

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

MELISSA ZATTONI ANTONELI

**Investigação do sistema auditivo na displasia frontonasal
isolada e sindrômica**

**BAURU
2010**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MELISSA ZATTONI ANTONELI

**Investigação do sistema auditivo na displasia frontonasal
isolada e sindrômica**

Tese apresentada ao Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da
Universidade de São Paulo, para obtenção
do título de DOUTOR em Ciências da
Reabilitação.

Área de concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas
Orientador: Prof. Dr. Neivo Luiz Zorzetto

BAURU

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Antoneli, Melissa Zattoni

A88i Investigação do sistema auditivo na displasia frontonasal isolada e sindrômica / Melissa Zattoni Antoneli. Bauru, 2010.

153 p.: il.; 30 cm.

Tese (Doutorado – Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Neivo Luiz Zorzetto

1. Displasia frontonasal. 2. Potenciais Evocados Auditivos. 3. Tronco Encefálico. 4. Vias Auditivas.

CDD: 616.855

FOLHA DE APROVAÇÃO

Melissa Zattoni Antoneli

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de DOUTOR em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição (Orientador): _____

Prof^a. Dr^a. Inge Elly Kiemle Trindade

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da Tese junto à SPG: ____/____/____

Melissa Zattoni Antoneli

03 de novembro de 1981 Bauru-SP	Nascimento
1999 – 2002	Curso de Graduação em Fonoaudiologia – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP).
2003 – 2004	Curso de Aprimoramento Profissional / FUNDAP – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP.
2004 – 2006	Curso de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Área de Concentração Distúrbios da Comunicação Humana, Nível Mestrado. Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP.
2006 – 2010	Curso de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Área de Concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas, Nível Doutorado. Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP.
2008 até o presente	Fonoaudióloga do Setor de Fonoaudiologia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho

A Deus,

Fonte da vida, do amor e da sabedoria.

Ao meu marido Marcelo,

Amor da minha vida, que compartilhou comigo os momentos mais difíceis dessa jornada, demonstrando companheirismo exemplar.

Aos meus pais Luiz Carlos e Magaly,

Motivos maiores de minhas realizações pessoais e profissionais, meus grandes incentivadores.

Ao meu irmão Rafael,

Que me prova involuntariamente, a cada dia, o valor e a intensidade dos laços de família.

A vocês, meus amores, dedico este estudo com toda a sinceridade e profunda gratidão.

AGRADECIMENTOS

Prof^a Dr^a Inge Elly Kiemle Trindade, presidente da comissão de pós-graduação do HRAC-USP, pela determinação com que dirige nossos cursos.

Prof. Dr. Neivo Luiz Zorzetto, que começou a me ensinar no primeiro ano da graduação, me orientou no mestrado e continua me ensinando até hoje.

Prof^a Dr^a Célia Maria Giacheti, por compartilhar sua valiosa experiência em fonoaudiologia e displasia frontonasal.

Prof^a Dr^a Kátia Flores Genaro, professora querida, que generosamente contribuiu com sua ampla experiência científica e me auxiliou em momento decisivo.

Prof. Dr. Antonio Richieri-Costa, eterno mestre, que não hesitou em compartilhar seu amplo conhecimento em genética, fornecendo soluções brilhantes.

Prof^a Dr^a Maria Leine Guion-Almeida, pelo auxílio no estudo de cada diagnóstico genético e pela inestimável colaboração no exame de qualificação.

Dr^a Roseli Maria Zechi-Ceide, pela importante ajuda na revisão do conteúdo de sua área, compartilhando seu amplo conhecimento em genética.

Dr. Christiano de Giacomo Carneiro, pela colaboração no exame de qualificação e pela disponibilidade para discussão do trabalho.

Amigas do Setor de Fonoaudiologia **Adriana Guerta, Andréa Farah, Cristina Guedes, Giovana Brandão, Haline Miguel, Maria Cristina Zimmermann, Renata Yamashita, Rosana Prado, Sílvia Piazzentin-Penna, Tatiane Totta e Vera Valente**, que me acolheram durante essa jornada e me ajudaram a continuar caminhando, oferecendo apoio e palavras de incentivo.

Ms. Cristina Guedes de Azevedo Bento-Gonçalves, chefe do Setor de Fonoaudiologia, pelo valioso auxílio na fase final deste trabalho, me proporcionando momentos em que pude me dedicar exclusivamente a ele.

Andréa, Haline, Giovana e Tatiane, que foram além do companheirismo cotidiano e me ensinaram na prática o real significado da amizade.

Cláudia Danielli e Tatiana Cassab, amigas queridas, pelo companheirismo e pela convivência que me auxiliou tanto com dicas profissionais e acadêmicas quanto com conselhos pessoais.

Daniela Ruiz, Renata Furlan e Cida, amigas do Setor de Genética, pelo auxílio constante, pela amizade e pelo carinho.

Nancy Nakata e Siulan Pittoli, pela solicitude com que sempre me auxiliaram e pela paciência com que esclareceram minhas dúvidas.

Adriano Peixoto, pela ajuda na redação final da tese e pelo companheirismo sempre presente.

Eliana Mendes, pela alegria contagiante e pelos valiosos conselhos.

Andréia, Rogério e Zezé, amigos da Secretaria de Pós-Graduação, pelo respaldo necessário, pelo pronto auxílio e pelas palavras amigas.

Pacientes e seus pais, que colaboraram de forma tão rica e espontânea com este estudo, especialmente pelas horas gastas para concluir os exames.

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro durante os meses iniciais deste estudo.

A todos vocês, muito obrigada!



*"Eu sei quem eu era quando acordei hoje de manhã,
mas já mudei uma porção de vezes desde que isso
aconteceu"*

Alice no País das Maravilhas
Lewis Carrol

Imagem adaptada de capa da revista *Science*, publicada em setembro de 2008, com imagens de microscopia eletrônica reais transportadas a um contexto de fantasia, inspirada em cena de "Alice no País das Maravilhas".

RESUMO

Antoneli MZ. Investigação do sistema auditivo na displasia frontonasal isolada e sindrômica [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.

Objetivo: Realizar uma investigação do sistema auditivo em indivíduos com displasia frontonasal quanto à acuidade e quanto à condução do estímulo sonoro até o nível do tronco encefálico, correlacionando com as características clínicas.

Modelo: Análise prospectiva descrevendo os achados da avaliação audiológica em indivíduos com sinais clínicos de displasia frontonasal.

Local de Execução: Setor de Genética, HRAC-USP.

Participantes: 21 pacientes, na faixa etária de 7 a 42 anos, sendo 14 do sexo feminino e 7 do sexo masculino.

Variáveis: Limiares audiométricos em decibels nas frequências de 0,25 a 8 kHz nas duas orelhas, tipo de curva timpanométrica nas duas orelhas, latências absolutas das ondas I, III e V; latências interpícos I-V, III-V e I-III e diferença interaural da onda V do PEATE, em milissegundos, para cada orelha.

Resultados: Limiares audiométricos normais em 15 (70%) indivíduos e alterados em 5 (25%), a maior parte dos casos compatíveis com perda auditiva condutiva. Na timpanometria, 30 orelhas (72%) apresentaram curva tipo A, 5 (12%) tipo C, 4 (9%) tipo Ar e 3 (7%) tipo B. Os valores médios em milissegundos das latências absolutas e interpícos nas orelhas direita e esquerda respectivamente foram os seguintes. Onda I: 1,92 e 1,91; onda III: 3,97 e 3,97; onda V: 5,88 e 5,88; interpícos I-V: 3,96 e 3,97; interpícos III-V: 1,91 e 1,92; interpícos I-III: 2,05 e 2,03 e diferença interaural da onda V: 0,04.

Conclusões: Os indivíduos com DFN estudados não apresentaram alterações na via auditiva desde sua porção periférica até o tronco encefálico. As alterações condutivas encontradas são provavelmente relacionadas às patologias de orelha média decorrentes da fissura de palato, presente nesses casos. Sugerimos a avaliação de níveis mais altos dentro do sistema auditivo.

Palavras-chave: Displasia frontonasal. Potenciais evocados auditivos. Tronco encefálico. Vias auditivas.

ABSTRACT

Antoneli MZ. Auditory system investigation in isolated and syndromic frontonasal dysplasia [thesis]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.

Objective: To evaluate the auditory system in patients with frontonasal dysplasia (FND) considering hearing sensitivity and sound stimulus conduction from cochlea to brainstem.

Model: A prospective analysis describing audiological evaluation results in patients with clinical signs of FND.

Setting: Genetics Department, HRAC-USP.

Participants: 21 patients, aged from 7 to 42 years, 14 females and 7 males.

Variables: Audiometric thresholds, in decibels, obtained by testing frequencies from 0,25 to 8 kHz, both ears; type of tympanometric curve in both ears; waves I, III and V absolute latencies; interpeak intervals I-V, III-V and I-III and wave V interear difference of ABR, in miliseconds, considering both right and left ears.

Results: Hearing thresholds were normal in 15 (70%) patients and abnormal in 5 (25%), most with conductive hearing loss. Tympanometric curve was type A in 30 (72%) ears, type C in 5 (12%), type Ar in 4 (9%) and type B in 3 (7%). Mean values, in miliseconds, of absolute latencies and interpeaks recorded from right and left ears, respectively, were: wave I= 1,92 and 1,91; wave III= 3,97 and 3,97; wave V= 5,88 and 5,88; interpeak I-V= 3,96 and 3,97; interpeak III-V= 1,91 and 1,92; interpeak I-III= 2,05 and 2,03 and wave V interear difference= 0,04.

Conclusions: Patients with FND showed no abnormalities in the auditory system from cochlea to brainstem in our study. Mild conductive hearing loss found in some of them is probably related to cleft palate, occurring in these cases. We suggest further evaluation of hearing pathways in higher levels.

Key words: Frontonasal dysplasia. Auditory evoked potentials. Brain stem. Auditory pathways.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Alterações craniofaciais de linha média e sua correlação com o nível de SHH no tecido embrionário (Brugmann et al 2010 modificado).....	33
Figura 2 -	Posição do paciente adotada para o registro do PEATE, representada por voluntária (fonte: foto ilustrativa).....	68
Figura 3 -	Equipamento utilizado, sala acusticamente tratada e maca para acomodação do paciente durante a aquisição do PEATE.....	69
Figura 4 -	Indivíduo 1 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	74
Figura 5 -	Indivíduo 2 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	75
Figura 6 -	Indivíduo 3 na posição frontal (a) e perfil (b).....	76
Figura 7 -	Indivíduo 4 na posição frontal (a) e detalhes de face (b).....	77
Figura 8 -	Indivíduo 5 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	78
Figura 9 -	Indivíduo 6 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).....	79
Figura 10 -	Indivíduo 7 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	80
Figura 11 -	Indivíduo 8 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).....	81
Figura 12 -	Indivíduo 9 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).....	82
Figura 13 -	Indivíduo 10 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).....	83
Figura 14 -	Indivíduo 11 na posição frontal (a) e perfil (b).....	84

Figura 15 -	Indivíduo 12 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes da última intervenção cirúrgica realizada (c).....	85
Figura 16 -	Indivíduo 13 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	86
Figura 17 -	Indivíduo 14 na posição frontal (a) e perfil (b).....	87
Figura 18 -	Indivíduo 15 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	88
Figura 19 -	Indivíduo 16 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	89
Figura 20 -	Indivíduo 17 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	90
Figura 21 -	Indivíduo 18 na posição frontal (a), perfil esquerdo (b) e perfil direito (c).....	91
Figura 22 -	Indivíduo 19 na posição frontal (a), perfil esquerdo (b) e perfil direito (c).....	92
Figura 23 -	Indivíduo 20 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	93
Figura 24 -	Indivíduo 21 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).....	94

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto ao sexo.....	96
Gráfico 2 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à faixa etária (em anos).....	97
Gráfico 3 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à hipótese diagnóstica (tipo de DFN).....	98
Gráfico 4 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à presença ou ausência de anomalia estrutural de corpo caloso.....	99
Gráfico 5 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à presença ou ausência de fissura de palato.....	99
Gráfico 6 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto aos dados obtidos na história clínica (presença de queixa auditiva).....	101
Gráfico 7 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto aos resultados da audiometria.....	102
Gráfico 8 - Tipos de curvas timpanométricas encontradas nas orelhas dos indivíduos estudados.....	112
Gráfico 9 - Resultados da pesquisa dos reflexos acústicos nos indivíduos estudados.....	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores de latências normais do PEATE (em ms) propostos por alguns autores.....	50
Tabela 2 -	Resumo dos achados fenotípicos e audiológicos em indivíduos com DFN e perda auditiva relatados na literatura.....	53
Tabela 3 -	Valores mínimos e máximos obtidos pelas médias e desvios-padrão das latências dos indivíduos normais, para os sexos feminino e masculino.....	64
Tabela 4 -	Resumo das características clínicas dos indivíduos estudados...	95
Tabela 5 -	Resumo dos achados fenotípicos e audiológicos dos indivíduos estudados com DFN e perda auditiva demonstrada pela audiometria.....	103
Tabela 6 -	Distribuição dos valores mínimos, máximos e médios dos limiares audiométricos para cada frequência, considerando as 40 orelhas testadas.....	104
Tabela 7 -	Distribuição dos valores mínimos, máximos, médios e desvios-padrão dos parâmetros analisados no PEATE dos indivíduos estudados, por orelha.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNC	Sistema Nervoso Central
SHH	Sonic Hedgehog (gene)
DFN	Displasia Frontonasal
HPE	Holoprosencefalia
EFNB1	Ephrin-B1 [<i>Homo sapiens</i>] (gene)
SCFN	Síndrome Craniofrontonasal
ALX3	ALX homeobox 3 [<i>Homo sapiens</i>] (gene)
ALX1	ALX homeobox 1 [<i>Homo sapiens</i>] (gene)
ALX4	ALX homeobox 4 [<i>Homo sapiens</i>] (gene)
3D	Três dimensões
2D	Duas dimensões
OD	Orelha direita
OE	Orelha esquerda
V i.a.	Diferença interaural da onda V
N	Número
DP	Desvio-padrão
PEATE	Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico
ABR	Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (<i>Auditory Brainstem Response</i>)
ATL	Audiometria Tonal Liminar
IRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (em %)
LRF	Limiar de Recepção da Fala (em dB)
ms	Milissegundos

ml	Mililitros
daPa	Decapascal
dB	Decibel
(k) Hz	(kilo) Hertz
F	Feminino
M	Masculino
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
SCFN	Síndrome craniofrontonasal
CFF	Síndrome cerebrofrontofacial
OAFN	Síndrome óculo-aurículo-frontonasal
DFNA	Displasia frontonasal e fissura alar
DCEO	Displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele basal e anomalias oculares
DCER	Displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele e retardo mental
PA	Perda auditiva
Uni	Unilateral
Bi	Bilateral
SVAPEPE	Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão - HRAC
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa – HRAC
USP	Universidade de São Paulo
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	29
1.1	DISPLASIA FRONTAL NASAL.....	35
1.2	AVALIAÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO.....	43
1.3	ESTUDOS AUDIOLÓGICOS E DISPLASIA FRONTAL NASAL.....	50
2	OBJETIVO.....	55
3	MATERIAL E MÉTODO.....	59
3.1	CASUÍSTICA.....	61
3.1.1	Critérios de inclusão.....	62
3.1.2	Critérios de exclusão.....	62
3.2	PROCEDIMENTOS.....	63
3.2.1	Calibração biológica do equipamento.....	63
3.2.2	Avaliação audiológica.....	64
3.2.3	Análise dos resultados.....	70
4	RESULTADOS.....	71
4.1	PARTE 1 – DESCRIÇÃO E ANÁLISE DOS CASOS.....	73
4.1.1	Descrição dos casos.....	73
4.1.2	Análise dos casos.....	96
4.2	PARTE 2 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA.....	100
4.2.1	História clínica.....	100
4.2.2	Audiometria tonal liminar.....	102
4.2.3	Imitanciometria.....	111
4.2.4	PEATE.....	113
5	DISCUSSÃO.....	115
6	CONCLUSÃO.....	125
7	REFERÊNCIAS.....	129
	APÊNDICES.....	143
	ANEXOS.....	149

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE
LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O avanço científico e tecnológico na área da genética tem merecido atenção da comunidade fonoaudiológica pelo fato de contribuir de forma valiosa para o estudo do diagnóstico etiológico dos distúrbios da comunicação. A busca pelo diagnóstico dos distúrbios de fala e audição associada ao estudo das condições genéticas justifica a preocupação, cada vez mais constante, de tentar entender o papel da genética na comunicação humana.

Ao longo dos anos, distúrbios de fala e audição têm sido associados a síndromes genéticas ou anomalias craniofaciais congênitas (Shipster et al 2002, Lamônica et al 2004, Defloor et al 2005, Nakata 2006, Thompson, Anderson e David 2009, Wang et al 2009, Kini et al 2010).

Anomalias craniofaciais referem-se a alterações de desenvolvimento do crânio e da face que podem ou não estar acompanhadas de malformações estruturais ou funcionais do Sistema Nervoso Central (SNC). Representam a quarta categoria mais frequente de anomalias congênitas em recém-nascidos (Cohen Junior e Kreiborg 1993). Durante muito tempo essas alterações foram atribuídas apenas à formação insuficiente ou migração inadequada do mesênquima da base do crânio e da face (Mazzola 1976); no entanto, com a evolução do conhecimento, principalmente no domínio da genética molecular, hoje se sabe que esses processos podem resultar de mecanismos diversos dependentes de uma legião de genes em permanente interação (Whiting 1997, Hu e Helms 1999, Lowe et al 2000, Marti e Bovolenta 2002, Marazita e Mooney 2004, Merritt 2005, Twigg et al 2009 e Brugmann et al 2010).

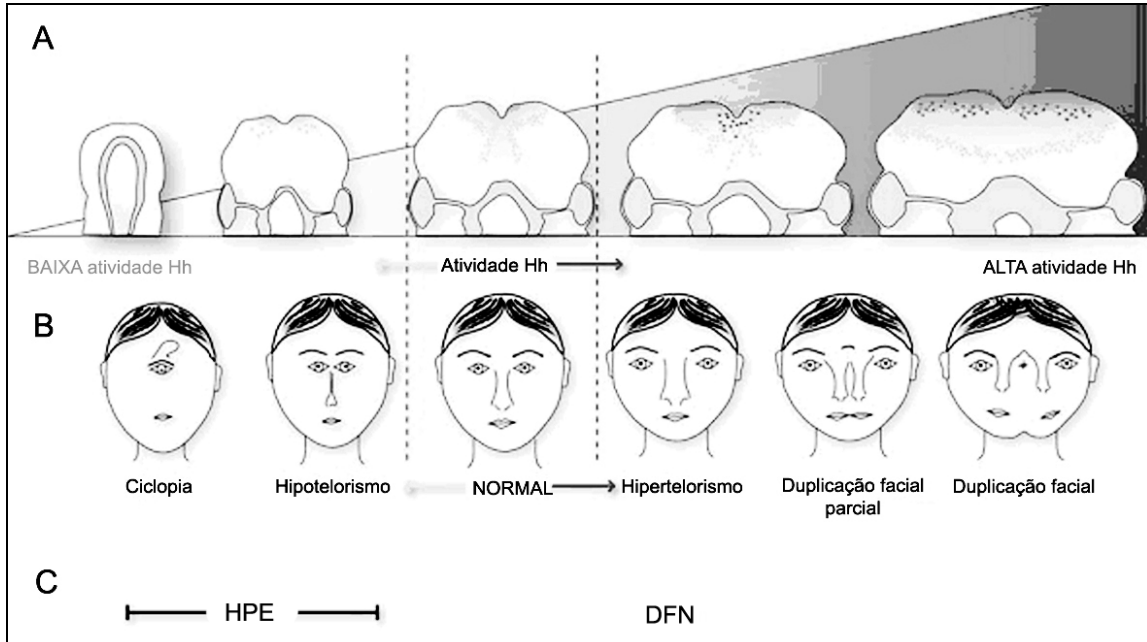
Fatores genéticos e/ou ambientais agindo durante o período de desenvolvimento pré-natal muitas vezes resultam em anormalidades cerebrais significantes que podem comprometer quaisquer das vesículas cerebrais (prosencefalo, mesencefalo e rombencefalo), as comissuras cerebrais (corpo caloso, comissura anterior e posterior), e estruturas associadas. O desenvolvimento dos estudos por neuroimagem, da simples tomografia computadorizada à ressonância magnética funcional, tem permitido avanço ímpar no conhecimento das anomalias estruturais e funcionais do SNC, e condições até então tidas como exclusivamente estruturais mostraram, quando adequadamente avaliadas por neuroimagem, alterações anatomofuncionais significantes (Ellison-Wright et al 2004 e Thompson et al 2004).

O espectro dos defeitos de linha média craniofacial inclui malformações com redução ou com aumento do espaço interorbitário. É possível visualizar uma escala linear e gradual de malformações abrangendo fenótipos extremos, iniciando de um lado com o hipotelorismo grave, evoluindo até o hipertelorismo acentuado com bipartição facial, e entre esses dois extremos, os casos de hipo e hipertelorismo menos graves, tendo como ponto de referência mediano a face normal (Figura 1).

Estudos relataram a atividade da via sinalizadora do gene sonic hedgehog (SHH) na formação craniofacial, especialmente sua influência sobre os defeitos de linha média. Em 1999, Hu e Helms realizaram estudo com embriões de galinha para verificar a participação do SHH na formação craniofacial e observaram que a perda de atuação do mesmo inibe o crescimento de estruturas da face do embrião de galinha, resultando em defeitos análogos ao hipotelorismo e à fissura labiopalatina, características das formas leves de holoprosencefalia (HPE). Em contrapartida, o excesso de atividade do SHH leva a uma ampliação médio-lateral do processo

frontonasal e um alargamento entre os olhos, condição conhecida como hipertelorismo. Em casos mais graves, esse alargamento é acompanhado por duplicação facial. Os autores concluíram que o SHH tem múltiplos efeitos no desenvolvimento craniofacial, e que perturbações em sua via sinalizadora podem resultar em várias anomalias craniofaciais humanas.

Estudo recente (Brugmann et al 2010) corroborou essa teoria, relatando que a atividade excessiva do SHH, causada pela redução dos cílios primários das células da crista neural cranianas, causou hipertelorismo e displasia frontonasal (DFN) em ratos. Os autores propuseram a hipótese de que tanto o estreitamento da linha média facial quanto a excessiva expansão da mesma são relacionados a disrupções na via sinalizadora do SHH.



Legenda: A) Diagrama esquemático indicando o nível de SHH no tecido embrionário, correspondendo aos intervalos do espectro de alterações craniofaciais; B) Fenótipos faciais do espectro de Wilder (Wilder 1908) e C) alterações craniofaciais identificadas em cada nível do espectro.

Figura 1 - Alterações craniofaciais de linha média e sua correlação com o nível de SHH no tecido embrionário (Brugmann et al 2010 modificado).

Em estudo prévio, a HPE foi objeto de estudo (Antoneli et al 2006b), representando os casos de hipotelorismo. O presente estudo teve como foco os casos de hipertelorismo, contemplando o outro lado da escala de malformações de linha média craniofacial, expandindo assim a gama fenotípica dos defeitos de linha média investigados do ponto de vista funcional.

Estudo fonoaudiológico realizado com a DFN teve como objetivo avaliar a comunicação oral de 19 indivíduos com esse diagnóstico, correlacionando os achados à presença de anomalias de SNC. Foram avaliados dois grupos com DFN, um deles com alterações estruturais de corpo caloso e o outro sem estas alterações. Concluiu-se que pior desempenho relacionado à comunicação oral ocorreu no grupo com anomalias de SNC (Giacheti 1996).

Há uma associação bem reconhecida entre anomalias craniofaciais e perda auditiva em crianças. Das 71 síndromes e anomalias congênitas associadas com surdez descritas no clássico livro de malformações humanas de Smith (Jones 2006), 58 (82%) apresentam algum tipo de anomalia craniofacial.

Em adição, defeitos da orelha, nariz ou garganta são relatados em estudos anteriores como fatores de risco para a deficiência auditiva na infância (Downs e Silver 1972 e Feinmesser e Tell 1976) e anomalias craniofaciais aparecem na lista de critérios de risco publicada pelo *Joint Committee on Infant Hearing* (2000). Relatos de programas de triagem auditiva neonatal confirmam a forte ligação entre anomalias craniofaciais e a falha nos testes auditivos (Hyde et al 1984 e Smith et al 1992).

Hayes (1994) descreveu resultados da avaliação audiológica de 145 lactentes com anomalias craniofaciais e verificou que aproximadamente 50% apresentaram perda auditiva, variando de acordo com o tipo de anomalia

apresentada. As anomalias presentes nesses pacientes foram: atresia auricular, fissura labiopalatina, anomalias de orelha externa sem atresia ou características faciais dismórficas sem anomalias de orelha externa. Em 92% dos lactentes com perda auditiva, os resultados dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico foram consistentes com problemas auditivos condutivos.

1.1 DISPLASIA FRONTAL NASAL

DeMyer (1967) introduziu o conceito de síndrome da fissura facial mediana, quadro que Sedano et al (1970) mais tarde denominaram displasia frontonasal. Sucessivamente, outros casos foram sendo publicados com nomenclaturas diferentes, como síndrome frontonasal (Rosasco e Massa 1968) e disostose frontonasal (Sueldo e Fernandes 1993).

A DFN representa um complexo malformativo raro caracterizado principalmente por anormalidades afetando os olhos, o nariz e a região frontal da face. As manifestações clínicas são muito variáveis e na maioria das vezes incluem hipertelorismo ocular, base nasal larga, dorso nasal amplo, ausência de ponta nasal, fissura facial mediana afetando o nariz e/ou o lábio superior, implantação de cabelos em "V" frontal (também chamado "bico de viúva") e crânio bífido oculto anterior (Sedano et al 1970). Esta condição é também conhecida como fissura 0-14, conforme a classificação de Tessier (1976).

A DFN é considerada rara, no entanto, sua incidência na população não foi relatada. Podemos ter uma estimativa dessa incidência quando consideramos alguns de seus sinais clínicos isoladamente, como a fissuras da linha média da face, que são encontradas em provavelmente menos de 1 a cada 100.000 nascimentos

(Rizvi et al 2010) ou as anomalias nasais congênitas, com a incidência de 1 em cada 20.000 a 40.000 nascidos vivos (Kean, Al-Busaidi e Quaba 2010).

A maior parte dos casos de DFN ocorre esporadicamente e nenhuma causa pode ser identificada. Entretanto, existe a suspeita de que agressões ao desenvolvimento da face fetal causadas por hipovolemia transitória, hemorragia nos tecidos faciais, bandas amnióticas ou agentes teratogênicos podem contribuir em alguns casos (Twigg et al 2009).

Alguns pesquisadores relataram achados clínicos variáveis na DFN (Naidich et al 1988, Sedano e Gorlin 1988, Guion-Almeida et al 1996, Guerrini e Dobyns 1998, Giffoni et al 2004 e Wu, Vargevik e Slavotinek 2007), uma vez que o padrão de envolvimento facial pode incluir desde casos com uma forma leve de hipertelorismo até a fissura facial mediana (DeMyer 1967, Sedano et al 1970 e Sedano e Gorlin 1988) e pode se manifestar de forma isolada, associado a outras malformações ou como parte de síndromes.

Cohen Junior (1979) observou que a DFN era etiologicamente heterogênea e relatou o primeiro caso de mãe e filha afetadas com uma nova anomalia então denominada displasia craniofrontonasal que posteriormente foi associada a mutações no gene *EFNB1* e renomeada síndrome craniofrontonasal (SCFN).

Algumas outras patologias além da SCFN (Cohen Junior 1979 e Saavedra et al 1996) têm sido delineadas, incluindo a síndrome oculoauriculofrontonasal (Toriello, Higgins e Mann 1995, Guion-Almeida e Lopes 1997 e Gabbett et al 2008); a disostose acrofrontofacial tipo 1 (Richieri-Costa et al 1985 e Guion-Almeida e Richieri-Costa 2003); a disostose acrofrontofacial tipo 2 (Richieri-Costa et al 1989); a DFN com fissura alar (Fox, Golden e Edgerton 1976); o hipertelorismo tipo Teebi (Teebi 1987 e Han, Cox e Slavotinek 2006); a displasia frontonasal acromélica

(Verloes et al 1992 e Slaney et al 1999); a displasia frontonasal com heterotopia periventricular (Guerrini e Dobyns 1998); a síndrome cerebrofrontofacial (Guion-Almeida e Richieri-Costa 2001); a displasia frontonasal com encefalocele basal, agenesia de corpo caloso e anomalias oculares (Lees et al 1998 e Richieri-Costa e Guion-Almeida 2004); a displasia frontonasal com erro de migração neuronal e linfedema de membros (Lopes, Guion-Almeida e Giffoni 2004); a síndrome de Pai (Pai, Levkoff e Leithiser Junior 1987 e Guion-Almeida et al 2007); a síndrome de Shanske (Wu, Vargevik e Slavotinek 2007); a frontorria (Twigg et al 2009); a DFN com alopecia total, craniossinostose, hipogonadismo, e retardo mental (Kayserilli et al 2009) e a DFN com microftalmia, fissura atípica de face, fissura palatina e anomalias auriculares (Uz et al 2010). Algumas dessas síndromes possuem padrões de herança definidos (Wu, Vargevik e Slavotinek 2007) e algumas ocorrem esporadicamente.

Guion-Almeida et al (1996) estudaram 21 pacientes com DFN e observaram uma proporção de dois pacientes do sexo masculino para um do sexo feminino e idades materna e paterna aumentadas na época da concepção. A significância desses achados foi considerada incerta devido à pequena amostra e falta de valores médios normais para idades paterna/ materna no Brasil. Segundo os autores, esse estudo foi o primeiro a relatar macrocefalia (seis casos) na DFN, além de uma alta incidência de pacientes com agenesia de corpo caloso (12 casos), encefalocele basal (10 casos), lipoma do corpo caloso (quatro casos) e deficiência mental (11 casos). Três pacientes apresentaram a combinação de agenesia de corpo caloso, deficiência mental e micropênis. Esses autores concluíram que a DFN é heterogênea patogeneticamente, representando um defeito regional que pode não ter um campo ou sequência desenvolvimental únicos.

A gravidade variável das malformações presentes na DFN foi relatada por Mohammed et al (2004), que estudaram cinco pares de gêmeos monozigóticos nos quais um dos gêmeos era afetado com malformação frontonasal enquanto o outro era fenotipicamente normal. Os achados clínicos variaram desde hipertelorismo acompanhado por cisto dermóide na linha média do palato até fissura facial grave com encefalocele e, apesar da variabilidade, todos esses fenótipos se enquadraram no espectro frontonasal e foram considerados como de mesma etiologia. Os autores concluíram que existiam fortes evidências de que as malformações observadas teriam origem não genética.

Com o objetivo de identificar fenótipos distintos dentro do espectro frontonasal e determinar a evidência de etiologia genética para cada um dos diferentes subtipos, Wu et al (2007) classificaram 101 casos de DFN relatados na literatura médica e três novos casos em sete subtipos fenotípicos distintos da DFN em adição à forma isolada. A análise mostrou diferença significativa na gravidade das malformações associadas e na ocorrência de distúrbio de aprendizagem nos subtipos de DFN, embora o pequeno número de pacientes e o método de avaliação possam ter influenciado. Os resultados sugeriram que os casos com DFN devem ser avaliados em busca de anomalias adicionais, uma vez que esses achados podem ajudar a determinar o prognóstico.

Guion-Almeida e Richieri-Costa (2009) descreveram uma síndrome com padrão de recorrência em 10 pacientes com DFN, fissura labiopalatina, retardo mental, distúrbio de linguagem e alterações de linha média do SNC. Estudos por imagem revelaram agenesia de corpo caloso, cistos de linha média e anormalidades na morfologia do cerebelo. Heterotopia neuronal esteve presente em cinco pacientes e encefalocele parieto-occipital em três.

Os aspectos genéticos da DFN não são bem definidos, com padrão de herança incerto na maioria dos casos apresentados na literatura. Até recentemente, o único quadro dentro do espectro frontonasal com etiologia conhecida relacionada a mutações genéticas era a síndrome craniofrontonasal, causada por mutações no gene *EFNB1*. Três estudos recentes chamaram a atenção para o papel crítico dos genes *ALX1* (Uz et al 2010), *ALX3* (Twigg et al 2009) e *ALX4* (Kayserilli et al 2009) durante o desenvolvimento craniofacial, particularmente na patogênese molecular da DFN em humanos.

Twigg et al (2009) descreveram uma forma de DFN com herança autossômica recessiva caracterizada por uma aparência facial distinta, com hipertelorismo, ponte nasal ampla, ponta nasal bífida, narinas amplamente separadas e estreitadas, filtro labial longo com proeminências filtrais bilaterais e entalhe mediano no lábio superior e arco alveolar. Esses autores identificaram sete diferentes mutações homozigóticas patogênicas em sete famílias. Concluíram que o gene *ALX3* é essencial para o desenvolvimento normal da face em humanos e que sua deficiência causa um fenótipo clinicamente reconhecido, denominado Frontorria.

Kayserilli et al (2009) encontraram mutações no gene *ALX4* em quatro indivíduos afetados de duas famílias com uma nova síndrome de disostose frontofacial recessiva caracterizada por alopecia total, defeito craniano, craniossinostose coronal, hipertelorismo, depressão importante de ponte e base nasal, ponta nasal bífida, hipogonadismo, agenesia parcial de corpo caloso e retardo mental. Concluíram que o gene *ALX4* desempenha um papel importante tanto no desenvolvimento craniofacial quanto na formação da pele e do folículo capilar.

Recentemente, Uz et al (2010) encontraram mutações homozigotas no gene ALX1 em quatro pacientes, sendo três irmãos e um indivíduo de outra família, com microftalmia bilateral grave, fissura facial oblíqua bilateral, fissura completa de palato, hipertelorismo, ponte nasal alargada com hipoplasia da asa nasal, orelhas posteriormente rodadas e com implantação baixa.

Com base nos achados recentes, o catálogo de doenças mendelianas subdividiu a DFN em três tipos, sendo: DFN 1, ou frontorria (MIM 136760), com mutação no gene ALX3; DFN 2 (MIM 613451), com mutação no gene ALX4 e DFN 3 (MIM 613456), com mutação no gene ALX1 (OMIM, última atualização em junho de 2010).

O diagnóstico da DFN ocorre por meio da avaliação clínica, usualmente realizada por geneticistas, durante a qual são identificadas as alterações faciais típicas como hipertelorismo ocular, base nasal larga, dorso nasal amplo, ausência de ponta nasal, fissura facial mediana afetando o nariz e/ou o lábio superior, implantação de cabelos em “V” frontal e outras possíveis alterações menos frequentes.

Alguns estudos relataram a realização do diagnóstico no período pré-natal. Esse diagnóstico tem sido mais eficaz por meio da ultrassonografia de melhor qualidade e realizada com maior frequência (Aubry et al 1981, Hill, Breckle e Bonebrake 1982, Le Marec et al 1984, Pretorius et al 1986 e Parant et al 1997). Em casos familiares e outros nos quais a ultrassonografia indica alterações, o uso de ressonância magnética fetal tem auxiliado no diagnóstico final dos embriões afetados e na decisão da família pela continuidade ou interrupção da gestação em países onde o aborto é legalmente permitido (Toma et al 1990, Sonigo et al 1998 e Sharma et al 2003).

Martinelli et al (2002) publicaram um caso de diagnóstico pré-natal de DFN. Embora algumas das anomalias típicas sejam diagnosticáveis por ultrassom *in utero* (hipertelorismo, fissura labial mediana, encefalocele anterior), poucos casos haviam sido relatados anteriormente, sendo este o terceiro caso publicado de diagnóstico pré-natal. Hemimegalencefalia foi o primeiro achado entre as anomalias possivelmente associadas à DFN. O diagnóstico foi realizado com 22 semanas de gestação e confirmado pela necrópsia após aborto.

A utilização de ultrassom 3D para o diagnóstico pré-natal de DFN foi descrita por Johnstone et al (2008). Embora o ultrassom 2D tivesse sugerido um perfil facial anormal e a ressonância magnética revelado imagem cerebral concordante, a comparação com crianças nascidas com DFN não havia sido possível até a obtenção de imagens pelo ultrassom 3D. Esse caso demonstra a crescente utilidade do ultrassom 3D no diagnóstico pré-natal, particularmente em condições que envolvem os tecidos moles da face, permitindo que o diagnóstico dismorfológico seja feito em condições nas quais não existam anormalidades citogenéticas ou moleculares.

Apesar do avanço nas técnicas de diagnóstico pré-natal, levando à possibilidade de realizar precocemente o diagnóstico da DFN, o acesso limitado de grande parte da população a esses recursos faz com que as crianças brasileiras, de modo geral, sejam diagnosticadas apenas após o nascimento.

Em um número significativo de casos, são encontradas anomalias do SNC, principalmente encefaloceles e anomalias estruturais do corpo caloso, como agenesia, hipoplasia ou lipoma.

Alzoum et al (2002) estudaram 2 irmãos com DFN associada a múltiplos lipomas pericalosais em locais similares. Em cada irmão, 2 lipomas pericalosais

curvilineares estavam presentes – um próximo à parte posterior do corpo caloso e outro próximo ao rostro. Pelo conhecimento dos autores, esses achados nunca haviam sido associados à DFN anteriormente. Lipomas pericalosais em casos de DFN relatados previamente foram do tipo tubulonodular e localizados na parte anterior do corpo caloso.

Giffoni et al (2004) descreveram os resultados da análise angular do corpo caloso em 18 indivíduos com DFN (sete homens e 11 mulheres) usando um método de análise de imagens de ressonância magnética de crânio. A casuística foi composta por 12 indivíduos com DFN isolada e seis portadores de DFN sindrômica de etiologia desconhecida. Comparando com o grupo controle, houve aumento significativo do ângulo alfa e redução dos ângulos beta e gama. Os ângulos alfa e gama expressam a relação entre a porção anterior do corpo caloso e do assoalho do 4^o ventrículo. Esses achados radiológicos poderiam ocorrer secundariamente à falência do desenvolvimento da cápsula nasal. Assim, as anomalias angulares no corpo caloso poderiam ser um achado usual, e não fortuito, na DFN. Vale ressaltar que as anomalias angulares foram encontradas mesmo em indivíduos que não apresentavam anormalidades de corpo caloso visíveis nas imagens de ressonância magnética.

Doherty et al (2006) publicaram um estudo descrevendo problemas gerais de saúde em indivíduos com agenesia de corpo caloso com o objetivo de explorar e comparar a prevalência e a expressão de variáveis de saúde em uma ampla casuística de pessoas com agenesia de corpo caloso e seus irmãos por meio de dados obtidos junto a pais ou cuidadores. Com relação à audição, foi observado que mais indivíduos com agenesia de corpo caloso apresentaram perda auditiva relacionada a otites recorrentes e usaram mais aparelhos de amplificação sonora individual do que seus irmãos normais.

Alterações estruturais do corpo caloso possuem uma incidência relativamente alta, variando de 1 a 4:1000 crianças nascidas vivas na população geral (Ford 1966 e Jeret et al 1986) e com uma incidência maior (2,2% a 2,4%) entre indivíduos com distúrbios de desenvolvimento (Jeret et al 1987, Wisniewski e Jeret 1994 e Shevell 2002). A agenesia de corpo caloso algumas vezes é associada com outras condições como hidrocefalia, microcefalia, anomalias cromossômicas e outras anormalidades neurológicas. Existem relatos de uma variedade de achados de saúde e comportamentais algumas vezes associados com agenesia de corpo caloso, incluindo convulsões, retardo mental e atraso no desenvolvimento (Njokiktjien 1991, Wisniewski e Jeret 1994 e Shonkoff e Marshall 2000). Outros possíveis achados incluem perda auditiva e visual (Marszal et al 2000, Goodyear et al 2001 e Skinner e Hickson 2002), problemas de coordenação, espasticidade muscular ou paralisia cerebral (Taylor e David 1998, Marszal et al 2000, Schilmoeller e Schilmoeller 2000 e Goodyear et al 2001), problemas de comunicação e de linguagem (Sorensen 1997, Stickles et al 2002, Paul et al 2003 e Brown et al 2005) e déficits cognitivo e psicossocial (Brown e Paul 2000). Além desses achados, os pais frequentemente relatam problemas relacionados à alimentação ou ao sono, tolerância não usual à dor, dentre outros (Schilmoeller e Schilmoeller 1997 e 2000 e Ng et al 2004).

1.2 AVALIAÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO

No campo da Audiologia clínica, há uma ampla gama de testes que permitem a avaliação de todo o sistema auditivo, e a associação dos métodos objetivos com os subjetivos comportamentais vem tornando-se cada vez mais

frequente, a fim de complementar e tornar mais preciso o diagnóstico dos distúrbios auditivos. Nos próximos parágrafos deste capítulo serão explorados alguns testes de grande importância na rotina clínica audiológica, incluídos na metodologia deste estudo.

A audiometria de tons puros ou audiometria tonal liminar é o procedimento comportamental padronizado para descrever a sensibilidade auditiva; a comparação entre os limiares por via aérea e por via óssea nos fornece um índice fundamental da função auditiva para a realização do diagnóstico audiológico (Yantis 1999).

Além da sensibilidade para tons puros, a habilidade para compreender a fala é um aspecto extremamente importante a ser mensurado, pois é fundamental para a maioria das atividades da vida e constitui um pré-requisito para a participação completa e ativa no complexo mundo sonoro. A avaliação auditiva envolvendo tons puros fornece dados valiosos em relação à sensibilidade, mas somente informações limitadas no que diz respeito à habilidade comunicativa de recepção auditiva. Assim, o uso de uma variedade de estímulos de fala para avaliar diretamente tanto a perda de sensibilidade auditiva para a fala como para a discriminação da fala torna-se uma parte fundamental da avaliação audiológica (Penrod 1999). Na rotina clínica, tem-se utilizado duas medidas relacionadas à recepção auditiva para a fala: o limiar de recepção da fala (LRF), mensurado em decibels e o índice de reconhecimento de fala (IRF), expresso em porcentagem de acertos.

Além da audiometria, uma variedade de medidas de imitância acústica é utilizada nas clínicas audiológicas e otológicas, como a imitanciometria, que é composta pela timpanometria e a pesquisa dos reflexos acústicos. A timpanometria é a medida da imitância acústica na membrana timpânica em função da variação de pressão. A pressão aérea é variada positiva e negativamente em relação à pressão

atmosférica e os efeitos dinâmicos dessas mudanças nas propriedades da imitância acústica do sistema de transmissão da orelha média são medidos.

A principal aplicação clínica destas medidas é a identificação e classificação das alterações da orelha média. Além dessa função, as medidas de imitância acústica são potencialmente úteis na revelação de informações sobre alterações específicas do tronco encefálico e do sistema nervoso auditivo periférico, pois elas podem acarretar alterações na pesquisa do reflexo acústico, visto que este depende da integridade das vias neurais envolvidas, localizadas na parte baixa do tronco encefálico. Desta forma, a pesquisa dos reflexos é útil na determinação do perfil diagnóstico típico de lesões específicas do sistema auditivo.

Dentre os métodos objetivos atualmente utilizados pelos audiologistas, está a pesquisa dos potenciais evocados auditivos, que avalia a atividade neuroelétrica na via auditiva em resposta a um estímulo ou evento acústico. Os potenciais evocados auditivos podem ser classificados de acordo com a latência em que ocorrem, sendo de curta (primeiros 10 milissegundos), média (10 a 80 milissegundos) ou longa latência (80 a 750 milissegundos) (Junqueira e Frizzo 2002).

Os Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE) ou de curta latência refletem a atividade eletrofisiológica do sistema auditivo até o nível do tronco cerebral, em resposta a uma estimulação acústica. Ocorre a formação de sete picos positivos, sendo os cinco primeiros de maior reprodutibilidade e, portanto, os mais estudados e de maior utilidade clínica. Os PEATE são gerados pela ativação sequencial e sincrônica das fibras nervosas ao longo da via auditiva, sendo considerado um teste de sincronia neural mais do que de audição, mas também pode ser usado para inferir informação sobre a sensibilidade da audição periférica.

Portanto, pode-se dizer que os PEATE dependem e refletem tanto a sensibilidade auditiva periférica (orelhas média e interna) como a integridade neurológica das vias auditivas (oitavo nervo craniano e tronco cerebral).

A necessidade de colaboração do paciente para a realização do exame é mínima, sendo necessário apenas permanecer em estado de relaxamento e sem atividade motora, o que torna sua aplicação clínica muito difundida. Por isso, medidas de PEATE são referidas como um método objetivo de avaliação do *status* do sistema auditivo periférico e central (Hall 1992).

Alguns aspectos da anatomofisiologia da audição, segundo Munhoz e Silva (1996), serão descritos abaixo de forma sintetizada para um melhor entendimento do processamento de estímulos auditivos nas estruturas do tronco encefálico, responsáveis pela geração dos PEATE.

O nervo auditivo inicia seu trajeto junto às células ciliadas (órgão de Corti), chegando aos núcleos cocleares no tronco encefálico com organização tonotópica, a exemplo da cóclea. Assim sendo, suas fibras mais periféricas são responsáveis pelas altas frequências, que vêm da base da cóclea, enquanto as fibras centrais respondem às baixas frequências, provenientes do ápice da cóclea.

Os núcleos cocleares dorsal, ventral anterior e ventral posterior estão situados na superfície da ponte, em sua porção mais caudal, logo abaixo do pedúnculo cerebelar. Os núcleos cocleares enviam feixes de fibras chamados de dorsais, intermediários e ventrais para diversas estruturas como o complexo olivar, o lemnisco lateral e o colículo inferior. Preferencialmente, porém, todas as fibras cruzam e estabelecem conexões com os núcleos do complexo olivar contralateral. Os núcleos cocleares auxiliam na função de seleção e modulação de frequências e

iniciam o processo de audição biaural por meio de mecanismos de excitação-inibição da transmissão dos sons captados.

O complexo olivar, situado também no mesmo nível da ponte, recebe as fibras oriundas dos núcleos cocleares em seus núcleos pré-olivar, lateral e medial, sendo que próximo a estes situam-se os núcleos do corpo trapezóide. No complexo olivar, originam-se as fibras mais periféricas do sistema auditivo eferente e no feixe olivococlear passam as outras fibras descendentes mais centrais desse sistema. A função primordial do complexo olivar, que parece estar relacionada com a audição biaural, é exercida por meio da análise de diferenças de interesse e tempo dos sons recebidos de ambos os lados. Além disso, o reforço do sistema de transmissão de informações se dá por pulsos, em períodos de tempo determinado.

Na parte alta da ponte estão situados os feixes e núcleos do lemnisco lateral. Esse sistema recebe fibras contralaterais dos núcleos cocleares e do complexo olivar. As fibras do lemnisco lateral também são superficiais e mantêm um forte sistema de conexão entre os núcleos situados nos dois lados.

No mesencéfalo situam-se os núcleos do colículo inferior, que recebem fibras diretas e indiretas dos demais núcleos, localizados topograficamente abaixo deles. Existe uma forte conexão entre os núcleos dos dois lados, sendo esta a última etapa na qual a via auditiva estabelece cruzamento direto de fibras. O colículo inferior, além de ser um importante centro de conexão da via auditiva aferente e eferente, exerce uma função primordial: a audição direcional. Do colículo inferior saem fibras para o subcórtex e córtex auditivo.

A definição de estruturas geradoras do PEATE mais utilizada atualmente foi sintetizada por Hood (1998), a partir das classificações de Moore (1987) e Moller (1994), que propuseram como pontos de origem as seguintes estruturas:

- Onda I** – porção distal do VIII nervo craniano;
- Onda II** – principalmente porção proximal do VIII par craniano, com a possibilidade de pequena contribuição da porção distal;
- Onda III** – principalmente neurônios do núcleo coclear, com a possível contribuição de fibras que chegam a essa estrutura;
- Onda IV** – geração neural incerta, apesar dos neurônios de terceira ordem do complexo olivar superior estarem mais envolvidos, com contribuições do núcleo coclear e do lemnisco lateral;
- Onda V** – lemnisco lateral e colículo inferior, no tronco encefálico.

Deve ser enfatizado que os picos IV, V, VI e VII do PEATE têm origem complexa, com mais de uma estrutura anatômica contribuindo para a formação de cada pico. Os únicos sítios obrigatórios de sinapse, nas vias auditivas do tronco encefálico, são o núcleo coclear e o colículo inferior, existindo entre essas vias uma série de vias paralelas.

Na interpretação do registro do PEATE, a característica principal analisada é a latência, composta de três parâmetros: o primeiro, a latência absoluta da onda, é o intervalo de tempo entre a apresentação do estímulo auditivo e o pico da onda e tem, como unidade de medida, o milissegundo (ms). A latência da onda do PEATE é a característica mais confiável e o aspecto mais importante. Sabe-se que, quanto maior a intensidade do estímulo, menor será a latência absoluta da onda, sendo, portanto, a latência inversamente proporcional à intensidade do estímulo. As latências absolutas geralmente mais analisadas são I, III e V. O segundo parâmetro, a medida entre os picos (latência interpicos), é o tempo transcorrido entre os picos registrados. Em contraste com a latência absoluta, relacionada com o início do

estímulo apresentado, o intervalo de latência interpicos usa a latência do pico mais precoce como referência. Os interpicos mais comumente analisados são I-III, III-V e I-V. O terceiro parâmetro, a diferença da latência interaural, compara a latência absoluta da onda V obtida no lado direito com a obtida no lado esquerdo, em níveis de intensidade iguais (Hood 1998).

A latência absoluta das principais ondas analisadas (I, III e V) tem variação relativamente pequena em indivíduos normais. Existem, porém, variações nos valores considerados normais, decorrentes principalmente do equipamento, tipo de eletrodo utilizado, forma de colocação dos mesmos, pasta eletrolítica empregada, condições do local de teste, dentre outros.

Pesquisadores afirmam a necessidade de determinar os valores normais para cada equipamento, uma vez que estes podem diferir dos valores de outros equipamentos (Rivera Rodríguez et al 1989, Hall 1992, Costa Filho e Celani 1993, Hall e Mueller 1997 e Hood 1998).

Hood (1998) sugere que, para cada equipamento, sejam realizadas as medidas das latências do PEATE em 5 a 10 indivíduos normais usando os mesmos parâmetros que serão utilizados na prática clínica e os resultados comparados a outras normas publicadas para confirmar a consistência dos valores obtidos, que poderão, então, ser utilizados como valores de referência normais.

Jewett e Willinston (1971), Chiappa, Gladstone e Young (1979), Stockard et al (1979), Sequeira e Fukuda (1988), Costa Filho e Celani (1993) e Meira (2002), apresentaram valores normais para latências absolutas e/ou interpicos (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores de latências normais do PEATE (em ms) propostos por alguns autores.

	Jewett e Willinston (1971)	Chiappa, Gladstone e Young (1979)	Stockard et al (1979)	Sequeira e Fukuda (1988)	Costa Filho e Celani (1993)	Meira (2002)
I	1,5	1,8	1,69	1,56 a 1,96	1,5 a 1,9	1,7 a 2,0
III	3,5	4,2	3,72	3,66 a 4,06	3,5 a 4,1	3,8 a 4,1
V	5,1	6,2	5,64	5,43 a 5,83	5,0 a 5,9	5,7 a 6,1
I-III	-	-	-	-	1,8 a 2,4	1,8 a 2,4
III-V	-	-	-	-	1,7 a 2,2	1,7 a 2,2
I-V	-	-	-	-	3,7 a 4,4	3,7 a 4,4

Hall e Mueller (1997) consideraram que o interperico I-V não deve exceder 4,5 ms em indivíduos normais.

A diferença interaural é considerada significativa pela maioria dos pesquisadores, dentre eles Hall e Mueller (1997) e Hood (1998), quando excede 0,4 ms, sendo analisada principalmente para a onda V.

As latências do PEATE são mais precoces no sexo feminino (Hall e Mueller 1997), e alguns autores até sugerem diferença de aproximadamente 0,2 milissegundos na latência absoluta da onda V, em média (Jerger e Hall 1980, Rowe 1978). Dessa forma, normas separadas são recomendadas para uma interpretação mais crítica do PEATE em indivíduos do sexo masculino e feminino (Musiek e Rintelmann 2001).

1.3 ESTUDOS AUDIOLÓGICOS E DISPLASIA FRONTAL NASAL

Na literatura nacional e internacional da área foram encontrados apenas relatos de casos com DFN nos quais a perda auditiva foi um dos achados clínicos

apresentados. Estudos específicos com o objetivo de estudar a audição na DFN não foram encontrados na literatura compilada.

Em 1979, Roizenblatt, Wajntal e Diament estudaram uma criança de 11 meses de idade, do sexo feminino, com diagnóstico de DFN e agenesia renal, sendo o primeiro caso com esse tipo de anomalia associada descrito até então, no qual também foi observada perda auditiva sensorineural.

Fontaine et al (1983) estudaram quatro pacientes com diagnóstico de DFN, sendo dois do sexo masculino e dois do sexo feminino e relataram, além das características clínicas mais comumente descritas na DFN, a presença de outras anormalidades associadas, como fissura labiopalatina em três casos, deficiência de hormônio de crescimento em um caso, síndrome de Goldenhar em um caso e deficiência auditiva condutiva em um caso. No caso em que foi relatada a perda auditiva, também foi observada fissura de lábio e palato, agenesia de corpo caloso, atraso de desenvolvimento neuromotor e retardo mental.

Michels et al (1989) estudaram mãe e filha com disostose craniofrontonasal que, além das características da síndrome anteriormente descritas, apresentavam abdução limitada dos quadris e dos ombros. A mãe também apresentava pterígio axilar, fissura de lábio e palato, fixação congênita do estribo na orelha esquerda e perda auditiva sensorineural na orelha direita, na qual foi adaptado aparelho de amplificação sonora individual.

Foi relatada perda auditiva condutiva em uma menina de quatro anos de idade com diagnóstico de DFN sem anomalia de SNC. O exame otoscópico revelou otite média com efusão e a imitanciometria, curva timpanométrica sem pico de máxima complacência e ausência de reflexos estapédicos bilateralmente (Genç, Derbent e Ergin 2002).

Em 2004, Lopes, Guion-Almeida e Giffoni descreveram uma paciente que apresentava um padrão não usual de múltiplas anomalias congênitas, incluindo DFN, erro de migração neuronal, linfoedema de membros superiores e inferiores e atraso neuropsicomotor leve. Também foram observados hemangiomas frontal e nasal, anomalias do disco óptico e perda auditiva. A audiometria mostrou perda auditiva leve nos sons graves e moderada nos agudos e, apesar de não ter sido relatado o tipo de perda, a configuração descendente da curva audiométrica sugere se tratar de perda sensorineural.

Na Tabela 2 estão resumidos os cinco casos relatados na literatura com DFN e perda auditiva.

Tabela 2 - Resumo dos achados fenotípicos e audiológicos em indivíduos com DFN e perda auditiva relatados na literatura.

Autores	Características dos indivíduos descritos com DFN e perda auditiva						
	Sexo	Idade	Diagnóstico	Tipo de perda auditiva	Fissura de palato	Agenesia corpo caloso	Outros achados
Roizenblatt, Wajntal e Diamant (1979)	F	11 meses	DFN e agenesia renal	Sensorineural	-	-	Agenesia do rim direito
Fontaine et al (1983)	M	11 anos	DFN e outras anomalias	Condutiva	Sim	Sim	Retardo mental, ADNPM e déficit pômbero estatural
Michels et al (1989)	F	28 anos	Síndrome craniofronto-nasal e outras anomalias	Sensorineural à direita*	Sim	-	Retardo mental, ADNPM e hipomobibilidade articular
Genç, Derbent e Tan Ergin (2002)	F	4 anos	DFN isolada	Condutiva bilateral	Não	Não	DNPM normal e SNC íntegro
Lopes, Guion-Almeida e Giffoni (2004)	F	1 ano e 3 meses	DFN e outras anomalias (síndrome nova?)	Sensorineural** bilateral	Não	Não	Leve atraso cognitivo e de fala

* Adicionalmente, há fixação do estribo na orelha esquerda, mas os autores não esclarecem se também ocorre perda auditiva nesta orelha.

** Inferido, devido à curva audiométrica de configuração descendente, pois no artigo consta somente o grau da perda auditiva (leve nos sons graves e moderada nos sons agudos).

Legenda: F= feminino, M= masculino, (A)DNPM= (atraso de) desenvolvimento neuropsicomotor. Os campos não preenchidos se referem a dados não relatados pelos autores.

Se o espectro fenotípico de determinada condição é conhecido, anomalias que podem não ser aparentes, porém pertencentes ao quadro, devem ser investigadas. O estudo das características físicas da DFN tem sido objetivo de grande parte dos trabalhos publicados nessa área, no entanto funções como fala e audição permanecem muito pouco exploradas.

Devido à importância da audição para a comunicação e, considerando que indivíduos com malformações craniofaciais são considerados de risco para distúrbios de audição, fala e linguagem, torna-se relevante verificar o funcionamento do sistema auditivo nesses casos, tendo em vista o diagnóstico de possíveis alterações e a reflexão sobre as possibilidades de tratamento. Assim, a investigação audiológica na DFN pode contribuir para um melhor delineamento fenotípico do quadro genético e para que o protocolo de tratamento possa incluir avaliação e reabilitação dos distúrbios da audição, oferecendo tratamento especializado.

A clássica correlação entre “forma” e “função” nos permite questionar a possibilidade de prejuízos funcionais nesses casos, motivando a realização do presente estudo e permitindo assumir a hipótese de que indivíduos com DFN apresentam alterações do sistema auditivo periférico e/ou central.

OBJETIVO

2 OBJETIVO

Investigar a função auditiva em indivíduos com sinais clínicos de displasia frontonasal isolada ou sindrômica, visando:

- Caracterizar a casuística estudada com relação aos achados clínicos que possam ter relação com os achados audiológicos;
- Caracterizar a audição quanto à acuidade e quanto à integridade das vias auditivas responsáveis pela condução do estímulo sonoro até o nível do tronco encefálico;
- Comparar as características fenotípicas com as audiológicas, na tentativa de identificar possíveis relações entre elas.

MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado no Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), da Universidade de São Paulo (USP), iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deste hospital, atendendo a todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97 e aprovado sob os protocolos nº 368/2006 e 140/2010 – SVAPEPE-CEP (Serviço de apoio ao ensino, pesquisa e extensão), de 4 de dezembro de 2006 e 8 de julho de 2010, respectivamente (Anexos 1 e 2).

3.1 CASUÍSTICA

A seleção da casuística foi realizada a partir de levantamento do registro de pacientes do hospital (HRAC-USP) com diagnóstico de displasia frontonasal, realizado no Centro de Processamento de Dados.

Todos os indivíduos ou seus responsáveis foram convidados a participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3). Somente os indivíduos ou responsáveis que assinaram esse termo, confirmando assim sua concordância e adesão ao estudo, foram incluídos na casuística. Os indivíduos consentiram, ainda, com o uso de sua imagem para fins acadêmicos e científicos, mediante assinatura de termo-padrão utilizado no Setor de Genética Clínica do HRAC-USP.

Participaram deste estudo 21 indivíduos, na faixa etária de sete a 42 anos, sendo 14 do sexo feminino e sete do sexo masculino, com diagnóstico de displasia frontonasal.

Foram consideradas duas categorias de pacientes: aqueles com malformação frontonasal sem outras anomalias associadas, com ou sem alteração de SNC, foram denominados pacientes com DFN isolada e aqueles com quadros sindrômicos conhecidos que incluem malformação frontonasal associada a outras anomalias foram denominados pacientes com DFN sindrômica. O termo espectro frontonasal ou espectro da DFN foi utilizado para abranger as duas categorias de pacientes descritas acima.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico dentro do espectro da DFN, independentemente de sexo ou idade, que estivessem em condições de saúde e bem-estar geral adequadas para a realização dos exames.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra indivíduos que não estavam em condições otológicas (com otorréia, acúmulo de cerúmen ou corpo estranho, por exemplo) ou de saúde geral adequadas para a realização dos testes, ou indivíduos que não colaboraram com os mesmos.

3.2 PROCEDIMENTOS

3.2.1 Calibração biológica do equipamento

Em etapa prévia foi realizada a calibração biológica do equipamento para mensuração do PEATE (*BERAmodul*, da marca *HORTMANN Neuro-otometrie*) realizada com 10 indivíduos normais, sem queixa auditiva atual ou pregressa e audição periférica normal, na faixa etária de 20 a 30 anos, sendo 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino.

Os indivíduos que fizeram parte deste grupo passaram por avaliação audiológica básica antes do PEATE, composta por audiometria e imitanciometria, para verificar a acuidade auditiva e as condições da orelha média. Todos os pacientes tiveram limiares audiométricos dentro da normalidade, bem como os resultados da timpanometria (curva tipo A) e dos reflexos acústicos (presentes em níveis de sensação normais).

Os resultados obtidos no PEATE (Apêndice 1) foram tabulados e analisados por meio de estatística descritiva, ou seja, a média e o desvio-padrão das latências de cada onda (I, III e V) e das latências interpicos (I-V, III-V e I-III).

Após a análise estatística dos dados descritos acima, foram obtidos os valores para o PEATE (latências - em milissegundos - mínima e máxima, respectivamente, para os sexos feminino e masculino) descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores mínimos e máximos obtidos pelas médias e desvios-padrão das latências dos indivíduos normais, para os sexos feminino e masculino.

	Feminino	Masculino
I	1,8 – 2,0	1,8 – 2,0
III	3,8 – 4,0	3,9 – 4,1
V	5,7 – 5,9	5,8 – 6,1
I-V	3,8 – 4,0	4,0 – 4,2
III-V	1,8 – 2,0	1,9 – 2,1
I-III	1,9 – 2,1	2,0 – 2,2

Os valores descritos acima foram, então, considerados como padrão de normalidade para análise do PEATE, ao qual os resultados da casuística deste estudo foram comparados.

3.2.2 Avaliação audiológica

A avaliação audiológica foi composta por cinco procedimentos, descritos a seguir.

I - História Clínica: Mediante entrevista, foram obtidas informações sobre o desenvolvimento auditivo e de linguagem, bem como sua condição atual. Para isso, foi questionada a presença de queixa auditiva (otite, otalgia, otorréia, hipoacusia e outros) atual e pregressa, uso de medicamentos e cirurgias otológicas realizadas ou indicadas. Também foi questionado o estado de saúde geral, a presença de doenças, estado gripal atual ou recente.

II - Inspeção otológica: Foi efetuada visualização do meato acústico externo e da membrana timpânica, para descartar a presença de fatores que

pudessem comprometer a realização dos exames e/ou a confiabilidade dos resultados, como a presença de corpo estranho, tubo de ventilação, cerúmen, otorréia e perfuração timpânica. Para isso, foi utilizado um otoscópio de fibra ótica, modelo standard N 2.5V, da marca Heine. Pacientes que apresentaram alterações otológicas foram encaminhados para conduta otorrinolaringológica.

III - Imitanciometria: Exame que permitiu avaliar as condições funcionais da orelha média. Composto pela timpanometria e pela pesquisa do reflexo do músculo estapédio, forneceu medidas importantes para a correta interpretação dos demais achados audiológicos. As curvas timpanométricas foram classificadas em 5 tipos, de acordo com Jerger (1970):

- **Tipo A:** Indicativa de funcionamento adequado da orelha média, com valores de complacência variando entre 0,3 e 1,3 ml e pressão do pico de máxima complacência próximo a 0 daPa, sendo considerados como normais valores entre -100 e +100 daPa em adultos e entre -150 e +90 daPa em crianças.
- **Tipo Ar:** Indicativa de rigidez da membrana timpânica, com complacência menor que 0,3 ml e pressão próxima a 0 daPa.
- **Tipo Ad:** Indicativa de disjunção de cadeia ossicular ou membrana timpânica monomérica, com complacência maior que 1,3 ml e pressão próxima de 0 daPa.
- **Tipo B:** Indicativa de secreção na orelha média, sem pico de máxima complacência.
- **Tipo C:** Indicativa de disfunção tubária, com complacência dentro na normalidade e pico deslocado para as pressões negativas.

O aparelho utilizado foi da marca Siemens, modelo SD-30, adequadamente calibrado por pessoal qualificado.

IV - Audiometria Tonal Limiar e Logaudiometria: Este procedimento foi utilizado para avaliar a audição periférica por meio da obtenção de limiares auditivos, de 250 a 8000 Hz por via aérea e de 500 a 4000 Hz por via óssea, quando necessário. Quando não foi possível realizar o exame completo, por falta de colaboração ou atenção do paciente, foram priorizados os limiares de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. O limite de normalidade dos limiares tonais considerado foi de até 20 dB, considerando a média tonal das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz, conforme proposto por Davis e Silverman em 1970 (Santos e Russo 1993).

Quanto ao tipo de perda auditiva, a mesma foi classificada em condutiva, sensorineural ou mista e quanto ao grau, em leve, moderada, severa ou profunda, considerando variações como, por exemplo, leve a moderada e moderada a severa.

A logaudiometria foi composta por índice de reconhecimento de fala (IRF), utilizando lista de palavras monossílabas foneticamente (Santos e Russo 1993) e limiar de reconhecimento de fala (LRF), com palavras dissílabas selecionadas aleatoriamente. O exame foi realizado em cabina acústica da marca VIBRASOM-Tecnologia acústica Ltda, em sala acusticamente preparada, utilizando audiômetro modelo SD-50 da marca Siemens, devidamente calibrado por pessoal qualificado.

V - Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE): Realizado para avaliar a integridade funcional das vias auditivas periféricas e centrais.

A pesquisa do PEATE foi realizada com registro ipsilateral em ambas as orelhas. O tipo de estímulo apresentado foi o *click*, com espectro de frequência entre

1000 e 4000 Hz, cuja faixa principal encontrava-se entre 2, 3 e 4 kHz. A duração do *click* foi de 0,1 ms e o número de apresentações de 24 *clicks* por segundo. O tempo de análise utilizado foi de 10 ms e, quando necessário, foi aplicado o filtro, com corte para frequências abaixo de 300 Hz. Não foi empregado mascaramento, por não ter sido necessário, uma vez que, quando as respostas estavam presentes, não houve diferença interaural da onda V maior que 0,4 ms, conforme proposto por Hall e Mueller (1997). As ondas foram registradas com o somatório de 1000 estímulos, com polaridade alternada e as intensidades pesquisadas foram de 80 dB, quando a audição periférica estava normal e o traçado claramente visível; de 90, 100 e 110 dB em casos com perda auditiva periférica ou naqueles em que o traçado estava alterado na intensidade inicial de 80 dB, sendo efetuados três registros para cada intensidade. O estímulo foi apresentado através de fones de ouvido do tipo supra-aurais, modelo *Beyerdynamic* DT48, marca *HORTMANN Neuro-Otometrie*.

Não foi realizada pesquisa de limiar eletrofisiológico, uma vez que o objetivo deste teste não foi determinar a sensibilidade auditiva, mas sim a integridade das vias auditivas.

O paciente permaneceu deitado confortavelmente em uma maca, com o encosto cervical semi-reclinado, durante a obtenção do exame (Figura 2).

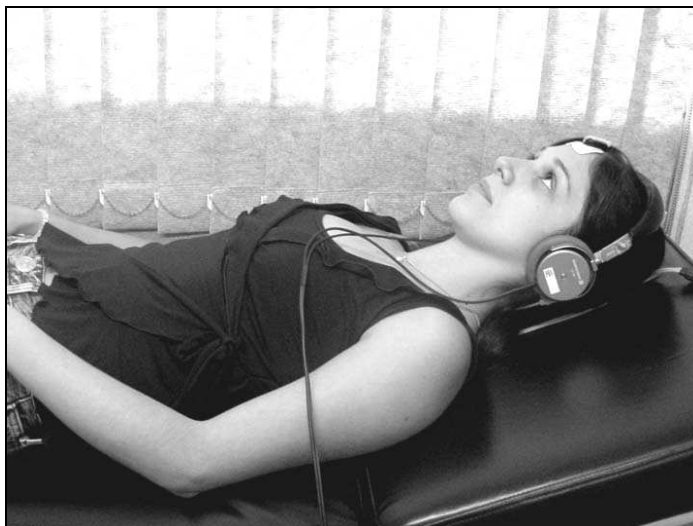


Figura 2 - Posição do paciente adotada para o registro do PEATE, representada por voluntária (fonte: foto ilustrativa).

Foi efetuada limpeza da pele nos pontos onde foram posteriormente colocados os eletrodos para a remoção dos resíduos de descamação epitelial, sudorese e cosméticos e, em seguida, foi aplicada pasta eletrolítica para auxiliar na condução e captação do potencial pelo eletrodo. Ambos os recursos tiveram por objetivo melhorar o contato entre o eletrodo e a pele, permitindo a obtenção de registros mais nítidos. Foram utilizados eletrodos para monitorização 4350, da marca 3M com pasta eletrolítica TEN20 Conductive, dispostos da seguinte forma: eletrodo ativo na frente (Fz), referência sobre a mastóide do lado testado e o terra sobre a mastóide do lado oposto.

O exame foi realizado dentro de sala acusticamente tratada, com o aparelho BERAmódul, da marca HORTMANN Neuro-otometrie, acoplado a um microcomputador da marca IBM e uma impressora da marca HP, 692C (Figura 3).



Figura 3 - Equipamento utilizado, sala acusticamente tratada e maca para acomodação do paciente durante a aquisição do PEATE.

Os exames de PEATE foram analisados e comparados ao padrão de normalidade. Como parâmetro de normalidade para a análise das latências foram considerados os valores obtidos pela calibração biológica. A idade não foi uma variável considerada neste momento, uma vez que a criança de menor idade tinha 7 anos e, segundo a literatura (Hall e Mueller 1997, Hood 1998), a partir de 18 meses de vida as latências obtidas são iguais às do adulto, pois a maturação das vias auditivas no nível do tronco encefálico está completa. A diferença interaural normal considerada não pôde exceder a 0,4 ms, pois valores maiores são indicativos de alteração central.

Após estes procedimentos, o exame foi registrado em papel, por meio de impressora.

3.2.3 Análise dos resultados

Os resultados dos testes auditivos foram discutidos com profissionais da área, a fim de minimizar possíveis falhas na interpretação dos mesmos, especialmente os resultados do PEATE. Todos os dados obtidos foram tabulados e analisados por meio de análise descritiva e comparação de porcentagens.

Não foi necessária a aplicação de testes estatísticos devido ao objetivo do estudo e à homogeneidade dos achados, não justificando a utilização de grupo controle ou a divisão da casuística em grupos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

A apresentação dos resultados foi dividida em duas partes. A primeira parte consta da descrição de cada caso estudado e análise de características importantes para o estudo, como sexo, idade, diagnóstico, presença de anomalias de SNC e fissura de palato. A segunda parte consiste na apresentação dos resultados da avaliação audiológica realizada.

4.1 PARTE 1 – DESCRIÇÃO E ANÁLISE DOS CASOS

4.1.1 Descrição dos casos

Os indivíduos estudados foram designados por números e iniciais do nome, a fim de preservar sua identidade. Dados relevantes relacionados à hipótese diagnóstica, aos achados clínicos, ao desenvolvimento e aos exames realizados são apresentados individualmente.

Em seguida (Tabela 4), encontramos um resumo das características clínicas dos indivíduos estudados.

Indivíduo 1 – K.A.S.C.

- Sexo: feminino;
- Idade: 7 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo, epicanto e telecanto bilateral, ponte nasal alta, base e dorso nasais largos, pregueamento na região mediana do nariz, dígitos curtos;
- SNC: íntegro;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: tomografia computadorizada de crânio normal.

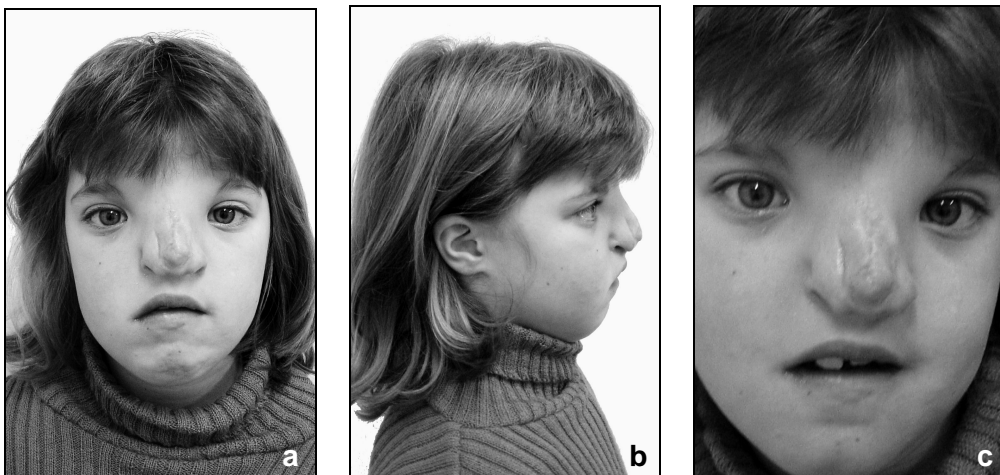


Figura 4 - Indivíduo 1 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 2 – N.F.A.N.

- Sexo: masculino;
- Idade: 8 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: implantação anômala de cabelos na região frontal, hipertelorismo ocular, base nasal larga, anomalia nasal (reentrância na linha média), epicanto e telecanto bilateral;
- SNC: íntegro;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: cariótipo normal, ressonância magnética e tomografia computadorizada de crânio normal.



Figura 5 - Indivíduo 2 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 3 – D.G.O.

- Sexo: masculino;
- Idade: 8 anos;
- Hipótese diagnóstica: síndrome cerebrofrontofacial (OMIM 608578);
- Achados clínicos: aparente macrocefalia, *fácies* grosseiro, fronte proeminente, hipertelorismo ocular, ptose palpebral bilateral, coloboma de íris, base e ponta nasal largas, macrostomia, fissura de lábio e palato, micrognatia, *pit* auricular bilateral, duplicação de hálux à esquerda, braquidactilia de dígitos, hérnia inguinal e umbilical;
- SNC: íntegro;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: cariótipo normal, tomografia computadorizada de crânio normal.



Figura 6 - Indivíduo 3 na posição frontal (a) e perfil (b).

Indivíduo 4 – T.R.M.

- Sexo: feminino;
- Idade: 9 anos;
- Hipótese diagnóstica: síndrome craniofrontonasal (OMIM 304110);
- Achados clínicos: estreitamento bitemporal, hipertelorismo importante, ptose palpebral, base nasal alargada, fissura de lábio e palato, anomalias digitais menores;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: cariótipo normal.



Figura 7 - Indivíduo 4 na posição frontal (a) e detalhes de face (b).

Indivíduo 5 – G.A.P.

- Sexo: feminino;
- Idade: 10 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, base e dorso nasais amplos, pregueamento na região mediana do nariz, anomalia da ponte nasal mediana;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: cariótipo normal.

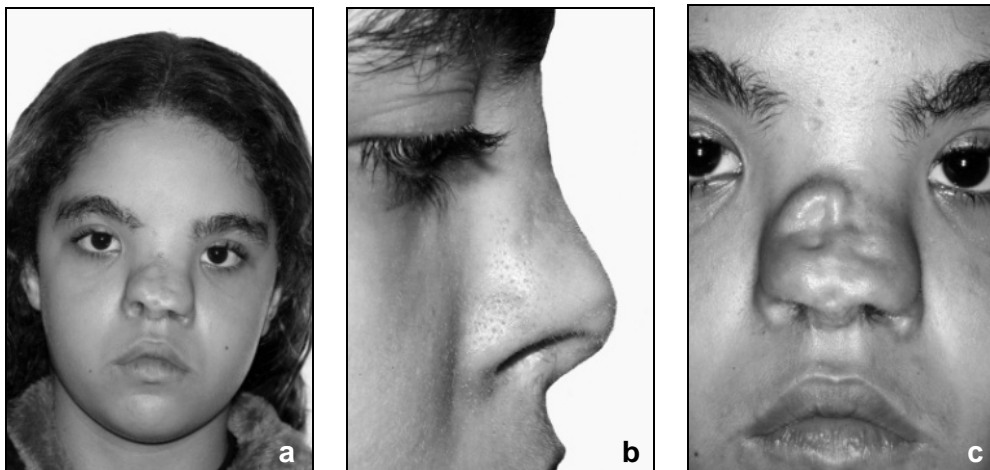


Figura 8 - Indivíduo 5 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 6 – L.R.L.G.

- Sexo: masculino;
- Idade: 10 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: acentuado hipertelorismo, tumoração ocupando desde a região frontal até a ponta nasal, telecanto, narinas apresentando apenas a parte lateral externa, entalhe mediano de lábio superior;
- SNC: íntegro;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: atraso de linguagem;
- Exames subsidiários: ressonância magnética de crânio revelou falha óssea frontal com aumento de partes moles. Cariótipo normal.

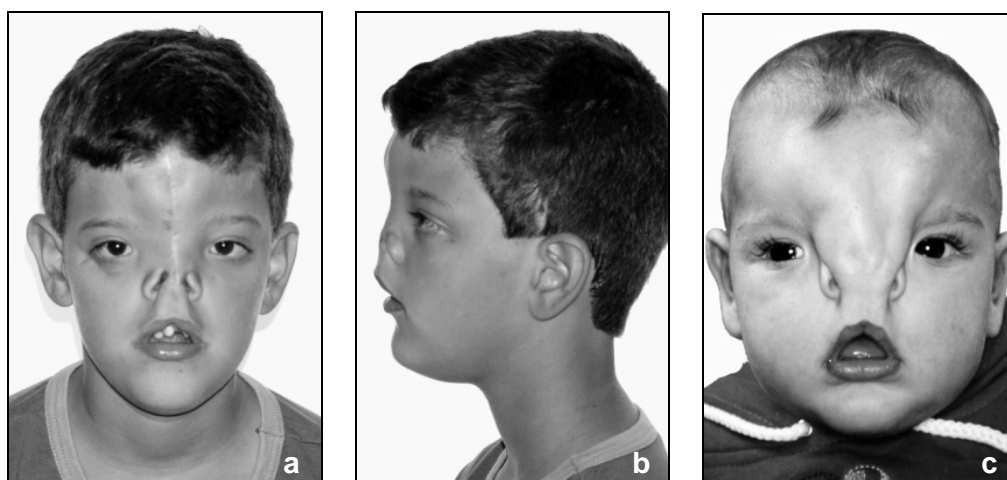


Figura 9 - Indivíduo 6 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).

Indivíduo 7 – K.C.R.M.

- Sexo: feminino;
- Idade: 11 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo, base e ponte nasal largas, fissura de lábio e palato, apêndice cervical;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: alterações de fala;
- Exames subsidiários: cariótipo normal.

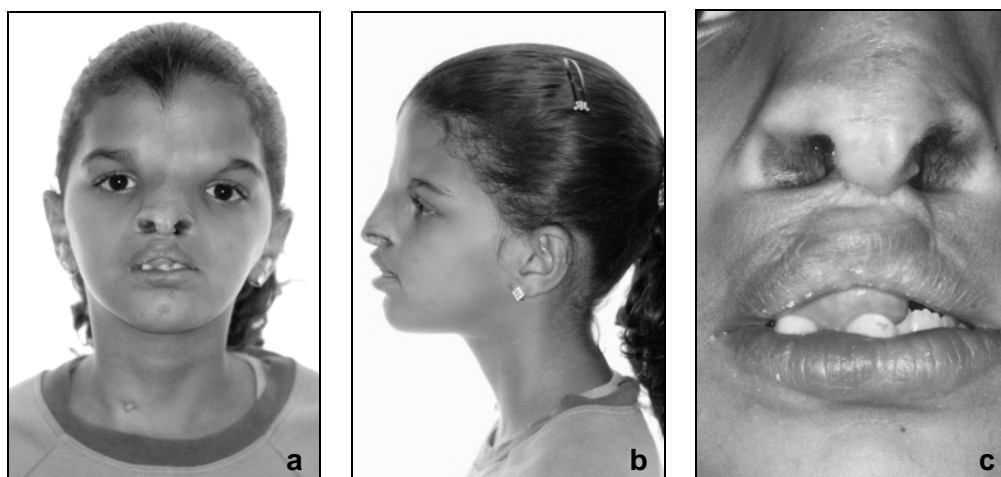


Figura 10 - Indivíduo 7 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 8 – P.H.B.F.

- Sexo: masculino;
- Idade: 11 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal com fissura alar (OMIM 203000);
- Achados clínicos: tumorações na região frontal, hipertelorismo ocular, epicanto, telecanto, base nasal larga, fissura de asa nasal à direita;
- SNC: hipoplasia de corpo caloso;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: Tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio revelaram falha óssea, lipoma frontal, lipoma de linha média, cisto porencefálico, hipoplasia da região do corpo do corpo caloso e hiperplasia do joelho e do esplênio do corpo caloso.

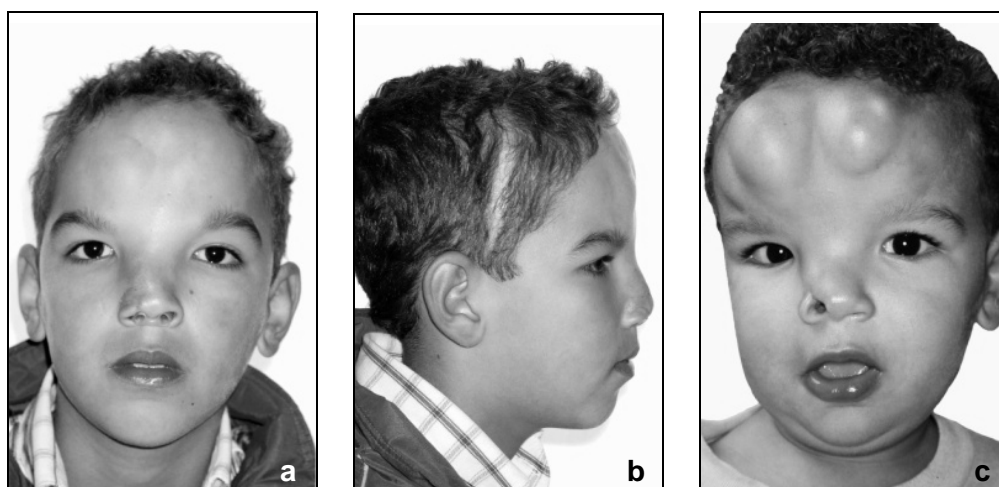


Figura 11 - Indivíduo 8 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).

Indivíduo 9 – C.B.C.

- Sexo: feminino;
- Idade: 13 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo ocular, epicanto, telecanto, base e dorso nasais amplos, pregueamento na região mediana do nariz;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal.

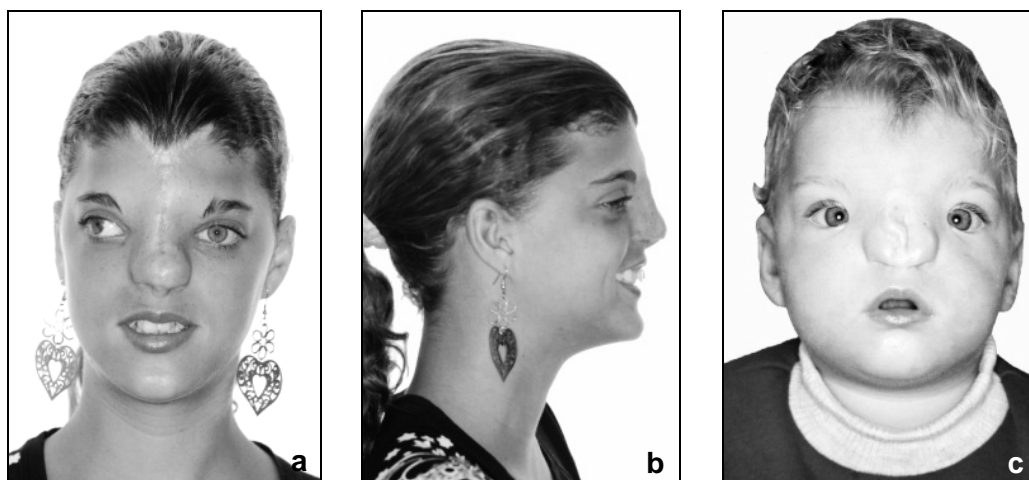


Figura 12 - Indivíduo 9 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).

Indivíduo 10 – A.C.A.S.

- Sexo: feminino;
- Idade: 14 anos;
- Hipótese diagnóstica: Síndrome da displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele basal e anomalias oculares;
- Achados clínicos: frontal proeminente, hipertelorismo, ptose palpebral à esquerda, olhos proeminentes, fissura de lábio;
- SNC: agenesia de corpo caloso;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: tomografia computadorizada de crânio revelou agenesia de corpo caloso e cariótipo revelou anel do cromossomo 21 - 46, XX, r(21).

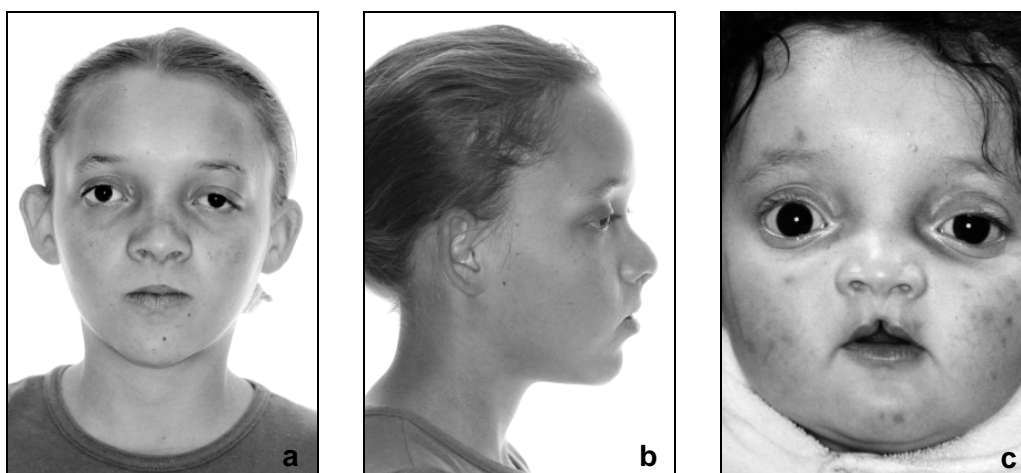


Figura 13 - Indivíduo 10 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes de intervenções cirúrgicas (c).

Indivíduo 11 – E.I.G.

- Sexo: masculino;
- Idade: 16 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele e atraso mental;
- Achados clínicos: hipertelorismo ocular, coloboma de íris, base nasal alargada, hipoplasia genital, fissura de lábio e palato;
- SNC: agenesia de corpo caloso e encefalocele;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: atrasado;
- Exames subsidiários: tomografia computadorizada de crânio revelou meningocele parietal e agenesia de corpo caloso.



Figura 14 - Indivíduo 11 na posição frontal (a) e perfil (b).

Indivíduo 12 – F.A.A.

- Sexo: feminino;
- Idade: 22 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: hipertelorismo ocular, hipoplasia de face média, nariz bífido, base nasal larga, fissura de lábio e palato;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal.

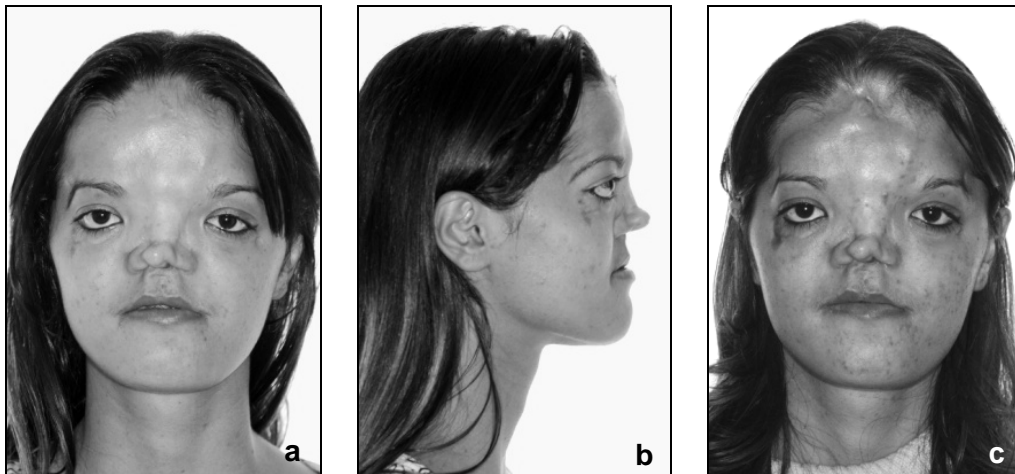


Figura 15 - Indivíduo 12 na posição frontal (a), perfil (b) e posição frontal antes da última intervenção cirúrgica realizada (c).

Indivíduo 13 – H.V.S.

- Sexo: masculino;
- Idade: 22 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo ocular, epicanto e telecanto bilateral, nariz alargado com base e ponte nasais amplas, columela hipoplásica;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal.

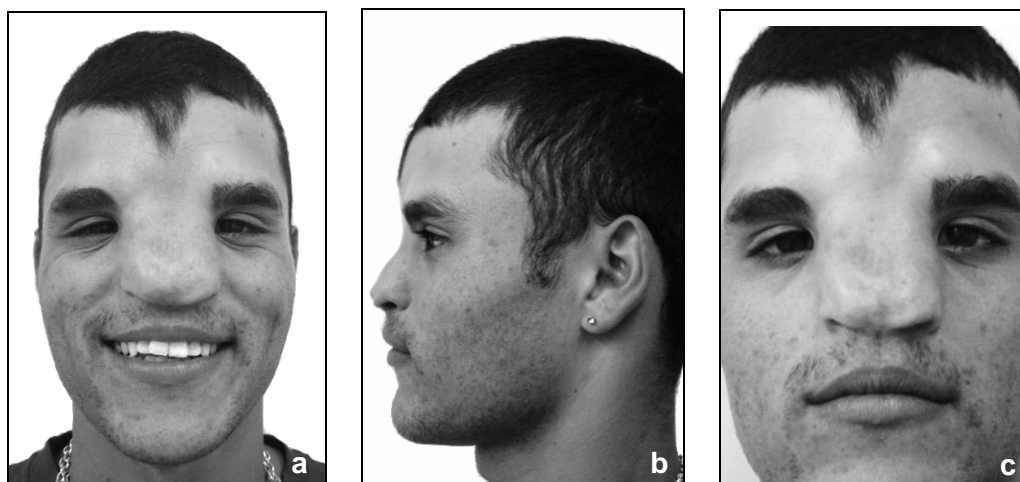


Figura 16 - Indivíduo 13 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 14 – N.A.S.

- Sexo: feminino;
- Idade: 23 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Sinais clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo, anomalia nasal com dorso e ponta alargados;
- SNC: íntegro;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: tomografia computadorizada de crânio normal.



Figura 17 - Indivíduo 14 na posição frontal (a) e perfil (b).

Indivíduo 15 – C.P.R.

- Sexo: feminino;
- Idade: 25 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo ocular, dorso nasal amplo, fissura de lábio e palato;
- SNC: agenesia de corpo caloso;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: leve retardo mental;
- Exames subsidiários: ressonância magnética de crânio revelou agenesia de corpo caloso.



Figura 18 - Indivíduo 15 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 16 – R.A.R.

- Sexo: feminino, 26 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: hipertelorismo ocular, alteração nasal, fissura de lábio e palato, entalhes laterais em lábio superior direito, pequena tumoração projetada pelo palato;
- SNC: lipoma de corpo caloso;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: ressonância magnética de crânio revelou lipoma de corpo caloso.



Figura 19 - Indivíduo 16 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 17 – S.Z.

- Sexo: masculino;
- Idade: 26 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: cabelos com implantação em “V” na região frontal, hipertelorismo ocular, nariz bífido, fissura de lábio e palato;
- SNC: agenesia de corpo caloso e encefalocele;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: ressonância magnética de crânio revelou agenesia de corpo caloso e encefalocele.

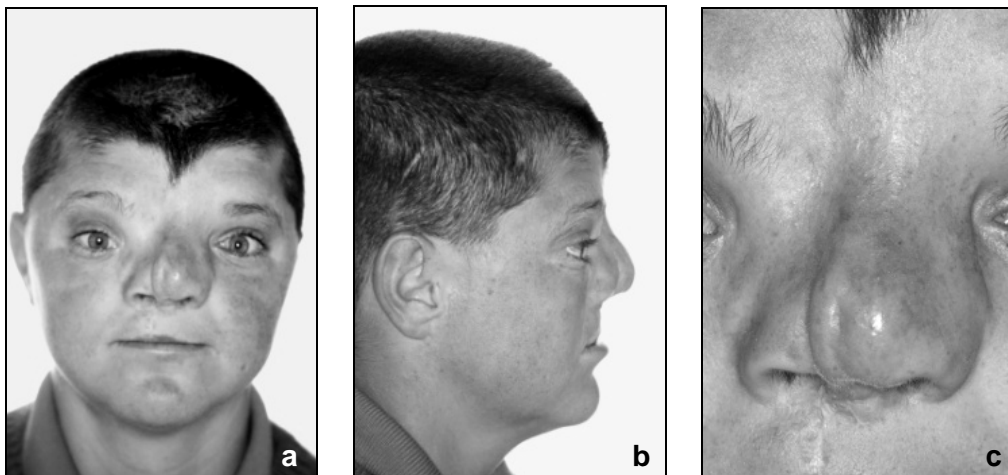


Figura 20 - Indivíduo 17 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 18 – N.M.B.

- Sexo: feminino;
- Idade: 28 anos;
- Hipótese diagnóstica: síndrome craniofrontonasal (OMIM 304110);
- Achados clínicos: braquicefalia, cabelos com implantação em “V” na região frontal, frontal proeminente, hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, epicanto bilateral, base nasal baixa, ponta nasal larga, fissura de lábio e palato, anomalias de coluna e ombro, unhas estriadas;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: cariótipo normal.

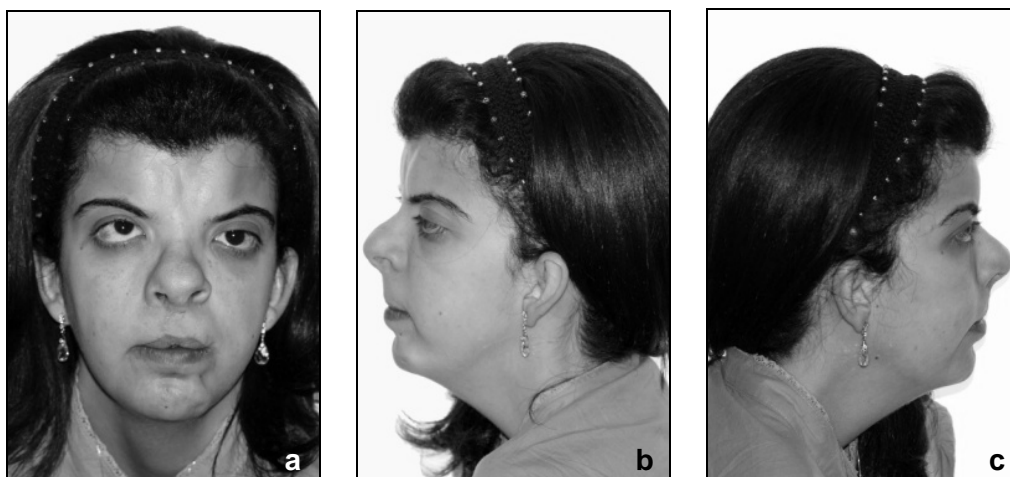


Figura 21 - Indivíduo 18 na posição frontal (a), perfil esquerdo (b) e perfil direito (c).

Indivíduo 19 – M.C.M.

- Sexo: feminino;
- Idade: 35 anos;
- Hipótese diagnóstica: síndrome oculoauriculofrontonasal (OMIM 601452);
- Achados clínicos: assimetria facial, alteração óssea na base nasal e fronte, hipertelorismo ocular, lipodermóide olho direito, nistagmo horizontal, apêndices pré-auriculares bilaterais, fissura de asa nasal à direita, micrognatia, hipoplasia de ramo mandibular à direita;
- SNC: lipoma pericaloso e assimetria ventricular;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;
- Exames subsidiários: cariótipo normal; tomografia computadorizada de crânio revelando assimetria de ventrículos laterais, cisternas amplas, sulcos corticais moderadamente alargados. Corpo caloso íntegro, com lipoma estendendo-se na cisterna pericalosa.



Figura 22 - Indivíduo 19 na posição frontal (a), perfil esquerdo (b) e perfil direito (c).

Indivíduo 20 – L.M.O.

- Sexo: feminino;
- Idade: 41 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, base nasal larga, assimetria de narinas;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal.

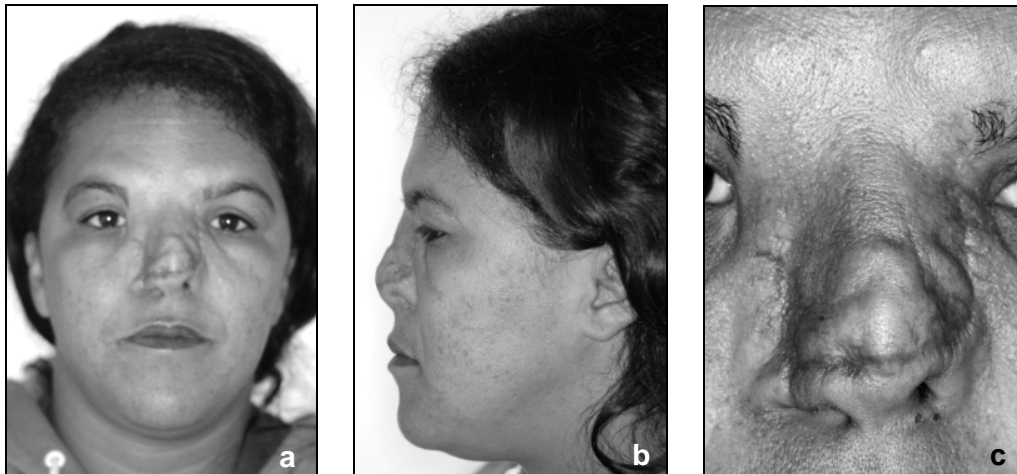


Figura 23 - Indivíduo 20 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Indivíduo 21 – H.C.F.

- Sexo: feminino;
- Idade: 42 anos;
- Hipótese diagnóstica: displasia frontonasal isolada;
- Achados clínicos: hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, estrabismo, base nasal larga e achatada, ponta nasal bífida;
- SNC: não avaliado;
- Desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem: normal;



Figura 24 - Indivíduo 21 na posição frontal (a), perfil (b) e detalhes de face (c).

Tabela 4 - Resumo das características clínicas dos indivíduos estudados.

Achados		Pacientes																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Craniofaciais	Implantação anômala de cabelos	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
	Hipertelorismo ocular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Ptose palpebral	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
	Epicanto	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+
	Telecanto	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Anomalia nasal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Fissura de asa nasal	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	Fissura de lábio	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
	Fissura de palato	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
	Macrocefalia	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sistema Nervoso Central	Retardo mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	Agenesia de corpo caloso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
	Hipoplasia de corpo caloso	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lipoma de corpo caloso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
	Encefalocele	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Outros	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	

Legenda: (+) presente, (-) ausente.

4.1.2 Análise dos casos

Sexo

Com relação ao sexo, dos 21 indivíduos estudados, 14 (66%) eram do sexo o feminino e 7 (34%) do sexo masculino, conforme representado no Gráfico 1.

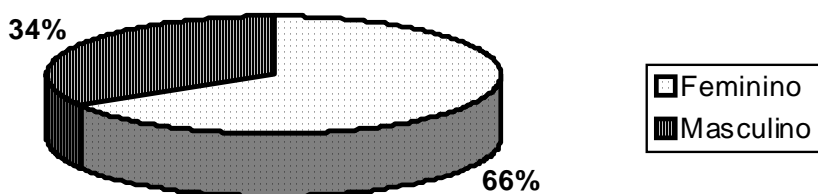


Gráfico 1 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto ao sexo.

Observamos uma predominância do sexo feminino sobre o masculino, com uma proporção de 2:1.

Idade

A faixa etária dos pacientes foi variável, abrangendo de 7 a 42 anos de idade, com média etária de 19 anos. Observamos uma maior concentração da casuística estudada na faixa etária de 7 a 15 anos (48%), seguida pela faixa de 16 a 25 anos (24%), 26 a 35 anos (18%) e 36 a 42 anos (10%), conforme representado no Gráfico 2.

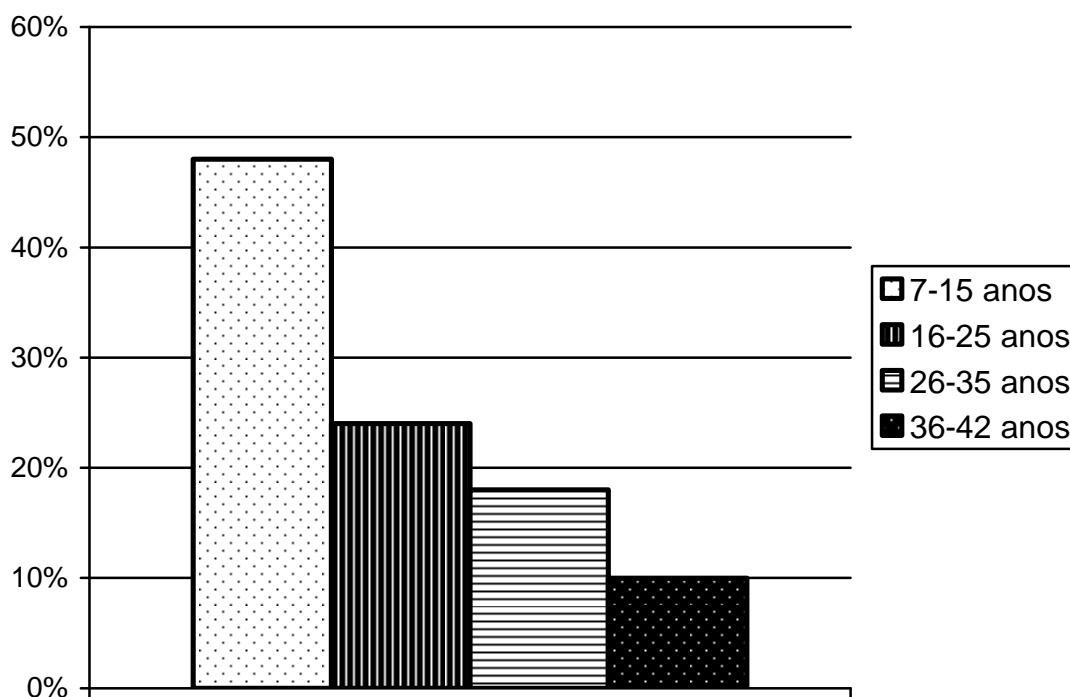
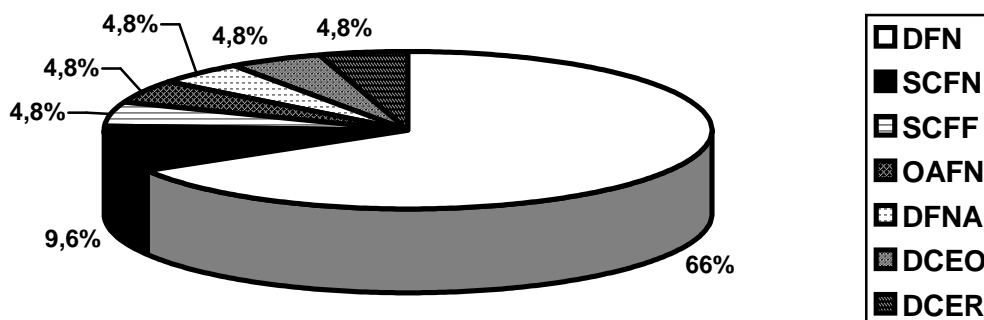


Gráfico 2 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à faixa etária (em anos).

Tipo de DFN

Quanto ao tipo de DFN, 14 indivíduos (66%) foram diagnosticados com DFN isolada e 7 (34%) com DFN sindrômica, dos quais 2 (9,6%) tiveram o diagnóstico de síndrome craniofrontonasal (SCFN), 1 (4,8%) de síndrome cerebrofrontofacial (SCFF), 1 (4,8%) de síndrome óculo-aurículo-frontonasal (OAFN), 1 (4,8%) de DFN e fissura alar (DFNA), 1 (4,8%) de DFN, agenesia de corpo caloso, encefalocele basal e anomalias oculares (DCEO) e 1 (4,8%) de DFN, agenesia de corpo caloso, encefalocele e retardo mental (DCER), como podemos visualizar no Gráfico 3.



Legenda: DFN= displasia frontonasal isolada, SCFN= síndrome craniofrontonasal, SCFF= síndrome cerebrofrontofacial, OAFN= síndrome oculoauriculofrontonasal, DFNA= displasia frontonasal e fissura alar, DCEO= displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele basal e anomalias oculares e DCER= displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele e retardo mental.

Gráfico 3 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à hipótese diagnóstica (tipo de DFN).

Podemos observar que a maioria dos indivíduos estudados apresentou DFN do tipo isolado.

Anomalia estrutural de corpo caloso

Dos 21 indivíduos estudados, 7 (34%) apresentaram anomalias estruturais de corpo caloso.

Quanto ao tipo anomalia, 4 (19,2%) apresentaram agenesia de corpo caloso, 1 (4,8%) apresentou hipoplasia de corpo caloso, 1 (4,8%) apresentou lipoma de corpo caloso e 1 (4,8%) apresentou lipoma pericaloso, como podemos visualizar no Gráfico 4.

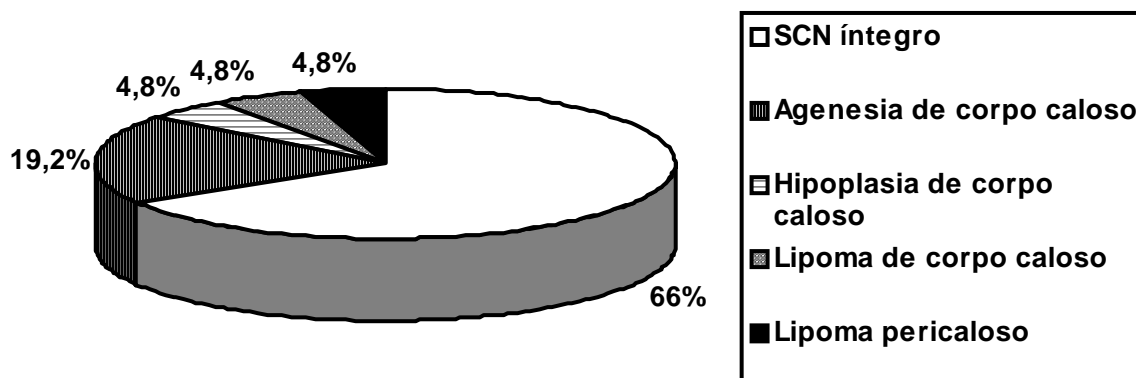


Gráfico 4 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à presença ou ausência de anomalia estrutural de corpo caloso.

Fissura de palato

Dos 21 indivíduos estudados, 12 (57%) apresentaram palato íntegro e 9 (43%) apresentaram fissura de palato, como podemos visualizar no Gráfico 5.

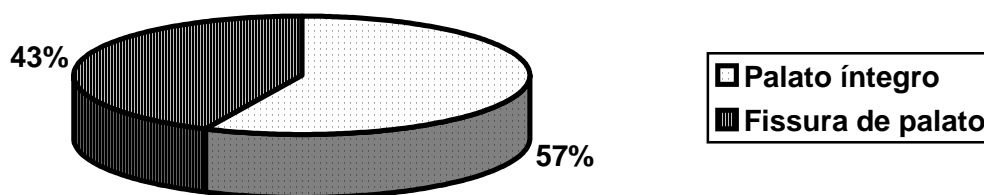


Gráfico 5 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto à presença ou ausência de fissura de palato.

4.2 PARTE 2 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

4.2.1 História clínica

Em relação à história clínica audiológica, os relatos dos pais ou responsáveis foram classificados em 4 categorias:

1 - Ausência de queixa auditiva, quando não havia relato atual ou progresso de infecções otológicas ou de acuidade auditiva reduzida;

2 - Queixa progressa, quando foi relatada história de otites de repetição sem queixa atual de hipoacusia;

3 - Queixa atual, quando foi relatada história de otites de repetição e diminuição da acuidade auditiva atual;

4 - Dúvidas quanto à audição, quando não havia queixa de otites, mas sim dúvidas relacionadas à acuidade auditiva.

Dos 21 pacientes (ou seus pais/responsáveis), 10 (48%) se enquadraram na categoria 1, considerados sem queixa auditiva; 8 (38%) na categoria 2, com queixa auditiva progressa, 2 na categoria 3 (9,5%), com queixa auditiva atual e 1 (4,5%) na categoria 4, apresentando dúvidas quanto à audição.

Podemos observar essa distribuição no Gráfico 6.

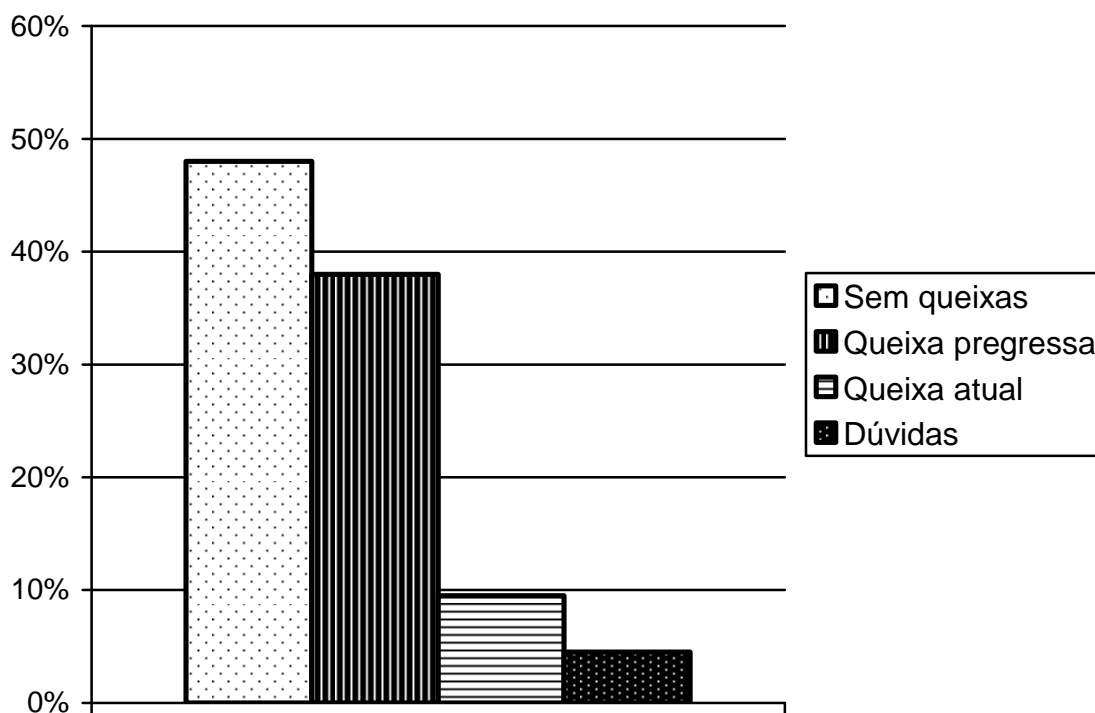


Gráfico 6 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto aos dados obtidos na história clínica (presença de queixa auditiva).

Quando consideramos os resultados da história clínica, ou seja, a presença ou não de queixas relacionadas à audição, verificamos que a maior parte dos pacientes (ou seus pais/responsáveis) não apresentaram queixas e, quando o fizeram, referiram-se a problemas ocorridos no passado.

Analisando os 10 indivíduos com histórico de otites em relação às suas demais características estudadas, 5 indivíduos (50%) apresentaram fissura de palato, 4 indivíduos (40%) apresentaram anomalias estruturais de corpo caloso e 5 indivíduos (50%) tinham DFN sindrômica.

4.2.2 Audiometria tonal liminar

Dos 21 indivíduos estudados, 15 (70%) apresentaram resultados audiométricos dentro da normalidade, 5 (25%) apresentaram alterações audiométricas e 1 (5%) não colaborou para a realização do teste. As alterações encontradas foram perda auditiva condutiva leve bilateral em 2 indivíduos (10%); perda auditiva condutiva leve unilateral em 1 indivíduo (5%); perda auditiva leve isolada em 6 e 8 kHz unilateral em 1 indivíduo (5%) e perda auditiva leve isolada em 8 kHz unilateral em 1 indivíduo (5%). Podemos visualizar essa divisão no Gráfico 7.

Na Tabela 5, encontramos um resumo dos 5 casos nos quais foram encontradas alterações de limiares audiométricos e as características de cada indivíduo consideradas importantes na proposição de fatores etiológicos ligados à perda auditiva.

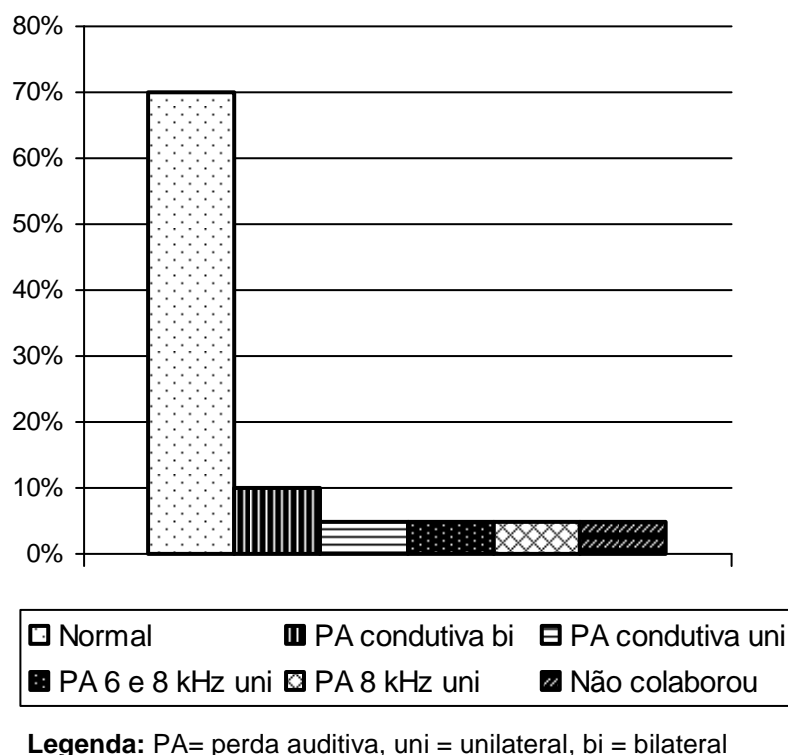


Gráfico 7 - Distribuição dos indivíduos estudados quanto aos resultados da audiometria.

Tabela 5 - Resumo dos achados fenotípicos e audiológicos dos indivíduos estudados com DFN e perda auditiva demonstrada pela audiometria.

Nº	Características dos indivíduos estudados com DFN e perda auditiva						
	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Tipo de perda auditiva	Fissura de palato	Alteração corpo caloso	Outros achados
3	M	8	Síndrome Cerebrofrontofacial	Condutiva leve bilateral	Sim	Não	Macrocefalia, micrognatia, hérnia inguinal e umbilical, anomalias extermidades
7	F	11	DFN isolada	Condutiva leve unilateral	Sim	Não	Alterações de fala relacionadas à fissura de palato
8	M	11	DFN e fissura alar	Isolada em 8kHz unilateral	Não	Hipoplasia de corpo caloso	-
17	M	26	DFN isolada	Condutiva leve bilateral	Sim	Agenesia de corpo caloso	Encefalocele
18	F	28	Síndrome Craniofrontonasal	Isolada em 6 e 8kHz unilateral	Sim	Não	Anomalias de coluna e ombros, unhas estriadas

Legenda: F= feminino, M= masculino.

Considerando as 40 orelhas testadas, 33 (82,5%) apresentaram limiares audiométricos normais e 7 (17,5%) apresentaram alteração de limiares audiométricos.

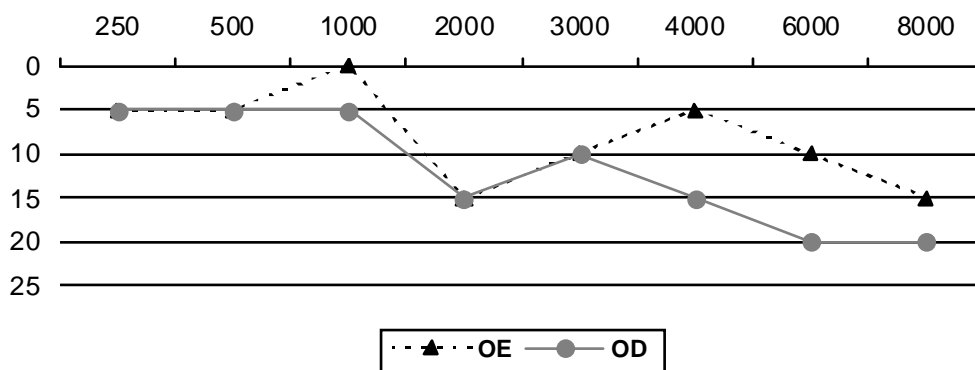
A média dos limiares audiométricos obtidas por frequência, considerando as 40 orelhas testadas, encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição dos valores mínimos, máximos e médios dos limiares audiométricos para cada frequência, considerando as 40 orelhas testadas.

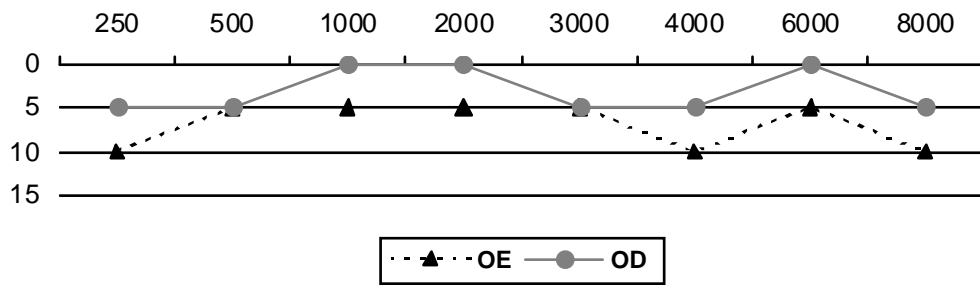
Frequências (Hz)	Valores (dB)		
	Mínimo	Máximo	Média
0,25	5	30	9,625
0,5	5	35	12,625
1	0	20	7,875
2	0	25	8,875
3	0	20	8,750
4	0	40	11,125
6	0	30	12,875
8	0	40	11,625

Abaixo podemos visualizar a representação gráfica dos limiares audiométricos de cada indivíduo estudado.

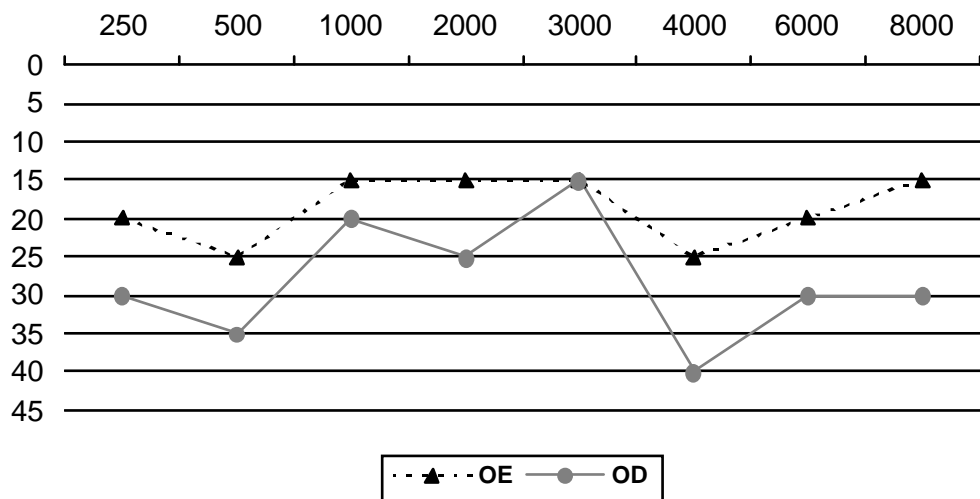
Indivíduo 1: 7 anos, sexo feminino.



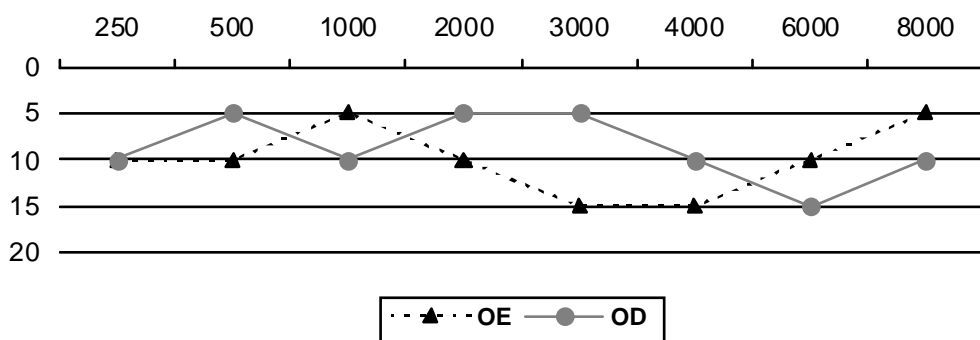
Indivíduo 2: 8 anos, sexo masculino.



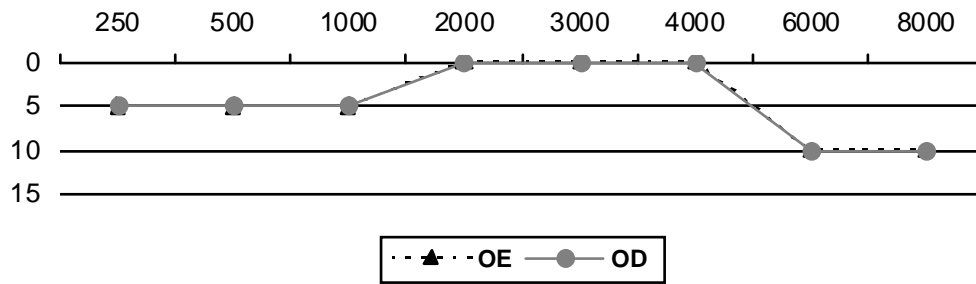
Indivíduo 3: 8 anos, sexo masculino.



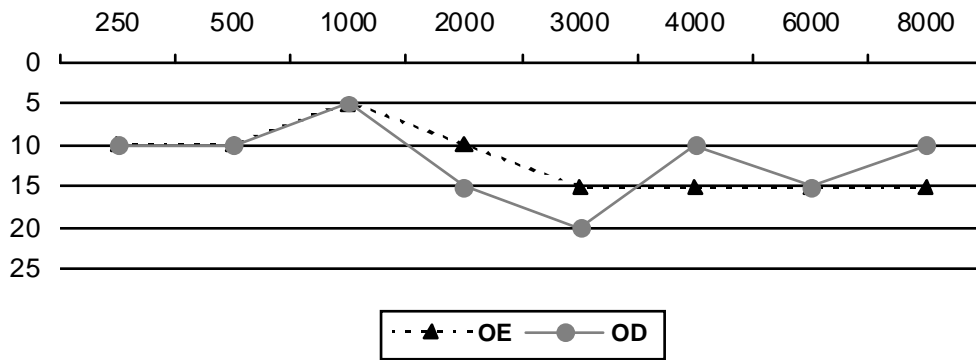
Indivíduo 4: 9 anos, sexo feminino.



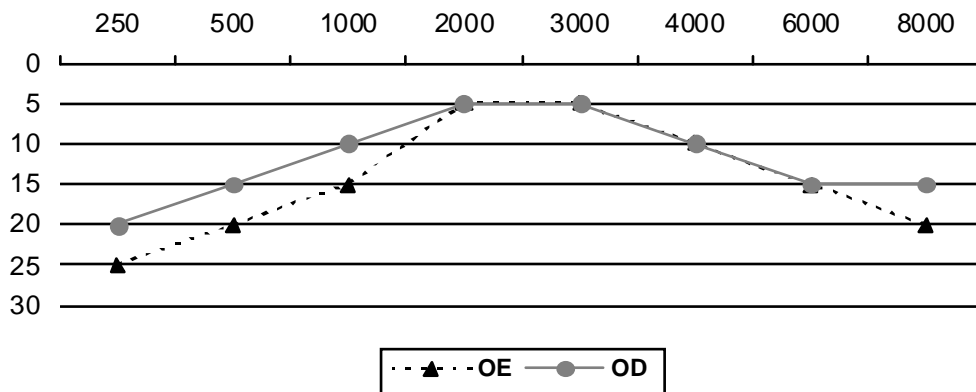
Indivíduo 5: 10 anos, sexo feminino.



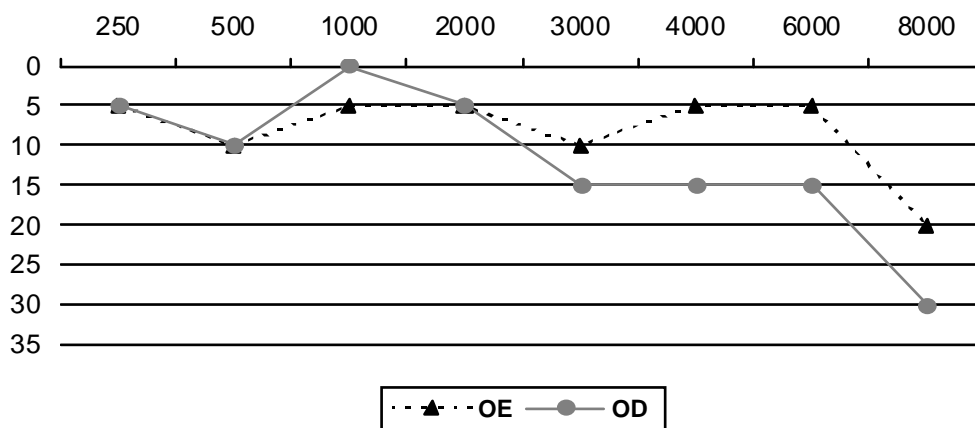
Indivíduo 6: 10 anos, sexo masculino.



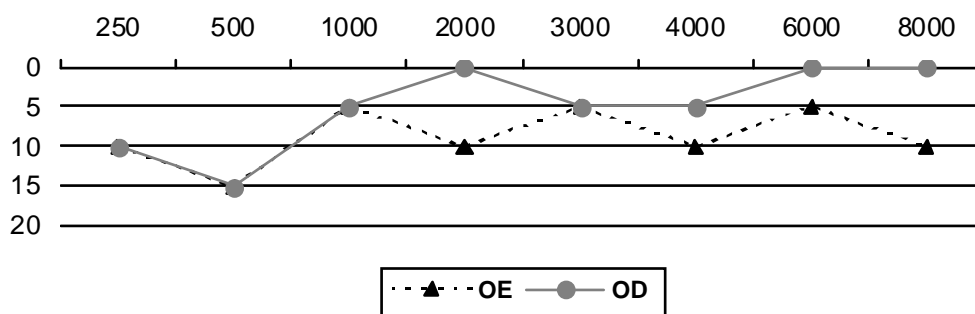
Indivíduo 7: 11 anos, sexo feminino.



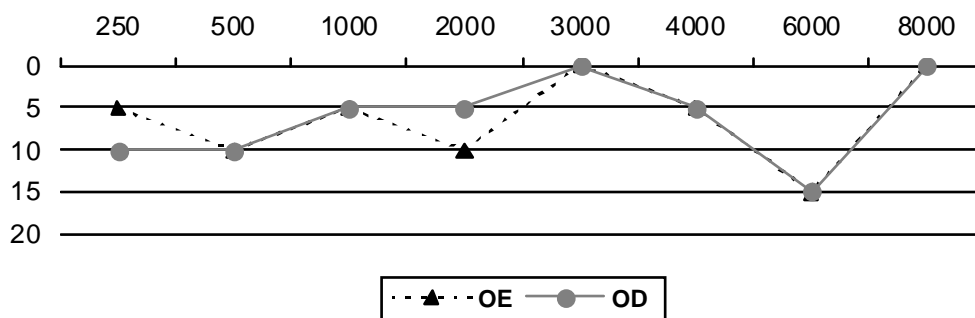
Indivíduo 8: 11 anos, sexo masculino.



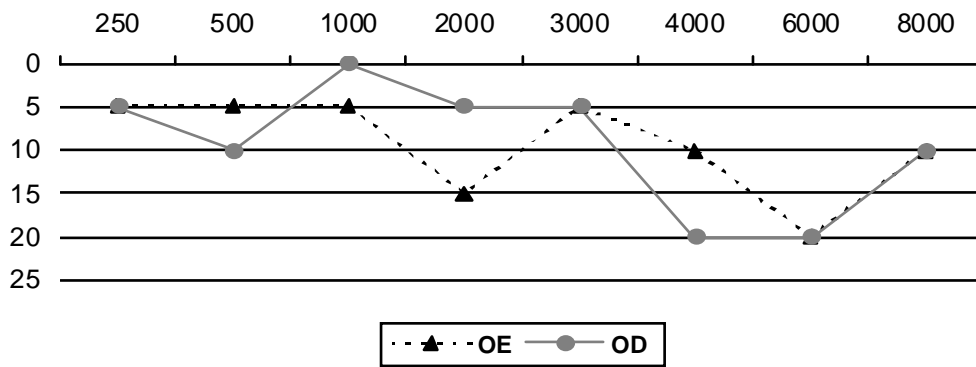
Indivíduo 9: 13 anos, sexo feminino.



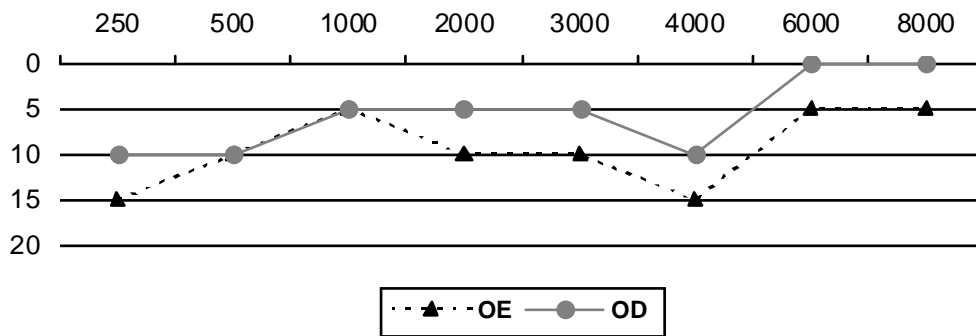
Indivíduo 10: 14 anos, sexo feminino.



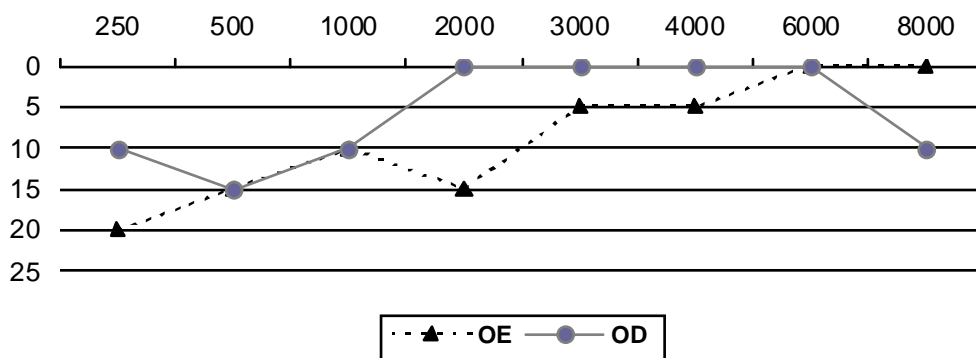
Indivíduo 12: 22 anos, sexo feminino.



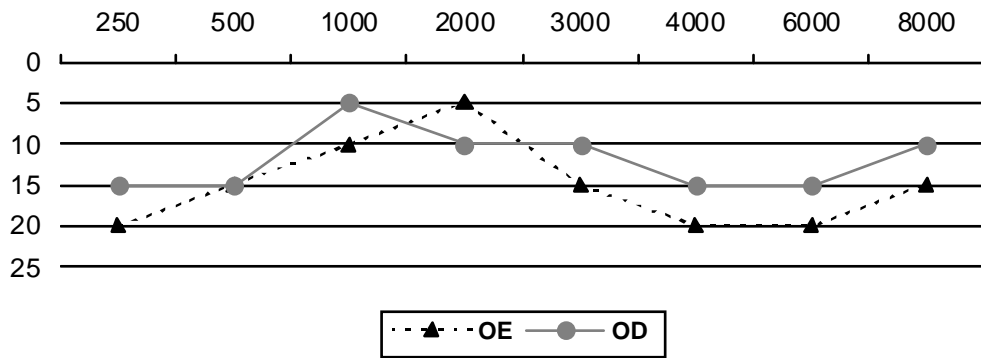
Indivíduo 13: 22 anos, sexo masculino.



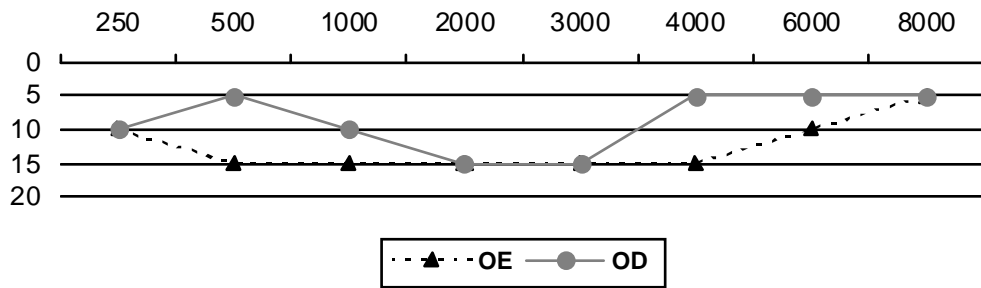
Indivíduo 14: 23 anos, sexo feminino.



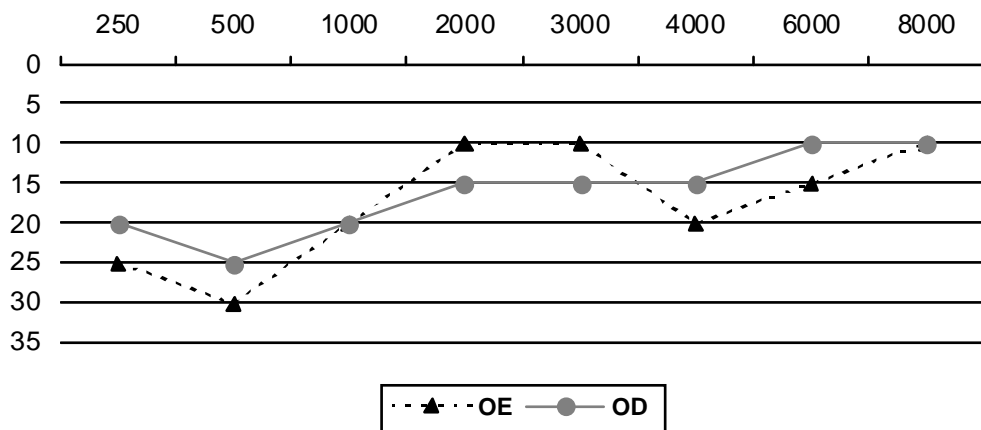
Indivíduo 15: 25 anos, sexo feminino.



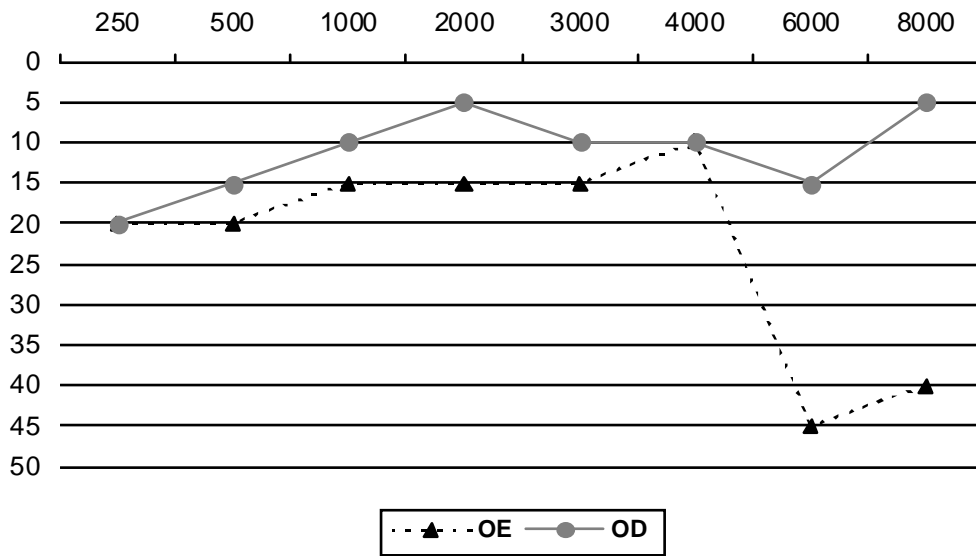
Indivíduo 16: 26 anos, sexo feminino.



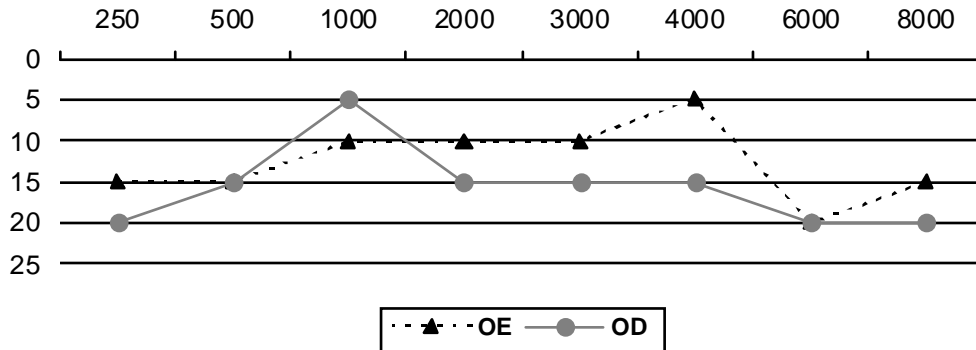
Indivíduo 17: 26 anos, sexo masculino.



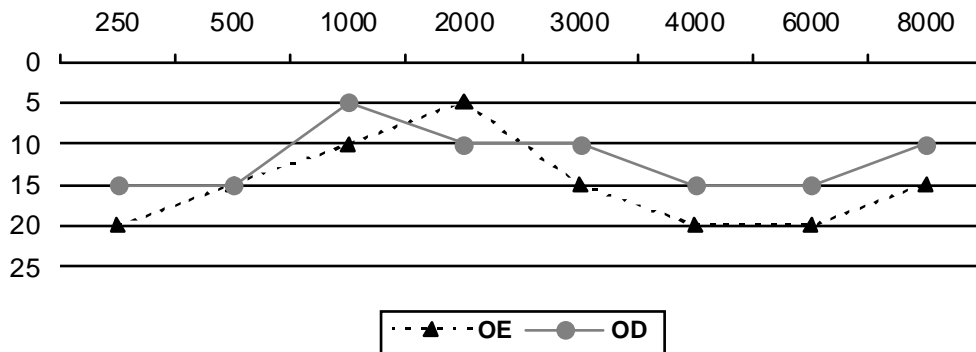
Indivíduo 18: 28 anos, sexo feminino.



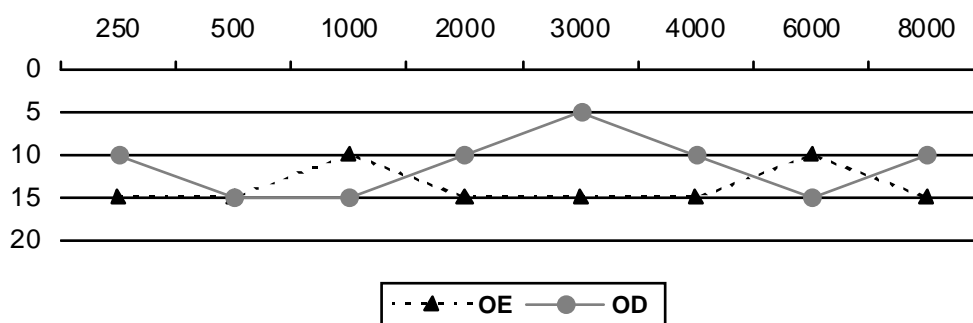
Indivíduo 19: 35 anos, sexo feminino.



Indivíduo 20: 41 anos, sexo feminino.



Indivíduo 21: 42 anos, sexo feminino.



Os resultados da ATL e da logaudiometria estão tabulados no Apêndice 2.

4.2.3 Imitanciometria

As curvas timpanométricas foram classificadas nos tipos A, Ar, Ad, B ou C. Os reflexos acústicos contra e ipsilaterais das duas orelhas foram classificados em presentes ou ausentes.

Na timpanometria, considerando as 42 orelhas dos 21 indivíduos testados, observamos que 30 orelhas (72%) apresentaram curva tipo A, 5 orelhas (12%) apresentaram curva tipo C, 4 orelhas (9%) apresentaram curva tipo Ar e 3 orelhas (7%) apresentaram curva tipo B.

Podemos visualizar essa distribuição no Gráfico 8.

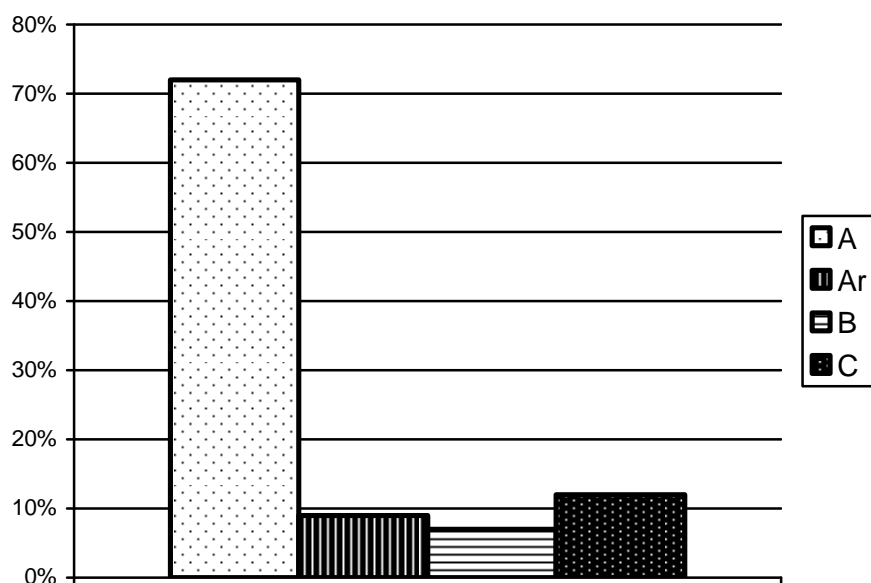


Gráfico 8 - Tipos de curvas timpanométricas encontradas nas orelhas dos indivíduos estudados.

O resultado da pesquisa do reflexo acústico foi categorizado em 4 tipos: reflexos presentes, quando foram obtidos reflexos dentro do nível de intensidade normal; reflexos ausentes, quando não foram obtidos reflexos até o máximo nível de intensidade testada; reflexos assistemáticos, quando os reflexos estavam presentes em algumas frequências e ausentes em outras e reflexos não obtidos quando não foi possível pesquisar/obter reflexos por falta de colaboração do paciente ou artefato do aparelho.

Das 42 orelhas testadas, 24 (57%) tiveram reflexos presentes, 12 (29%) tiveram reflexos ausentes, 3 (7%) tiveram reflexos assistemáticos e 3 (7%) tiveram reflexos não obtidos, conforme podemos visualizar no Gráfico 9.

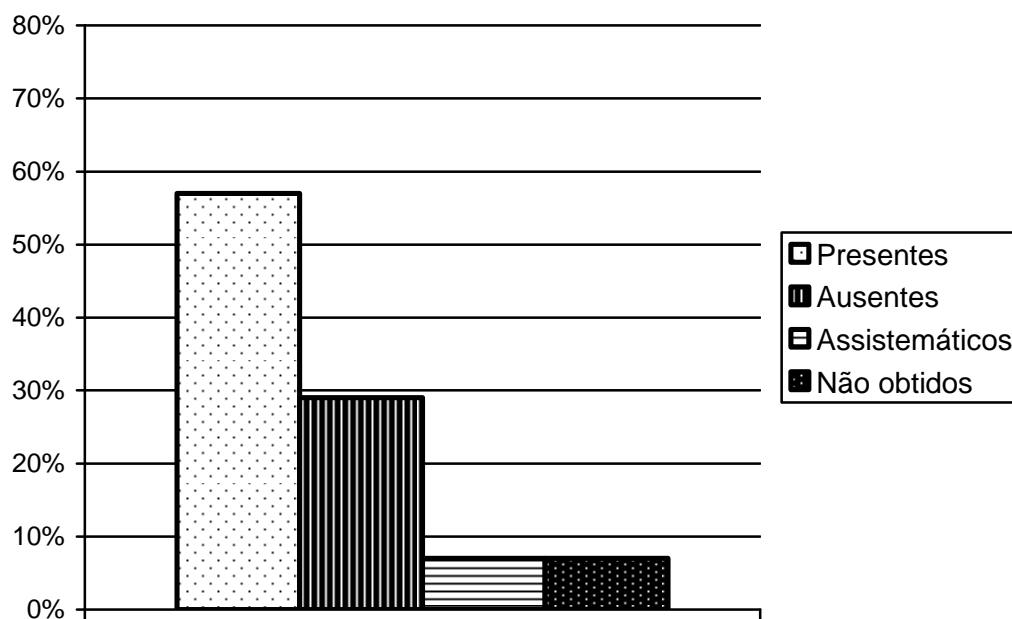


Gráfico 9 - Resultados da pesquisa dos reflexos acústicos nos indivíduos estudados.

Os resultados da imitanciometria estão tabulados no Apêndice 3.

4.2.4 PEATE

Os achados do PEATE foram muito semelhantes entre os indivíduos estudados, de modo que não foram encontradas alterações na condução neural de estímulos auditivos até o nível do tronco encefálico, revelados pelos valores de latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V dentro dos parâmetros de normalidade.

Os resultados individuais das latências absolutas e interpicos de todas as ondas, de todos os indivíduos estudados encontram-se no Apêndice 4.

Na Tabela 7 podemos verificar os parâmetros analisados no PEATE por meio de estatística descritiva.

Tabela 7 - Distribuição dos valores mínimos, máximos, médios e desvios-padrão dos parâmetros analisados no PEATE dos indivíduos estudados, por orelha.

Lado	Variáveis	Valores				
		N	Mínimo	Máximo	Média	DP
<i>Orelha Direita</i>	I	21	1,8	20	1,92	0,070
	III	21	3,8	4,1	3,97	0,095
	V	21	5,7	6,1	5,88	0,124
	I-V	21	3,8	4,2	3,96	0,096
	III-V	21	1,8	2,0	1,91	0,067
	I-III	21	1,9	2,2	2,05	0,067
<i>Orelha Esquerda</i>	I	21	1,8	2,0	1,91	0,275
	III	21	3,8	4,1	3,96	0,510
	V	21	5,7	6,1	5,88	0,525
	I-V	21	3,8	4,2	3,97	0,505
	III-V	21	1,8	2,1	1,92	0,141
	I-III	21	1,9	2,2	2,03	0,604
V - Diferença interaural		21	0	0,2	0,04	0,067

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Trabalhos realizados anteriormente relatam amplamente as características fenotípicas, a variabilidade das malformações craniofaciais e de SNC na DFN (DeMyer 1967, Sedano et al 1970, Naidich et al 1988, Sedano e Gorlin 1988, Guion-Almeida et al 1996, Guerrini e Dobyns 1998, Giffoni et al 2004, Wu et al 2007), porém poucos estudos incluem a funcionalidade dessas estruturas em suas descrições.

A audição é uma função pouco explorada, não havendo dados sistemáticos para comparar aos achados do presente estudo. Uma análise crítica das publicações sobre o assunto permite questionar se os pacientes estudados efetivamente não apresentaram alterações auditivas, se apenas não foram avaliados quanto a este aspecto ou, ainda, se houve prejuízo leve da audição, insuficiente para motivar queixa por parte do indivíduo/ família ou avaliação específica deste aspecto.

No presente estudo, observou-se na casuística estudada predominância do sexo feminino sobre o masculino, com proporção de 2:1, contrariamente ao observado por Guion-Almeida et al (1996). Apesar da significância dessa amostra em virtude da baixa incidência da DFN na população (Rizvi et al 2010 e Kean, Al-Busaidi e Quaba 2010), esse número ainda parece insuficiente para possibilitar uma caracterização demográfica e discutir a razão sexual.

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP) é um dos maiores centros de referência no tratamento da fissura labiopalatina e anomalias craniofaciais em toda a América do Sul. Devido ao pequeno número de centros especializados no tratamento de anomalias craniofaciais congênitas no Brasil, o

HRAC-USP recebe um número expressivo de indivíduos com este tipo de malformação, tornando-se um ambiente propício e privilegiado para o desenvolvimento de pesquisas. Muitos desses indivíduos apresentam variados tipos de malformações consideradas raras como, por exemplo, a DFN, fazendo com que este centro possa contribuir com o conhecimento científico nacional e internacional nessa temática.

Indivíduos com anomalias craniofaciais representam um grupo de risco para problemas de desenvolvimento, incluindo distúrbios de fala, audição e alimentação devido às alterações anatômicas faciais e de SNC normalmente envolvidas. Além do risco intrínseco para a deficiência auditiva, também devem ser considerados fatores extrínsecos, como o uso de medicamentos, especialmente as drogas ototóxicas, visto que esses indivíduos são submetidos a amplas cirurgias para restabelecer a integridade anatômica/funcional das estruturas afetadas. Devido a esses procedimentos, muitas vezes ocorre o uso de tais medicamentos, podendo oferecer um risco adicional para a audição (Jacob et al 2006).

Sabe-se que há uma relação entre fissura de palato e perda auditiva, sendo o tipo condutivo mais frequente, mas podendo também ocorrer o tipo sensorineural (Piazzentin-Penna e Jorge 2007, Zambonato et al 2009). Além disso, é conhecido que a fissura de palato pode ocorrer em indivíduos com DFN (Twigg et al 2004, Guion-Almeida e Richieri-Costa 2009, Tunçbilek, Alanay e Kayıkçıoğlu 2009, Uz et al 2010), apesar de não ser relatada na literatura a frequência deste achado.

No presente estudo, aproximadamente metade dos casos (43%) apresentava fissura de palato associada à DFN, o que provavelmente consiste em peculiaridade desta casuística, visto que o estudo foi desenvolvido em um centro especializado no tratamento de fissura labiopalatina.

A literatura descreve somente cinco pacientes com DFN associada à perda auditiva (Roizenblatt, Wajntal e Diament 1979; Fontaine et al 1983; Michels et al 1989; Genç, Derbent e Tan Ergin 2002 e Lopes, Guion-Almeida e Giffoni 2004), dos quais três (60%) apresentaram o tipo sensorineural e dois (40%) o tipo condutivo. Somente um dos cinco pacientes descritos com perda auditiva apresentava diagnóstico de DFN isolada, os demais apresentavam quadros de DFN sindrômica ou associada a outras anomalias.

Dos dois indivíduos descritos com perda auditiva condutiva, um apresentava agenesia de corpo caloso e fissura de palato e o outro apresentava otite média com efusão, sugerindo possíveis fatores etiológicos. Os três indivíduos com perda auditiva sensorineural apresentaram outras anomalias associadas; um com agenesia renal, um com síndrome craniofrontonasal, retardo mental, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, fissura de palato e hipomobilidade articular e um com erro de migração neuronal, linfodema de membros e leve atraso cognitivo e de fala. Em nenhum dos casos com perda sensorineural descritos na literatura foi relatada anomalia de corpo caloso.

A presença de anormalidades de crânio, face e SNC, de possíveis malformações comprometendo estruturas das vias auditivas periféricas e centrais e/ou de outras anomalias associadas, descritas na maior parte dos casos da literatura, nos fazem questionar possíveis etiologias para alterações auditivas, já que apenas um dos pacientes descritos na literatura apresentava DFN isolada e sem anomalias de SNC. Por outro lado, os estudos que relataram alterações auditivas na DFN consistem em relatos de casos isolados, tornando difícil inferir se a presença, o tipo e o grau da perda auditiva seguem algum padrão ou ocorrem de forma assistemática.

No presente trabalho, que estudou 21 indivíduos com DFN, a maior parte dos casos apresentou função auditiva normal (76%), no entanto cinco deles (24%) apresentaram perda auditiva demonstrada pela audiometria, sendo três (60%) do tipo condutivo e dois (40%) do tipo sensorineural. Dos indivíduos com perda auditiva, dois tinham diagnóstico de DFN isolada (40%) e três de DFN síndrômica (60%).

Considerando os dados da anamnese dos 16 indivíduos com audiometria normal, todos negaram queixas auditivas atuais, dos quais seis (37%) relataram histórico de otites (queixa progressiva) e um (6%) apresentou dúvidas quanto à acuidade auditiva.

Comparando os pacientes com perda auditiva àqueles com audição normal, pode ser verificado que a fissura de palato ocorreu em aproximadamente 60% dos casos com perda auditiva e 30% dos casos com audição normal; além disso, anomalia de corpo caloso foi encontrada em 40% dos pacientes com perda auditiva e em 30% dos pacientes com audição normal. Essas duas anomalias citadas ocorreram com maior frequência nos pacientes com perda auditiva, especialmente a fissura de palato.

Embora alterações auditivas relacionadas a otites recorrentes tenham sido relatadas com maior frequência em indivíduos com agenesia de corpo caloso comparativamente a indivíduos normais (Doherty et al 2005), no presente estudo este tipo de alteração sugere ter mais relação com a presença da fissura palatina, que é um fator de risco conhecido para deficiência auditiva do tipo condutivo (Antoneli et al 2006a, Piazzentin-Penna e Jorge 2007).

Em relação à queixa auditiva, os dois indivíduos que relataram hipoacusia atual apresentaram alterações audiométricas clinicamente mais significativas

(pacientes 3 e 17), enquanto aqueles que não referiram queixa apresentaram audição normal ou alterações audiométricas leves e isoladas em uma ou duas frequências, mostrando concordância entre os dados da entrevista audiológica e os achados da audiometria. O valor preditivo da entrevista audiológica com relação aos achados audiométricos é descrito na literatura (Marini, Halpern e Aerts 2005).

Considerando os dois indivíduos com perda auditiva mais significativa, um deles apresentou curva timpanométrica tipo B e o outro tipo Ar, ambos bilateralmente. A curva timpanométrica tipo B é indicativa de secreção na orelha média e a curva tipo Ar é indicativa de rigidez da membrana timpânica, geralmente associada a fixação ossicular, espessamento da membrana timpânica, otosclerose ou timpanosclerose, achados que podem ocorrer como sequelas de otites de repetição e de cirurgias para tratamento das mesmas (Pereira, Pereira e Costa 2005, Cagdas 2005), fatores comumente presentes em indivíduos com alterações de orelha média de etiologia relacionada à fissura palatina.

Dentre os demais casos com alterações audiométricas (pacientes 7, 8 e 18), apenas um apresentou imitanciometria normal, com curva timpanométrica tipo A bilateralmente (paciente 8, com perda auditiva isolada em 8 kHz unilateral); um apresentou curva B na orelha com perda auditiva condutiva e C na outra orelha (paciente 7), e o terceiro apresentou curva Ar unilateral (paciente 18).

Dentre os pacientes que apresentaram audiometria normal, três indivíduos apresentaram alterações na imitanciometria (pacientes 4, 9 e 12), sendo dois com curva timpanométrica tipo C bilateralmente e um com curva Ar unilateralmente. A curva tipo C é indicativa de pressão negativa na orelha média associada à disfunção da tuba auditiva e pode ocorrer na transição entre orelha média normal e orelha média com fluido ou mesmo em quadros de infecções ou processos alérgicos

afetando as vias aéreas superiores (Onusco 2004, Iazo-Saénz et al 2005). Como citado anteriormente, a curva tipo Ar indica rigidez da membrana timpânica. Desses três pacientes, dois apresentavam fissura de palato e dois referiram história pregressa de otites, justificando assim as alterações timpanométricas presentes.

Como pode ser observado, poucos casos avaliados apresentaram alterações audiológicas relacionadas à porção periférica das vias auditivas, mais especificamente orelha média e cóclea, e no que se refere às vias auditivas analisadas por meio do registro do PEATE, os resultados sugeriram integridade da condução neuronal desde o VIII par craniano em sua porção distal até o complexo olivar superior, no nível do tronco encefálico.

A análise dos resultados do presente estudo, no que se refere ao PEATE, baseou-se em padrão de normalidade definido mediante calibração biológica, uma vez que é relatada a importância de determinar valores normais para cada equipamento (Rivera Rodríguez et al 1989, Hall 1992, Costa Filho e Celani 1993, Hall e Mueller 1997 e Hood 1998). Os padrões de normalidade foram estabelecidos em estudo anterior desenvolvido com o mesmo equipamento (Antoneli et al 2006b), considerando normas separadas por sexo, pois a literatura relata que as latências do PEATE são ligeiramente mais precoces no sexo feminino (Hall e Mueller 1997). Alguns autores sugeriram diferença de aproximadamente 0,2 milissegundos na latência absoluta da onda V, em média (Jerger e Hall 1980, Rowe 1978). Dessa forma, normas separadas são recomendadas para uma interpretação mais crítica do PEATE em indivíduos do sexo masculino e feminino (Musiek e Rintelmann 2001).

Quando se compara os valores de referência utilizados com os valores estabelecidos por Meira (2002), observa-se, de modo geral, que os valores mínimos e máximos normais para cada parâmetro avaliado são, respectivamente, menores e

maiores. Assim sendo, esse padrão de referência (Meira 2002) contempla maior variabilidade de valores normais, aceitando latências ligeiramente mais precoces ou tardias. Uma possível explicação para isso pode estar relacionada com o fato de não serem diferenciados valores para o sexo feminino e masculino. Por conseguinte, o critério de normalidade adotado no presente estudo pode ser considerado mais rigoroso e, ainda assim, não indicou a presença de alterações nessa porção do sistema auditivo.

A casuística estudada pode ser considerada heterogênea no que diz respeito ao diagnóstico genético, às características clínicas e à idade. No entanto, esta heterogeneidade parece não se refletir nos achados audiológicos, que se mostraram, de modo geral, muito semelhantes entre os indivíduos avaliados.

Esse estudo reforça a possibilidade e a importância de avaliar níveis mais altos dentro do sistema auditivo, incluindo estruturas como o córtex cerebral, por meio de outros testes eletrofisiológicos e comportamentais, como os potenciais de média e longa latência e os testes de processamento auditivo; os resultados normais relativos à porção do sistema auditivo avaliada neste estudo podem ser considerados como ponto de partida para tal. Além disso, a realização de exame molecular em futuros estudos, investigando a presença de mutações genéticas, pode ser muito enriquecedora, tendo em vista os últimos avanços no que diz respeito à etiologia da DFN (Twigg et al 2009, Kayserili et al 2009 e Uz et al 2010).

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

No presente estudo, a maior parte da casuística (66%) foi composta por indivíduos com diagnóstico de DFN isolada. Na maioria dos casos estudados, não foram encontradas anomalias de SNC ou fissura de palato, embora anomalias de corpo caloso tenham ocorrido em 34% e fissura de palato em 43% dos indivíduos, correspondendo a uma parcela significativa da casuística.

A avaliação audiológica básica, composta pela audiometria e imitanciometria, revelou redução da acuidade auditiva em 24% da casuística estudada, consistindo, na maioria das vezes, em perda auditiva de grau leve. Não foram encontradas alterações das vias auditivas responsáveis pela condução do estímulo sonoro até o nível do tronco encefálico, avaliadas por meio do PEATE.

A princípio, a DFN e alguns fatores associados a ela, como as alterações de SNC, não demonstraram relação com a deficiência auditiva. O único fator que parece estar associado à perda auditiva é a fissura de palato, que ocorre em associação tanto com a DFN quanto com outras condições genéticas ou de forma isolada e consiste num fator etiológico bem conhecido para as deficiências auditivas, especialmente do tipo condutivo.

Concluimos que os indivíduos com DFN isolada ou sindrômica não apresentam alterações auditivas como parte de suas manifestações clínicas, apesar de se enquadrarem em um grupo de risco para a perda auditiva, contrariando a hipótese proposta. Mais estudos são necessários, incluindo maior número de indivíduos com DFN e de procedimentos audiológicos, para que o perfil audiológico possa ser traçado.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Alzoum MA, Alorainy IA, Al Husain MA, Al Ruhaimi K. Multiple pericallosal lipomas in two siblings with frontonasal dysplasia. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23(4):730-1.

Antoneli MZ, Zanchetta S, Zorzetto NL. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico em crianças com fissura palatina e alteração de orelha média. In: Anais do 21º Encontro Internacional de Audiologia; 2006a, 20 a 23 abril; Bauru- SP, Brasil. CD-Rom.

Antoneli MZ, Zanchetta S, Zorzetto NL, Ribeiro LA, Richieri-Costa A. Holoprosencephaly: clinical evaluation on audiological and brainstem electrophysiological profiles. *Am J Med Genet A.* 2006b; 140(19):2142-5.

Aubry JP, Aubry MC, Briard ML, Henrion R. Prenatal ultrasound measurement of the interorbital distance. method of recognizing lesser degrees of holoprosencephaly. *J Genet Hum.* 1981; 29 (4): 395-407.

Brown WS, Paul LK. Cognitive and psychosocial deficits in agenesis of the corpus callosum with normal intelligence. *Cognit Neuropsych.* 2000; 17(5):135-57.

Brown WS, Paul LK, Symington M, Dietrich R. Comprehension of humor in primary agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia.* 2005; 43(6): 906-16.

Brugmann SA, Allen NC, James AW, Mekonnen Z, Madan E, Helms J. A primary cilia-dependent etiology for midline facial disorders. *Hum Molec Genet.* 2010; 19(8):1577-92.

Cagdas KK. The role of experimental myringosclerosis in interpretation of tympanograms and its possible clinical implications. *Med Hypotheses.* 2005; 64(6):1132-4.

Chiappa KH, Gladstone KJ, Young RR. Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects. *Arch Neurol.* 1979;36 (2): 81-7.

Cohen Junior MM. Craniofrontonasal dysplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979; 15(5B):85-9.

Cohen Junior MM, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *Am J Dis Child*. 1993; 147(9):989-93.

Costa Filho OA, Celani AC. Audiometria de respostas elétricas do tronco cerebral. *Folha Méd*. 1993; 107(1):43-8.

Defloor T, Van Borsel J, Schrande-Stumpel CT, Curfs LM. Expressive language in children with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005; 132A(3):256-9.

DeMyer W. The median cleft face syndrome: differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip and palate. *Neurology*. 1967; 17(1):961-971.

Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev*. 2006; 32(3):333-42.

Downs MP, Silver HK. The "ABCD's" to hear: early identification in nursery, office and clinic of the infant who is in deaf. *Clin Pediatr*. 1972; 11(10):563-5.

Ellison-Wright Z, Heyman I, Frampton I, Rubia K, Chitnis X, Ellison-Wright I, et al. Heterozygous PAX6 mutation, adult brain structure and fronto-striato-thalamic function in a human family. *Eur J Neurosci*. 2004; 19(6):1505-12.

Feinmesser M, Tell L. Neonatal screening for detection of deafness. *Arch Otolaryngol*. 1976; 102(5):297-9.

Fontaine G, Walbaum R, Poupard B, Bonte C, Dhellemmes P, Maquet E, et al. Fronto-nasal dysplasia (apropos of 4 cases). *J Genet Hum*. 1983; 31 (Suppl 5):351-65.

Ford FR. Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence; 5th ed. Springfield: Charles C. Thomas; 1966.

Fox JW, Golden GT, Edgerton MT. Fronto-nasal dysplasia with alar clefts in two sisters. Genetic considerations and surgical correction. *Plast Reconstr Surg*. 1976; 57(5):553-61.

Gabbett MT, Robertson SP, Broadbent R, Aftimos S, Sachdev R, Nezarat MM. Characterizing the oculoauriculofrontonasal syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2008; 17(2): 79-85.

Genç E, Derbent M, Ergin NT. A mild case of frontonasal dysplasia: the rhinologic perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 65(1):75-83.

Giacheti CM. Displasia frontonasal: comunicação oral em indivíduos com e sem anomalias estruturais de corpo caloso [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.

Giffoni DAS, Cendes F, Valente M, Lopes VLGS. Malformations of cortical development in patients with midline facial defects and ocular hypertelorism. *Cleft Palate Craniof J.* 2010; 47(4):343-51.

Giffoni SDA, Gonçalves VMG, Zanardi VA, Lopes VLGS. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(2A):195-8.

Goodyear PWA, Bannister CM, Russel S, Rimmer S. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16(3):139-45.

Guerrini R, Dobyns WB. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. *Neurology.* 1998; 51(2):499-503.

Guion-Almeida ML, Lopes VL. Oculoauriculofrontonasal spectrum in an adult brazilian male. *Clin Dysmorphol.* 1997; 6(3): 251-5.

Guion-Almeida ML, Mellado C, Beltrán C, Richieri-Costa A. Pai syndrome: report of seven south american patients. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(24):3273-9.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia, macroblepharon, eyelid colobomas, ear anomalies, macrostomia, mental retardation and CNS structural anomalies: defining the phenotype. *Clin Dysmorphol.* 2001; 10(2):81-6.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Acrofrontofacionasal dysostosis: report of the third brazilian family. *Am J Med Genet A.* 2003;119A(2):238-41.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia, severe neuropsychological delay, and midline central nervous system anomalies: report of 10 brazilian male patients. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(5):1006-11.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, Cohen Junior MM. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25(2):91-7.

Hall JW. Handbook of auditory evoked responses. Massachusetts: Allyn and Bacon, 1992.

Hall JW, Mueller HG. Audiologists`desk reference: diagnostic audiology principles, procedures and practices. San Diego: Singular; 1997.

Han XD, Cox V, Slavotinek A. Atrioventricular block and wiry hair in Teebi hypertelorism syndrome. Am J Med Genet A. 2006;140(18):1960-4.

Hayes D. Hearing loss in infants with craniofacial anomalies. Otolaryng Head Neck Surg. 1994; 110(1):39-46.

Hill LM, Breckle R, Bonebrake CR. Ultrasonic findings with holoprosencephaly. J Reprod Med. 1982; 27(3):172-175.

Hood LJ. Clinical applications of the auditory brainstem response. San Diego: Singular; 1998.

Hu D, Helms JA. The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. Development. 1999; 126(21):4873- 84.

Hyde ML, Riko K, Corbin H, Moroso M, Alberti PW. A neonatal hearing screening research program using brainstem electric response audiometry. J Otolaryngol. 1984; (13)1:49-54.

Iazo-Saéñz JG, Galván-Aguilera AA, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Nieves-Rentería A, Rincón-Castañeda C. Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132(4):626-9.

Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006; 72(6):836-44.

Jeret JS, Serur C, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disable population as determined by computerized tomography. Pediatr Neurosci. 1986; 12(2):101-3.

Jeret JS, Serur D, Wisniewski KE, Lubin RA. Clinicopathological findings associated with agenesis of the corpus callosum. Brain Dev.1987; 9(3):255-64.

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

Jerger J, Hall J. Effects of age and sex on auditory brainstem response. *Arch Otolaryngol.* 1980; 106(7):387-91.

Jewett DL, Williston JS. Auditory evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain.* 1971;94(4):681-96.

Johnstone E, Glanville T, Pilling J, Dobbie A. Prenatal diagnosis of frontonasal dysplasia using 3D ultrasound. *Prenat Diagn.* 2008; 28(11): 1075-6.

Joint Committee on Infant Hearing. 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Am J Audiol.* 2000; 9:9-29.

Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation.* California: Elsevier; 2006.

Junqueira CAO, Frizzo ACF. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência. In: Aquino, AMCMA. *Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica.* São Paulo: Lovise; 2002. p. 63-86.

Katz J. *Tratado de audiologia clínica.* São Paulo: Manole; 1999.

Kayserili H, Uz E, Niessen C, Vargel I, Alanay Y, Tuncbilek G, et al. ALX4 dysfunction disrupts craniofacial and epidermal development. *Hum Molec Genet.* 2009; 18(22):4357-66.

Kean J, Al Busaidi SSM, Quaba AA. A case report of frontonasal dysplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74:306-8.

Kini U, Kurst JA, Byren JC, Wall SA, Johnson D, Wilkie AO. Etiological heterogeneity and clinical characteristics of metopic synostosis: evidence from a tertiary craniofacial unit. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(6):1383-9.

Lamônica DA, Abramides DV, Kokitsu-Nakata NM, Calais LL, Cassavara DT. Speech-language and hearing findings in the cardio-facial-cutaneous syndrome. *Pro Fono.* 2004; 16(2):179-86.

Lees MM, Hodgkins P, Reardon W, Taylor D, Stanhope R, Jones B, et al. Frontonasal dysplasia with optic disc anomalies and other midline craniofacial defects: a report of six cases. *Clin Dysmorphol.* 1998; 7(3):157-62.

Le Marec B, Milon J, Catheline M, Cloarec L, Le Gall JY, Grall JY, et al. Abnormalities of the central nervous system. Results of 3 years of genetic counseling at the University Hospital of Rennes: 192 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1984;13(4):381-94.

Lopes VL, Guion-Almeida ML, Giffoni SD. Frontonasal dysplasia, neuronal migration error and lymphoedema of limbs. *Clin Dysmorphol.* 2004;13(1): 35-7.

Lowe LH, Booth TN, Joglar JM, Rollins NK. Midface anomalies in children. *Radiographics.* 2000; 20(4):907-22.

Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plast Surg.* 2004; 31(2):125-40

Marini ALS, Halpern R, Aerts D. Sensibilidade, especificidade e valor preditivo da queixa auditiva. *Rev Saude Publica.* 2005; 39(6):982-4.

Marszal E, Jamroz E, Pilch J, Kluczevska E, Jablecka-Deja H e Krawczyk R. Agenesis of the corpus callosum: clinical description and etiology. *J Child Neurol.* 2000; 15(6): 401-5.

Martí E, Bovolenta P. Sonic hedgehog in CNS development: one signal, multiple outputs. *Trends Neurosci.* 2002; 25(2):89-96

Martinelli P, Russo R, Agangi A, Paladini D. Prenatal ultrasound diagnosis of frontonasal dysplasia. *Prenat Diagn.* 2002; 22(5):375-9.

Marszał E, Jamroz E, Pilch J, Kluczevska E, Jabłecka-Deja H, Krawczyk R. Agenesis of corpus callosum: clinical description and etiology. *J Child Neurol.* 2000;15(6):401-5.

Mazzola RF. Congenital malformations in the frontonasal area: their pathogenesis and classification. *Clin Plastic Surg.* 1976; 3:573-609.

Meira CP. Influência das alterações sensorioneurais na interpretação dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2002.

Merritt L. Part 1. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv Neonatal Care.* 2005; 5(2):64-71.

Michels W, Derleth DP, Hoffman AD, Goldston AS. Craniofrontonasal dysostosis with deafness and axillary pterygia. *Am J Med Genet.* 1989; 34(3):445-50.

Mohammed SN, Swan MC, Wall SA, Wilkie OM. Monozygotic twins discordant for frontonasal malformation. *Am J Med Genet A.* 2004; 130A(4):384-8.

Munhoz MSL, Silva MLG. Eletrofisiologia da audição: alguns aspectos sobre a anatomofisiologia da audição. *Rev Bras Med Otorrinolaringol.* 1996; 3(1):22-8.

Musiek FE, Rintelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva.* São Paulo: Manole; 2001.

Ng YT, McCarthy CM, Tarby TJ, Bodensteiner JB. Agenesis of the corpus callosum is associated with feeding difficulties. *J Child Neurol.* 2004; 19(6):443-6.

Naidich TP, Osborn RE, Bauer B, Naidich MJ. Median cleft face syndrome: MR and CT data from children. *J Comput Assist Tomogr.* 1988; 12(1):57-64.

Njiokiktjien C. Absence of the corpus callosum: clinicopathological correlations. In: Ramaekers G, Njiokiktjien C, editors. *The child's corpus callosum.* Amsterdam: Suyi; 1991. V.3. p 230-50.

Nakata NMK. *Síndromes genéticas e ambientais em distúrbios da audição [tese].* Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2006.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2009. World Wide Web URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Onusco E. Tympanometry. *Am Fam Physician.* 2004; 70(9):1713-20.

Pai GS, Levkoff AH, Leithiser Junior RE. Median cleft of the upper lip associated with lipomas of the central nervous system and cutaneous polyps. *Am J Med Genet.* 1987; 26(4):921-4.

Paul LK, Van Lancker Sidtis D, Schieffer B, Dietrich R, Brown WS. Communicative deficits in individuals with agenesis of the corpus callosum: nonliteral language and affective prosody. *Brain Lang.* 2003; 85(2):313-24.

Parant O, Sarramon MF, Delisle MB, Fournié A. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. A series of twelve cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1997; 26(7):687-96.

Penrod JP. Logoaudiometria. In: Katz J. *Tratado de audiologia clínica.* São Paulo: Manole; 1999. p. 146-50.

Pereira MBR, Pereira DRR, Costa SS. Sequelas de tubos de ventilação em crianças com otite média com efusão: um seguimento de três anos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005; 71(4):415-20.

Piazzentin-Penna SHA, Jorge JC. Avaliação e tratamento dos distúrbios da audição. In: Trindade IEK, Silva Filho OG, coordenadores. *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar.* São Paulo: Editora Santos; 2007. p.165-72.

Pretorius DH, Rumack CM, Manco-Johnson ML, Manchester D, Meier P, Bramble J, et al. Specific skeletal dysplasias in utero: sonographic diagnosis. *Radiology.* 1986; 159(1): 237-42.

Richieri-Costa A, Colletto GM, Gollop TR, Masiero D. A previously undescribed autosomal recessive multiple congenital anomalies/mental retardation (MCA/MR) syndrome with fronto-nasal dysostosis, cleft lip/palate, limb hypoplasia, and postaxial poly-syndactyly: acro-fronto-facio-nasal dysostosis syndrome. *Am J Med Genet.* 1985; 20(4): 631-8.

Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML. The syndrome of frontonasal dysplasia, callosal agenesis, basal encephalocele and eye anomalies: phenotypic and aetiological considerations. *Int J Med Sci.* 2004; 1(1):34-42.

Richieri-Costa A, Montagnoli L, Kamiya TY. Autosomal recessive acro-fronto-facio-nasal dysostosis associated with genitourinary anomalies. *Am J Med Genet.* 1989; 33(1):121-4.

Rivera Rodríguez T, Jiménez Hernández MD, González Martín F, Mendelewicz Goldwaig I, Liaño Martínez H. Variaciones fisiológicas de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1989; 40(2):133-5.

Rizvi M, Lypka MA, Kovacev T, Agris J. Median facial cleft dysmorphism in three siblings: case report and review of the literature. *Cleft Palate Craniof J.* 2010; 47(1): 104-6.

Rosasco SA, Massa JL. Frontonasal syndrome. *Br J Plast Surg.* 1968; 21(3):244-9.

Roizenblatt J, Wajntal A, Diament AJ. Median cleft face syndrome or frontonasal dysplasia: a case report with associated kidney malformation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979; 16(1):16-20.

Rowe MJ. Normal variability of the brain stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978; 44(4):459-70.

Saavedra D, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML, Cohen Junior MM. Craniofrontonasal syndrome: study of 41 patients. *Am J Med Genet*. 1996; 61(2): 147-51.

Santos TMM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica*. São Paulo: Cortez; 1993.

Sedano HO, Cohen Junior MM, Jirasek J, Gorlin RJ. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*. 1970; 76(6):906-13.

Sedano HO, Gorlin RJ. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988; 65(6):704-10.

Sequeira MLC, Fukuda Y. Audiometria de tronco cerebral em indivíduos normais: estudo da latência das ondas. *Acta Awho*. 1988; 7(1):29-37.

Schilmoeller K, Schilmoeller G, editors. *The ACC directory: including individuals with agenesis of the corpus callosum and related conditions*. Orono: The ACC Network, 1997.

Schilmoeller K e Schilmoeller G. Filling a void: facilitating family support through networking for children with a rare disorder. *Family Sci Rev*. 2000; 13:224-33.

Sharma G, Heier L, Kalish RB, Troiano R, Chasen ST. Use of fetal magnetic resonance imaging in patients electing termination of pregnancy by dilation and evacuation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(4):990-3.

Shevell M. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol*. 2002; 17(12):895-9.

Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, Kilby E, Hayward R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *Int J Lang Commun Disord*. 2002; 37(3):325-43.

Shonkoff JP, Marshall PC. The biology of developmental vulnerability. In: Shonkoff JP, Meisels SJ, editors. Handbook of early childhood intervention. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University; 2000. p. 35-53.

Skinner L, Hickson L. A case study of partial agenesis of the corpus callosum: audiological implications. *Aust N Z J Audiol.* 2002; 24:36-45.

Slaney SF, Goodman FR, Eilers-Walsman BL, Hall BD, Williams DK, Young ID et al. Acromelic frontonasal dysostosis. *Am J Med Genet.* 1999; 83(2):109-16.

Smith RJH, Zimmerman B, Connolly PK, Jerger SW, Yelich A. Screening audiometry using the high-risk register in a level III nursery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118(12):1306-11.

Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL, Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol.* 1998; 28(4):212-22.

Sorensen DN. A case study of a child with agenesis of the corpus callosum. *Am J Speech, Lang Pathol.* 1997; 6:36-44.

Stickles JL, Schilmoeller GL, Schilmoeller KJ. A 23-year review of communication development in an individual with agenesis of the corpus callosum. *Int J Disabil Deve Educ* 2002; 49:367-83.

Sueldo G, Fernandes MC. Fronto-nasal dysostosis, callosal agenesis, crossed-fused ectopia, tibial hemimelia, and preaxial polydactyly of feet: severe expression of the acrocallosal syndrome? *Am J Med Genet.* 1993; 46(4):355-7.

Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: a United Kingdom series of 56 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(1):131-4.

Teebi AS. New autosomal dominant syndrome resembling craniofrontonasal dysplasia. *Am J Med Genet.* 1987; 28(3):581-91.

Tessier P. Anatomical classification of facial, craniofacial, and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg.* 1976; 14:69-92.

Thompson JT, Anderson PJ, David DJ. Treacher Collins syndrome: protocol management from birth to maturity. *J Craniofac Surg.* 2009; 20(6):2028-35.

Thompson PJ, Mitchell TN, Free SL, Williamson KA, Hanson IM, van Heyningen V, et al. Cognitive functioning in humans with mutations of the PAX6 gene. *Neurology*. 2004; 62(7):1216-8.

Toma P, Costa A, Magnano GM, Cariati M, Lituania M. Holoprosencephaly: prenatal diagnosis by sonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diag*. 1990; 10(7):429-36.

Toriello HV, Higgins JV, Mann R. Oculoauriculofrontonasal syndrome: report of another case and review of differential diagnosis. *Clin Dysmorphol*. 1995; 4(4):338-46.

Trindade IEK, Silva Filho OG, coordenadores. *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar*. São Paulo: Editora Santos; 2007.

Tunçbilek G, Alanay Y, Kayıkçıoğlu A. Le Fort III bipartition osteotomy to treat a rare craniofacial anomaly: frontofacionasal dysostosis. *J Craniofac Surg*. 2009; 20(4):1056-8.

Twigg SRF, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, et al. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(23):8652-7.

Twigg SRF, Versnel SL, Nurnberg G, Lees MM, Bhat M, Hammond P, et al. Frontorhiny, a distinctive presentation of frontonasal dysplasia caused by recessive mutations in the ALX3 homeobox gene. *Am J Hum Genet*. 2009; 84(5):698-705.

Uz E, Alanay Y, Aktas D, Vargel I, Gucer S, Tuncbilek G, et al. Disruption of ALX1 causes extreme microphthalmia and severe facial clefting: expanding the spectrum of autosomal-recessive ALX-related frontonasal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2010; 86:789-96.

Verloes A, Gillerot Y, Walczak E, Van Maldergem L, Koulischer L. Acromelic frontonasal "dysplasia": further delineation of a subtype with brain malformation and polydactyly (Toriello syndrome). *Am J Med Genet*. 1992; 42(2):180-3.

Wang G, Wang K, Chen Y, Yang Y, Wu Y, Jiang L, et al. Sequential treatment of speech disorders in velocardiofacial syndrome patients: an 8-year retrospective evaluation. *J Craniofac Surg*. 2009; 20(2):1934-8.

Wilder H. The morphology of Cosmobia; speculations concerning the significance of certain types of monsters. *Am J Anat*. 1908; 8(4):355-440.

Wisniewski KE, Jeret JS. Callosal agenesis: a review of the clinical, pathological and cytogenetic features. In: Lassonde M, Jeeves MA, editors. Callosal agenesis: a natural split brain? New York: Plenum Press; 1994. p 1-6.

Whiting J. Craniofacial abnormalities induced by the ectopic expression of homeobox genes. *Mutat Res.* 1997; 396(12):97-112.

Wu E, Vargevik K, Slavotinek AM. Subtypes of frontonasal dysplasia are useful in determining the clinical prognosis. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(24): 3069-78.

Yantis PA. Avaliação dos limiares auditivos por via aérea. In: Katz J. Tratado de audiologia clínica. São Paulo: Manole; 1999. p. 97 -145.

Zambonato TCF, Feniman MR, Blasca WQ, Lauris JRP, Maximino LP. Profile of patients with cleft palate fitted with hearing aids. *Braz J Otorhinolaringol* 2009; 75(6):888-92.

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Valores de latência do PEATE em indivíduos normais, obtidos na etapa de calibração biológica

Nº	Lado	I	III	V	I-V	III-V	I-III	V i.a.
1	OD	1,8	3,9	5,9	4,1	2,0	2,1	0,2
	OE	2,1	4,2	6,1	4,0	1,9	2,1	
2	OD	2,2	4,1	6,1	3,9	2,0	1,9	0,2
	OE	1,9	4,0	5,9	4,0	1,9	2,1	
3	OD	1,9	4,0	5,9	4,0	1,9	2,1	0,2
	OE	1,9	4,1	6,1	4,2	2,0	2,2	
4	OD	2,1	4,0	6,1	4,0	2,1	1,9	0,3
	OE	1,8	4,0	5,8	4,0	1,8	2,2	
5	OD	1,9	4,0	5,9	4,0	1,9	2,1	0,2
	OE	2,0	4,1	6,0	4,0	1,9	2,1	
6	OD	1,8	3,7	5,6	3,8	1,9	1,9	0,2
	OE	1,9	3,9	5,8	3,9	1,9	2,0	
7	OD	1,8	3,8	5,5	3,7	1,7	2,0	0,3
	OE	1,8	3,9	5,8	4,0	1,9	2,1	
8	OD	1,9	4,0	5,6	3,7	1,6	2,1	0,1
	OE	1,8	3,8	5,7	3,9	2,0	1,9	
9	OD	1,8	3,9	5,7	3,9	1,8	2,1	0,0
	OE	1,8	3,8	5,7	3,9	1,9	2,0	
10	OD	2,0	4,0	5,9	3,9	2,0	1,9	0,3
	OE	2,0	4,0	5,6	3,6	1,6	2,0	

APÊNDICE 2 – Limiares (em dB) por via aérea da audiometria e logaudiometria nos indivíduos estudados

Nº	Lado	Tons puros - Frequências (Hz)								Logaudiometria	
		250	500	1K	2K	3K	4K	6K	8K	LRF-dB	IRF- %
1	OD	5	5	5	15	10	15	20	20	10	96
	OE	5	5	0	15	10	5	10	15	10	96
2	OD	5	5	0	0	5	5	0	5	0	100
	OE	10	5	5	5	5	10	5	10	5	100
3	OD	30	35	20	25	15	40	30	30	30	96
	OE	20	25	15	15	15	25	20	15	20	92
4	OD	10	5	10	5	5	10	15	10	10	100
	OE	10	10	5	10	15	15	10	5	15	96
5	OD	5	5	5	0	0	0	10	10	5	100
	OE	5	5	5	0	0	0	10	10	10	100
6	OD	10	10	5	15	20	10	15	10	10	100
	OE	10	10	5	10	15	15	15	15	10	96
7	OD	20	15	10	5	5	10	15	15	10	*
	OE	25	20	15	5	5	10	15	20	15	*
8	OD	5	10	0	5	15	15	15	30	10	100
	OE	5	10	5	5	10	5	5	20	5	100
9	OD	10	15	5	0	5	5	0	0	15	100
	OE	10	15	5	10	5	10	5	10	10	100
10	OD	10	10	5	5	0	5	15	0	15	96
	OE	5	10	5	10	0	5	15	0	15	92
11	Paciente não colaborou para a realização do exame (deficiência mental)										
12	OD	5	10	0	5	5	20	20	10	10	100
	OE	5	5	5	15	5	10	20	10	15	100
13	OD	10	10	5	5	5	10	0	0	10	100
	OE	15	10	5	10	10	15	5	5	10	96
14	OD	10	15	10	0	0	0	0	10	10	100
	OE	20	15	10	15	5	5	0	0	15	96
15	OD	15	15	5	10	10	15	15	10	15	92
	OE	20	15	10	5	15	20	20	15	15	96
16	OD	10	5	10	15	15	5	5	5	10	100
	OE	10	15	15	15	15	15	10	5	15	96
17	OD	20	25	20	15	15	15	10	10	20	100
	OE	25	30	20	10	10	20	15	10	20	100
18	OD	20	15	10	5	10	10	15	5	10	100
	OE	20	20	15	15	15	10	45	40	20	100
19	OD	20	15	5	15	15	15	20	20	10	96
	OE	15	15	10	10	10	5	20	15	15	100
20	OD	5	5	0	0	0	0	15	15	0	92
	OE	10	5	5	5	10	15	10	5	5	96
21	OD	10	15	15	10	5	10	15	10	15	100
	OE	15	15	10	15	15	15	10	15	15	96

* Não foi possível avaliar devido a importante prejuízo da inteligibilidade de fala do indivíduo.

APÊNDICE 3 – Resultados da Imitanciometria nos indivíduos estudados

Nº	Orelha	Timpanometria (tipo de curva)	Reflexos
1	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
2	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
3	OD	B	Ausentes
	OE	B	Ausentes
4	OD	C	Ausentes
	OE	C	Ausentes
5	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
6	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
7	OD	C	Ausentes
	OE	B	Ausentes
8	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
9	OD	C	Presentes
	OE	C	Ausentes/Presentes
10	OD	A	Ausentes/Presentes
	OE	A	Ausentes/Presentes
11	OD	A	**
	OE	A	**
12	OD	Ar	Ausentes
	OE	A	Ausentes
13	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
14	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
15	OD	A	Presentes
	OE	A	*
16	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
17	OD	Ar	Ausentes
	OE	Ar	Ausentes
18	OD	Ar	Ausentes
	OE	A	Ausentes
19	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
20	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes
21	OD	A	Presentes
	OE	A	Presentes

* Não foi possível obter os reflexos devido a muita oscilação da agulha.

** Reflexos não pesquisados/obtidos por falta de colaboração do paciente.

APÊNDICE 4 – Resultados do PEATE nos indivíduos estudados

Nº	Orelha	I	III	V	I-V	III-V	I-III	V i.a.
1	OD	1,8	3,9	5,8	4,0	1,9	2,1	0
	OE	2,0	3,9	5,8	3,8	1,9	1,9	
2	OD	1,9	4,1	6,1	4,2	2,0	2,2	0
	OE	1,9	4,0	6,1	4,2	2,1	2,1	
3	OD	2,0	4,1	6,1	4,1	2,0	2,1	0
	OE	1,9	4,1	6,1	4,2	2,0	2,1	
4	OD	2,0	4,0	5,8	3,8	1,8	2,0	0,1
	OE	2,0	4,0	5,9	3,9	1,9	2,0	
5	OD	1,9	3,9	5,9	4,0	2,0	2,0	0
	OE	1,9	4,0	5,9	4,0	1,9	2,1	
6	OD	2,0	4,0	6,0	4,0	2,0	2,0	0
	OE	2,0	4,1	6,0	4,0	1,9	2,1	
7	OD	2,0	3,9	5,8	3,9	1,9	2,0	0
	OE	2,0	3,9	5,8	3,8	1,9	1,9	
8	OD	1,9	4,1	5,9	4,0	1,9	2,1	0
	OE	1,9	4,1	5,9	4,0	1,9	2,1	
9	OD	1,9	3,9	5,8	3,9	1,9	2,0	0,1
	OE	1,9	3,9	5,9	4,0	2,0	2,0	
10	OD	1,8	3,8	5,7	3,9	1,9	2,0	0,1
	OE	1,8	3,9	5,8	4,0	1,9	2,1	
11	OD	2,0	4,1	6,1	4,1	2,0	2,1	0,1
	OE	1,9	4,1	6,0	4,1	1,9	2,2	
12	OD	1,9	3,8	5,7	3,8	1,9	1,9	0,1
	OE	1,9	3,9	5,8	3,9	1,9	2,0	
13	OD	1,9	3,9	5,9	4,0	2,0	2,1	0
	OE	1,8	3,9	5,9	4,1	2,0	2,1	
14	OD	1,9	4,0	5,9	4,0	1,9	2,1	0
	OE	1,9	4,0	5,9	4,0	1,9	2,1	
15	OD	1,9	4,0	5,7	3,9	1,8	2,1	0
	OE	1,9	4,0	5,7	3,8	1,8	2,0	
16	OD	2,0	4,0	5,9	3,9	1,9	2,0	0,2
	OE	1,9	3,8	5,7	3,8	1,9	1,9	
17	OD	2,0	4,1	6,0	4,0	1,9	2,1	0,1
	OE	2,0	4,1	5,9	4,0	1,9	2,1	
18	OD	1,9	3,9	5,9	4,0	2,0	2,0	0
	OE	2,0	3,9	5,9	3,9	2,0	1,9	
19	OD	1,8	3,9	5,8	4,0	1,9	2,1	0
	OE	1,8	3,9	5,8	4,0	1,9	2,1	
20	OD	2,0	4,0	5,9	3,9	1,9	2,0	0
	OE	2,0	4,0	5,9	3,9	1,9	2,0	
21	OD	1,9	4,0	5,8	3,9	1,8	2,1	0
	OE	1,8	3,8	5,8	4,0	2,0	2,0	

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP, aprovando a realização deste estudo



Ofício nº 368/2006-SVAPEPE-CEP

Bauru, 04 de dezembro de 2006.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “*Investigação do sistema auditivo de indivíduos com malformações de linha média dos sistema nervoso central.*”, de autoria de MELISSA ZATTONI ANTONELI desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de 29/11/2006 o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sª a gentileza de comunicar o parecer à pesquisadora e anexar o presente ofício ao projeto, pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

A pesquisadora fica responsável pela entrega no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão dos relatórios semestrais, bem como comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Segue parecer do relator: “*Na versão corrigida do projeto, o TCLE não foi incluído. Como a pesquisadora alterou o título do projeto, esse também deve ser alterado no TCLE. Sugiro a aprovação do projeto mediante a apresentação do TCLE.*”

Atenciosamente



PROFA. DRA. IZABEL MARIA MARCHI DE CARVALHO

Vice-Coordenadora, em exercício, do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

Dr. Neivo Luiz Zorzetto

UNESP/Marília

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP, aprovando a alteração do título e a redução da casuística estudada com relação ao projeto inicialmente proposto



Ofício nº 140/2010-SVAPEPE-CEP

Bauru, 08 de julho de 2010.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa intitulado “**Investigação do sistema auditivo de indivíduos com malformações de linha média do sistema nervoso central**”, de autoria de V.Sa., foi aprovado pelo CEP em 29 de novembro de 2006. Na reunião realizada em **29 de junho de 2010**, as alterações solicitadas e a solicitação de alteração no título para: “**Investigação do sistema audivo na displasia frontonasal isolada e sindrômica**”, foram **aprovadas**.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará um parecer final que poderá ser utilizado para publicação.

Atenciosamente,


PROFA. DRA. IZABEL MARIA MARCHI DE CARVALHO
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

MELISSA ZATTONI ANTONELI

A/C

Dr. Neivo Luiz Zorzetto

Unesp – Marília

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente * _____, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa “**Investigação do sistema auditivo de indivíduos com malformações de linha média do Sistema Nervoso Central**”, realizada pela fonoaudióloga Melissa Zattoni Antoneli, CRFa: 13034, sob orientação do Prof. Dr. Neivo Luiz Zorzetto, CRB: 02782.

Essa pesquisa tem como objetivo realizar uma investigação do sistema auditivo de pacientes com malformações de linha média do SNC, identificando as possíveis alterações e correlacionando-as com as características neuroanatômicas, utilizando para isso 4 diferentes testes de audição, cujos resultados se complementam. Esses exames são chamados Audiometria, Imitanciometria, Emissões Otoacústicas e Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE ou BERA) e serão realizados no Setor de Genética do Centrinho. O tempo necessário para a avaliação completa é de aproximadamente 1 hora e 30 minutos, dependendo da colaboração do paciente (no caso de crianças e pacientes com dificuldade de compreensão). É necessário apenas um atendimento para a realização dos exames, e somente será solicitado retorno no caso de dificuldade de colaboração do paciente na primeira tentativa. É importante ressaltar que os exames são indolores e não causam nenhum tipo de desconforto ao paciente. Caso não seja possível completar a bateria de testes, o diagnóstico audiológico pode ficar comprometido; no entanto, com a obtenção de todos os dados, poderemos saber “o quanto” e “como” você ou seu filho(a) escuta. "Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421". Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art.13 do Código de Ética de Fonoaudiologia).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

* A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Nome do Pesquisador Responsável: Melissa Zattoni Antoneli

Endereço do Pesquisador Responsável (Rua, Nº): R. Pref. Alves de Lima, 5-47, Bauru-SP

CEP: 17054-290 Tel: (14) 32362032 E-mail: melfono@usp.br

Endereço Institucional: Rua Sílvio Marchione, 3-20, Bauru-SP, CEP: 17012-900

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)