústicos ipsi e contralaterais; EOAT com supressão
Marler et al. <sup>(40)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	81 indivíduos com SW; 14 indivíduos com DT	SW 1 (43 indivíduos): média de 12 anos (5-17 anos); SW 2 (38 indivíduos): média de 31 anos (18-59 anos); DT: média de 13 anos (7-32 anos)	Timpanometria; Audiometria tonal; EOAPD
Bedeschi et al. <sup>(41)</sup>	Estudo de coorte; Retrospectivo; Transversal	13 indivíduos com SW	Faixa etária de 17-44 anos	Audiometria tonal;
Pagialonga et al. <sup>(42)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	13 indivíduos com SW; 14 indivíduos com DT	SW: faixa etária de 7-23 anos; DT: faixa etária de 5-20 anos	EOAT; (Timpanometria, pesquisa de reflexos acústicos e audiometria tonal deveriam estar normais, pois foram utilizados como critério de inclusão)
Zarchi et al. <sup>(43)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	44 indivíduos com SW; 23 indivíduos com DT	SW: média de 16 anos (5-35 anos); DT: média de 17 anos (6-38 anos)	Timpanometria; Reflexos acústicos ipsilaterais; Audiometria tonal
Barozzi et al. <sup>(44)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	69 indivíduos com SW	Média de 11 anos (2-30 anos)	Timpanometria; Reflexos acústicos contralaterais; Audiometria tonal com reforço visual ou convencional; EOAT; PEATE
Barozzi et al. <sup>(45)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; longitudinal (1ª avaliação; 2ª avaliação após 5 anos e 3ª avaliação após 10 anos)	24 indivíduos com SW participaram da 1ª e da 2ª avaliação, sendo que apenas 10 destes participaram da 3ª avaliação	Média de 8 anos na 1ª avaliação (5-14 anos)	Timpanometria; Reflexos acústicos contralaterais; Audiometria tonal; EOAT
Pagialonga et al. <sup>(46)</sup>	Estudo de coorte; Prospectivo; Transversal	21 orelhas de 13 indivíduos com SW; 13 indivíduos com DT	SW: faixa etária de 9-31 anos; DT: pareados por idade cronológica	EOAPD; (Timpanometria, reflexos acústicos e audiometria tonal deveriam estar normais, pois foram utilizados como critério de inclusão)

**Legenda:** SW-Síndrome de Williams; DT-Desenvolvimento Típico; EOAT-Emissões Otoacústicas Transientes; EOAPD-Emissões Otoacústicas Produto de Distorção; PEATE-Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

### Análise dos estudos selecionados

O resultado do levantamento bibliográfico da presente pesquisa demonstrou que, embora não se tenha restringido o ano de publicação, os estudos de avaliação auditiva em pacientes

com SW são recentes (menos de 20 anos de publicação), o que sugere que esta é uma área de estudo relativamente nova.

Observou-se que a maioria dos estudos se utilizaram de uma amostra com uma ampla faixa etária e que alguns estudos reuniram um número amostral grande. No entanto, nem todos

os participantes realizaram todos os procedimentos, ou seja, dentro de um mesmo estudo, o número amostral para cada procedimento foi diferente, o que implica cautela na análise dos resultados.

### Imitanciometria

Dentre os 12 artigos selecionados, seis deles apresentaram resultados da imitanciometria, sendo que quatro descreveram os achados do registro da curva timpanométrica<sup>(37-40)</sup> e dois apresentaram apenas os achados dos reflexos acústicos<sup>(20,41)</sup>.

Dentre os quatro estudos que consideraram a análise da curva timpanométrica, a curva do tipo A foi predominante<sup>(37-40)</sup>, sendo que, em dois destes estudos, não foi observada a presença de curva timpanométrica do tipo B<sup>(37,40)</sup>. No primeiro estudo, foram observados resultados normais em 100% das crianças avaliadas (34 casos); quanto aos adultos, foi observado que sete, dentre os 32 avaliados, apresentaram outros tipos de curva timpanométrica que não a do tipo A: em cinco casos, a curva foi do tipo Ad; e, em dois casos, a curva foi do tipo C<sup>(37)</sup>. No segundo estudo, a curva timpanométrica do tipo A foi observada em mais de 65% de todas as avaliações. A curva timpanométrica do tipo C foi registrada apenas nas duas primeiras avaliações, sendo observada em 20% dos casos na primeira avaliação e, em 8% a 12% dos casos na segunda avaliação. Neste estudo, os reflexos acústicos contralaterais estiveram presentes em todos os indivíduos com curva timpanométrica do tipo A<sup>(40)</sup>.

Por outro lado, dois, dentre os quatro estudos, observaram presença da curva timpanométrica do tipo B em 23% dos casos<sup>(38,39)</sup>. Em um deles, observou-se também curva do tipo C em 8,1% dos casos e foram observados reflexos acústicos ausentes em mais de 50% dos casos que apresentaram condições normais de orelha média (curva timpanométrica do tipo A)<sup>(38)</sup>. No outro estudo, a curva timpanométrica do tipo A foi observada em 76,5% dos pacientes, sendo que, contrariamente ao estudo anterior, em todos os indivíduos que apresentaram curva timpanométrica tipo A os reflexos acústicos contralaterais estiveram presentes<sup>(39)</sup>.

Os dois estudos que analisaram somente a característica dos reflexos acústicos obtiveram maior porcentagem de ausência dos reflexos em indivíduos com SW. No primeiro estudo, foi observada uma maior porcentagem de ausência em indivíduos com a SW em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico<sup>(20)</sup>. No segundo estudo, a ausência dos reflexos foi observada em 62% a 86% dos pacientes avaliados, sendo que, nos pacientes que apresentaram reflexos presentes, o limiar deste foi maior do que em indivíduos com desenvolvimento típico<sup>(41)</sup>. Em ambos os estudos, os autores associaram este achado à queixa de hiperacusia frequentemente observada nesta população, considerando que uma das funções do reflexo do músculo estapediano é proteger o sistema auditivo de sons intensos.

De maneira geral, observou-se que a curva do tipo A é predominante nesta população, o que sugere que as alterações de orelha média não parecem ser uma característica específica nesta síndrome.

Quanto aos reflexos acústicos, embora dois estudos não tenham confirmado esta observação<sup>(39,40)</sup>, três outros estudos referiram

a ausência dos reflexos acústicos como uma característica muito comumente observada mesmo em pacientes sem comprometimentos de orelha média<sup>(20,38,41)</sup>. Cabe ressaltar que, em dois destes estudos, os autores concordaram em afirmar que esta possível deficiência na funcionalidade do músculo estapédio parece justificar a hiperacusia referida por estes pacientes<sup>(20,41)</sup>.

### Audiometria tonal

No que diz respeito aos dados de limiares auditivos em indivíduos com SW, foram identificados nove estudos que descreveram este achado.

Em um estudo preliminar, foram detectados 16 dentre 20 pacientes avaliados que apresentaram perda auditiva, sendo que oito deles apresentaram perda auditiva neurosensorial de grau leve a moderado bilateral, um apresentou perda auditiva neurosensorial de grau leve unilateral em frequências altas, e três indivíduos apresentaram perda auditiva neurosensorial em frequências altas e baixas ou perda auditiva condutiva<sup>(42)</sup>. Por outro lado, outro estudo descreveu uma prevalência bem menor de perda auditiva, no qual foram observados seis pacientes com limiares auditivos normais e três pacientes com perda auditiva em frequências altas<sup>(43)</sup>.

Em um outro estudo, foram observados limiares auditivos maiores em indivíduos com SW em comparação a indivíduos com desenvolvimento típico para as frequências a partir de 3 kHz, sendo predominantemente observada perda auditiva neurosensorial de grau leve a moderado. Apresentaram perda auditiva condutiva nas frequências inferiores a 2 kHz 10% dos indivíduos e 60% apresentaram perda auditiva coclear em frequências mais altas (de 3 a 8 kHz), sendo que 75% das perdas auditivas foram bilaterais. O grau da perda auditiva nas frequências altas variou de 25 a 55 dB na orelha direita e de 25 a 110 dB na orelha esquerda<sup>(20)</sup>.

Outro estudo também observou a presença de perda auditiva de grau leve na maior parte dos casos, sendo que apenas 11,3% dos casos apresentaram perda auditiva de grau moderado a profundo (limiar maior do que 40 dB), sendo as frequências altas (6 e 8 kHz) as mais afetadas. Quanto ao tipo da perda auditiva, foram observadas 26,1% dos casos do tipo neurosensorial, 21,6% mista e 9,1% dos casos, condutiva<sup>(38)</sup>.

Em um outro estudo, também foi observada presença de perda auditiva de grau leve a moderadamente severa em 63% das crianças em idade escolar e em 92% dos adultos, sendo que, em pelo menos 50% dos casos, a perda auditiva foi do tipo neurosensorial. Um outro estudo com metodologia muito semelhante observou, dentre 13 pacientes com SW, perda auditiva bilateral de grau leve em oito indivíduos (61,6%), sendo: em um caso condutiva; em dois casos mista; e em cinco casos, neurosensorial<sup>(44)</sup>.

Ainda, em um estudo que realizou uma triagem auditiva em 19 indivíduos, foi observado que 16 deles falharam no teste. Além desses, foram descritos oito casos de indivíduos que realizaram a audiometria tonal convencional, sendo que a perda auditiva neurosensorial foi observada em seis indivíduos<sup>(9)</sup>.

Com base nestes achados, foi notável a prevalência de perda auditiva em mais de 60% dos casos avaliados de indivíduos com

SW; apenas um artigo descreveu ter observado perda auditiva em apenas cerca de 33% dos casos, podendo, no entanto, o pequeno número amostral ter influenciado esses resultados<sup>(43)</sup>. Além desse, um outro artigo que avaliou crianças pequenas também observou uma porcentagem menor de perda auditiva<sup>(39)</sup>. Dentre as 16 crianças avaliadas por meio da audiometria com reforço visual, apenas duas apresentaram perda auditiva, ambas condutivas, sendo uma de grau leve e uma de grau moderado. Dentre os pacientes avaliados por meio da audiometria tonal convencional (53 casos), foi observada perda auditiva nas frequências de até 2 kHz em 22,6% dos casos (9,4% condutiva e 13,2% neurosensorial) e nas frequências mais altas (média dos limiares obtidos em 4, 6 e 8 kHz) esta porcentagem aumentou para 30% dos casos<sup>(39)</sup>.

Alguns estudos relacionaram a perda auditiva com a idade, sendo que esta parece ser de caráter progressivo em indivíduos com SW<sup>(39,40,43,44)</sup> e que se inicia ainda no começo da adolescência<sup>(39)</sup> ou no início da vida adulta<sup>(44)</sup>. Um estudo observou maior incidência de perda auditiva em indivíduos com mais de 15 anos de idade (46%) do que em indivíduos mais jovens (23%)<sup>(39)</sup>. Um outro estudo destacou o aparecimento da perda auditiva nestes indivíduos por volta dos 25 anos de idade<sup>(44)</sup>.

Considerando ainda o perfil progressivo da perda auditiva, um estudo realizou uma avaliação auditiva longitudinal dos pacientes (três avaliações ao longo de 10 anos de acompanhamento). Foi observada perda auditiva nas frequências mais baixas (média dos limiares obtidos em 0,5, 1 e 2 kHz) em 12,5%, 12,5% e 30% dos casos, respectivamente para a primeira, segunda e terceira avaliações, sendo essa predominantemente neurosensorial (apenas 4% de perda auditiva condutiva observada nas duas primeiras avaliações). Para as frequências mais altas (média dos limiares obtidos em 4, 6 e 8 kHz) foi observada predomínio de perda auditiva em 25%, 50% e 80% dos casos, respectivamente para as três avaliações<sup>(40)</sup>.

Quanto ao tipo de perda auditiva, o tipo neurosensorial foi o mais destacado. Seis estudos observaram a presença de perda auditiva condutiva<sup>(20,38-40,42,44)</sup>, no entanto o estudo que apresentou maior porcentagem deste tipo de perda foi de 10%<sup>(20)</sup>. Quanto às perdas mistas, estas foram descritas em apenas dois artigos, sendo que estas foram observadas em cerca de 15%<sup>(44)</sup> e 21% dos casos<sup>(38)</sup>. Desta forma, é possível observar que o comprometimento de orelha média não é um achado dominante em indivíduos com SW.

Ainda cabe ressaltar o que tange ao grau e configuração da perda auditiva. Foi possível observar a prevalência de perda auditiva de grau leve a moderado em todos os artigos que descreveram esta variável<sup>(20,38,39,42,44)</sup>. A descrição quanto à configuração também foi bem similar entre os estudos; em todos que destacaram esta variável a configuração predominante foi a descendente, sendo que as principais frequências acometidas foram as altas<sup>(20,38-40,42,43)</sup>, a partir de 3 kHz para alguns autores<sup>(20,39,40)</sup> e em 6 e 8 kHz para outros<sup>(38)</sup>.

### **Emissões Otoacústicas (EOA)**

A análise das EOA foi observada em nove artigos, sendo que quatro deles avaliaram as Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD)<sup>(19,20,45)</sup> e cinco deles avaliaram as Emissões Otoacústicas com estímulo Transiente (EOAT)<sup>(39-41,43,46)</sup>.

Nos estudos com EOAPD, os resultados foram convergentes no sentido de observarem respostas de menor amplitude em indivíduos com SW em comparação à indivíduos normais<sup>(19,20,37,45)</sup>, podendo diferir de 2 a 11 dB<sup>(45)</sup>. Além disso, um dos estudos também observou ausência das EOAPD em 23% dos casos<sup>(20)</sup> e um outro também destacou maior acometimento nas frequências altas<sup>(37)</sup>. Nestes quatro estudos, os autores concordaram em destacar uma disfunção coclear nesta população, principalmente para as frequências médias e altas e indicaram a avaliação das EOAPD como importante método para detectar achados subclínicos de danos nas células ciliadas da cóclea.

No que tange à avaliação por meio das EOAT, um dos estudos observou quatro pacientes que apresentaram limiares auditivos normais, porém EOAT ausentes<sup>(43)</sup>. Também, um outro estudo observou EOAT ausentes em 39% a 48% dos pacientes com audição normal e sem comprometimento de orelha média<sup>(39)</sup>. Tais resultados demonstraram um prejuízo da função das células ciliadas da cóclea e a importância do monitoramento auditivo por meio das EOAT, considerando que esta medida parece ser útil para refletir algum comprometimento auditivo, mesmo quando os limiares auditivos ainda não estão alterados.

Um outro estudo verificou as medidas de EOAT por meio de três análises: energia extraída das EOAT de banda larga, energia extraída das EOAT em cada um dos componentes de frequência de banda estreita, e a latência extraída apenas dos componentes de frequência. Os autores observaram menor energia, tanto nas respostas das EOAT de banda larga em indivíduos com SW (23,5 dB NPS) em comparação a indivíduos com desenvolvimento típico (30,8 dB NPS), como para a energia por componentes de frequência (com diferença média entre os dois grupos de 5-9 dB NPS, distribuídas quase uniformemente em toda a faixa de frequência). Na análise da latência nos componentes de frequência, foi observada maior latência em indivíduos com SW em comparação à indivíduos com desenvolvimento típico, sendo que a diferença entre ambos os grupos foi de 0,6 a 1,5 ms<sup>(46)</sup>.

Também, um dos estudos avaliou as EOAT com supressão. Os resultados mostraram um efeito de supressão das EOAT mais alto em indivíduos com SW do que indivíduos com desenvolvimento típico, o que, segundo os autores, sugeriu uma maior atividade do sistema eferente olivococlear medial, e que esta alteração funcional pode contribuir com a hiperacusia presente nesses pacientes<sup>(41)</sup>.

Ainda, um último estudo que monitorou as respostas das EOAT ao longo do tempo, observou também um perfil progressivo de perda das EOAT. Observou-se ausência das EOAT em cerca de 50%, 60% e 70% dos pacientes que apresentaram médias dos limiares em frequências baixas normais, respectivamente nas três avaliações. Segundo os autores, esses dados sugeriram uma fragilidade coclear em indivíduos com SW<sup>(40)</sup>.

A análise das respostas das EOA descrita nestes nove artigos demonstrou achados muito semelhantes para ambos os estímulos acústicos empregados. Os resultados têm demonstrado ausência ou diminuição da amplitude das EOA na população com SW, mesmo em indivíduos com limiares auditivos normais. De maneira geral, os autores relataram que este achado demonstra uma fragilidade ou disfunção coclear nestes indivíduos e sugeriram

que a avaliação das EOA é uma medida de extrema importância para esta população.

### Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

No que diz respeito à análise dos PEATE, apenas dois estudos consideraram e descreveram estes achados.

O primeiro estudo, apesar de ter observado aumento nos valores de latência (em indivíduos com SW em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico) da onda I em 61,9% dos casos (média de 1,78 ms e 1,63 ms para ambos os grupos, respectivamente), da onda III em 42,9% dos casos (média de 3,98 ms e 3,7 ms para ambos os grupos, respectivamente) e da onda V em 23,8% dos casos avaliados (média de 5,9 ms e 5,52 ms para ambos os grupos, respectivamente), os intervalos interpicos mantiveram-se preservados e sem diferença entre os grupos. Desta forma, os autores destacaram que a alteração nas latências das ondas III e V foram decorrentes do atraso na latência da onda I, descartando comprometimento de condução neural<sup>(20)</sup>.

No segundo estudo, o PEATE foi realizado em 14 pacientes. Os valores de latência observados em indivíduos com SW foram: entre 1,38 ms e 1,94 ms para a onda I, entre 3,44 ms e 4,16 ms para a onda III e entre 5,08 ms e 6,02 ms para a onda V. Quanto aos intervalos interpicos, os valores observados foram: entre 1,92 ms e 2,58 ms para o interpico I-III, entre 1,52 ms e 1,88 ms para o interpico III-V e entre 3,6 ms e 4,32 ms para o interpico I-V. Os autores consideraram tais resultados normais e sugeriram ausência de comprometimento retrococlear nesta população<sup>(39)</sup>.

Apesar de ambos os estudos terem descartado comprometimento retrococlear nestes indivíduos, um deles<sup>(20)</sup> observou aumento nos valores de latência de todas as ondas, o que é um dado importante para se considerar na rotina clínica. Desta forma, os resultados de apenas dois artigos parecem ser insuficientes para determinar uma conclusão quanto aos valores de latência esperados em indivíduos com SW.

Assim, mais estudos avaliando os PEATE em amostras maiores desta população seriam úteis a fim de confirmar os resultados quanto à funcionalidade e integridade das vias auditivas centrais ao nível de tronco encefálico em indivíduos com SW.

Embora o fenótipo da SW seja tão instigante, observou-se, de maneira geral, convergência nos resultados dos estudos, evidenciando um notável comprometimento coclear nesta população.

Os dados de todas essas avaliações analisados em conjunto reforçam a necessidade de acompanhamento otorrinolaringológico rotineiro com monitoramento auditivo completo, incluindo vários testes auditivos, na população com SW. Tal acompanhamento deve-se iniciar desde o começo da vida, buscando o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, a intervenção e a melhoria da qualidade de vida destes indivíduos.

### CONCLUSÃO

Com base nos artigos analisados no presente estudo, pode-se concluir que as principais alterações na avaliação auditiva em indivíduos com SW se dão pela ausência das emissões otoacústicas,

ausência do reflexo acústico e presença de perda auditiva neurossensorial de grau leve a moderado principalmente nas frequências altas na audiometria tonal, sendo que tais resultados evidenciam um comprometimento coclear nesta população.

No que tange à imitanciométrie foi possível observar prevalência de curva timpanométrica do tipo A, demonstrando ausência de comprometimento de orelha média e, quanto à avaliação por meio dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, não foi observada alteração retrococlear nestes indivíduos.

### REFERÊNCIAS

1. Korenberg JR, Chen XN, Hirota H, Lai Z, Bellugi U, Burian D, et al. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *J Cogn Neurosci*. 2000;12(Suppl. 1):89-107. <http://dx.doi.org/10.1162/089892900562002>. PMID:10953236.
2. Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Genética e linguagem na Síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. *Pro Fono*. 2006;18(3):331-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-56872006000300013>. PMID:17180802.
3. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL. Williams Syndrome: a genetic deletion disorder presenting clues to the biology of sociability and clinical challenges of hypersociability. *CNS Spectr*. 2007;12(12):903-7. <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852900015686>. PMID:18163035.
4. Sugayama SM, Leone C, Chauffaille ML, Okay TS, Kim CA. Síndrome de Williams: proposta de sistema de pontuação para diagnóstico clínico. *Clinics*. 2007;62(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322007000200011>. PMID:17505701.
5. von Beust G, Laccione FA, del Pilar Andriano M, Wessel A. Clinical aspects and genetics of Williams-Beuren syndrome- Clinical and molecular genetic study of 44 patients with suspected Williams-Beuren syndrome. *Klin Padiatr*. 2000;212(2):299-307. PMID:11190824.
6. Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Faith Berman K. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):380-93. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1906>. PMID:16760918.
7. Gagliardi C, Martelli S, Burt MD, Borgatti R. Evolution of neurologic features in Williams syndrome. *Pediatr Neurol*. 2007;36(5):301-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.001>. PMID:17509461.
8. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai I, St George M. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci*. 2000(12, Suppl 1):7-29. <http://dx.doi.org/10.1162/089892900561959>. PMID:10953231.
9. Bellugi U, Korenberg JE, Klima ES. Williams syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. *Clin Neur Res*. 2001;1(3):217-29. [http://dx.doi.org/10.1016/S1566-2772\(01\)00008-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1566-2772(01)00008-1).
10. Volterra V, Caselli MC, Capirci O, Tonucci F, Vicari S. Early linguistic abilities of Italian children with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol*. 2003;23(1-2):33-58. <http://dx.doi.org/10.1080/87565641.2003.9651886>. PMID:12730019.
11. Järvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL, et al. Defining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev Psychopathol*. 2008;20(1):1-35. <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579408000011>. PMID:18211726.
12. Järvinen-Pasley A, Vines BW, Hill KJ, Yam A, Grichanik M, Mills D, et al. Cross-modal influences of affect across social and non-social domains in individuals with Williams syndrome. *Neuropsychologia*. 2010;48(2):456-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.003>. PMID:19822162.
13. Levitin DJ, Cole K, Lincoln A, Bellugi U. Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(5):514-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00376.x>. PMID:15845131.
14. Zarchi O, Attias J, Gothelf D. Auditory and visual processing in Williams syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;47(2):125-31. PMID:20733255.

15. Attias J. New findings on hyperacusis in Williams syndrome. *ENT and Audiology News*. 2013;21-6:76-8.
16. Lenhoff HM, Perales O, Hickok G. Absolute pitch in Williams syndrome. *Music Percept*. 2001;18(4):491-503. <http://dx.doi.org/10.1525/mp.2001.18.4.491>.
17. Levitin DJ, Cole K, Chiles M, Lai Z, Lincoln A, Bellugi U. Characterizing the musical phenotype in individuals with Williams syndrome. *Child Neuropsychol*. 2004;10(4):223-47. <http://dx.doi.org/10.1080/09297040490909288>. PMID:15621847.
18. Lense MD, Dykens EM. Musical learning in children and adults with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(9):850-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01611.x>. PMID:22974236.
19. Marler JA, Elfenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 2005;138(4):318-27. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30970>. PMID:16222677.
20. Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: Characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology*. 2006;66(3):390-5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000196643.35395.5f>. PMID:16476938.
21. Li HH, Roy M, Kuscuglu U, Spencer CM, Halm B, Harrison KC, et al. Induced chromosome deletions cause hypersociability and other features of Williams-Beuren syndrome in mice. *EMBO Mol Med*. 2009;1(1):50-65. <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.200900003>. PMID:20049703.
22. Lucena J, Pezzi S, Aso E, Valero MC, Carreiro C, Dubus P, et al. Essential role of N-terminal region of TFII- $\beta$  in viability and behavior. *BMC Med Genet*. 2010;11(1):61. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-11-61>. PMID:20403157.
23. Canales CP, Wong ACY, Gunning PW, Housley GD, Hardeman EC, Palmer SJ. The role of GTF2IRD1 in the auditory pathology of Williams-Beuren Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6):774-80. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.188>. PMID:25248400.
24. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Falls DL, Jia Z. Regulation of spine morphology and synaptic function by LIMK1 and the actin cytoskeleton. *Rev Neurosci*. 2003;14(3):233-40. <http://dx.doi.org/10.1515/REVNEURO.2003.14.3.233>. PMID:14513866.
25. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson M, et al. Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron*. 2002;35(1):121-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00758-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00758-4). PMID:12123613.
26. Hoogenraad CC, Akhmanova A, Galjart N, De Zeeuw CI. LIMK1 and CLIP-115: linking cytoskeletal defects to Williams syndrome. *BioEssays*. 2004;26(2):141-50. <http://dx.doi.org/10.1002/bies.10402>. PMID:14745832.
27. Scott RW, Olson MF. LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(6):555-68. <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-007-0165-6>. PMID:17294230.
28. Matsumoto N, Kitani R, Kalinec F. Linking LIMK1 deficiency to hyperacusis and progressive hearing loss in individuals with Williams syndrome. *Commun Integr Biol*. 2011;4(2):208-10. <http://dx.doi.org/10.4161/cib.4.2.14491>. PMID:21655442.
29. Safieddine S, Wenthold RJ. SNARE complex at the ribbon synapses of cochlear hair cells: analysis of synaptic vesicle- and synaptic membrane-associated proteins. *Eur J Neurosci*. 1999;11(3):803-12. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00487.x>. PMID:10103074.
30. Shah SM, Kang YJ, Christensen BL, Feng AS, Kollmar R. Expression of Wnt receptors in adult spiral ganglion neurons: frizzled 9 localization at growth cones of regenerating neurites. *Neuroscience*. 2009;164(2):478-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.049>. PMID:19716861.
31. Di Rosa C, Cieri F, Antonucci I, Stuppia L, Gatta V. Music in DNA: from Williams syndrome to music genes. *Open J Genet*. 2015;5(1):12-26. <http://dx.doi.org/10.4236/ojgen.2015.51002>.
32. Wengenroth M, Blatow M, Bendszus M, Schneider P. Leftward lateralization of auditory cortex underlies holistic sound perception in Williams syndrome. *PLoS One*. 2010;5(8):e12326. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012326>. PMID:20808792.
33. Lenhoff HM, Wang PP, Greenberg F, Bellugi U. Williams syndrome and the brain. *Sci Am*. 1997;277(6):68-73. <http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican1297-68>. PMID:9388834.
34. Holinger DP, Bellugi U, Mills DL, Korenberg JR, Reiss AL, Sherman GF, et al. Relative sparing of primary auditory cortex in Williams syndrome. *Brain Res*. 2005;1037(1-2):35-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2004.11.038>. PMID:15777750.
35. Martens MA, Reutens DC, Wilson SJ. Auditory cortical volumes and musical ability in Williams syndrome. *Neuropsychol*. 2010;48(9):2602-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.007>. PMID:20457168.
36. Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Oxford: CEBM; 2009 [citado em 2017 Jun 2]. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
37. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: Cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(2):249-65. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30262>. PMID:20425785.
38. Zarchi O, Attias J, Raveh E, Basel-Vanagaite L, Saporta L, Gothelf D. A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) Syndromes. *J Pediatr*. 2011;158(2):301-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.056>. PMID:20846670.
39. Barozzi S, Soi D, Comiotto E, Borghi A, Gavioli C, Spreafico E, et al. Audiological findings in Williams syndrome: a study of 69 patients. *Am J Med Genet*. 2012;158A(4):759-71. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35241>. PMID:22411878.
40. Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C, et al. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur J Med Genet*. 2013;56(9):490-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.07.001>. PMID:23886711.
41. Attias J, Raveh E, Ben-Naftali NF, Zarchi O, Gothelf D. Hyperactive auditory efferent system and lack of acoustic reflexes in Williams syndrome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2008;19(3-4):193-207. <http://dx.doi.org/10.1515/JBCPP.2008.19.3-4.193>. PMID:19025031.
42. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 2004;131(3):255-64. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30400>. PMID:15534874.
43. Johnson LB, Comeau M, Clarke KD. Hyperacusis in Williams syndrome. *J Otolaryngol*. 2001;30(2):90-2. <http://dx.doi.org/10.2310/7070.2001.20811>. PMID:11770962.
44. Bedeschi MF, Bianchi V, Colli AM, Natacci F, Cereda A, Milani D, et al. Clinical follow-up of young adults affected by Williams syndrome: experience of 45 Italian patients. *Am J Med Genet*. 2011;155(2):353-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33819>. PMID:21271653.
45. Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, Soi D, Cesarani A, Spreafico E, et al. Analysis of subtle auditory dysfunctions in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(11):1861-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.08.010>. PMID:25193583.
46. Paglialonga A, Barozzi S, Brambilla D, Soi D, Cesarani A, Gagliardi C, et al. Cochlear active mechanisms in young normal-hearing subjects affected by Williams syndrome: Time-frequency analysis of otoacoustic emissions. *Hear Res*. 2011;272(1-2):157-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2010.10.004>. PMID:20969939.

### Contribuição dos autores

*LAFS foi responsável pela coleta, tabulação e análise dos dados, bem como elaboração do manuscrito; CAK e CGM foram responsáveis pelo delineamento do estudo e orientação geral das etapas de execução e elaboração do manuscrito.*