

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL EM
NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO**

TESE DE DOUTORADO

DAYANE DOMENEGHINI DIDONÉ

Porto Alegre, Brasil

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL EM
NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO**

DAYANE DOMENEGHINI DIDONÉ

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

Co-orientadora: Profa. Dr^a. Pricila Sleifer

Porto Alegre, Brasil

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Didoné , Dayane Domeneghini
Potencial evocado auditivo cortical em nascidos a termo e pré-termo / Dayane Domeneghini Didoné . -- 2018.

290 f.

Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Coorientadora: Pricila Sleifer.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Eletrofisiologia . 2. Potenciais evocados auditivos . 3. Audição . 4. Neonatos . 5. Lactentes . I. Riesgo, Rudimar dos Santos, orient. II. Sleifer, Pricila, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28 de setembro de 2018

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^a. Dr^a. Cláudia Schweiger

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a Michele Vargas Garcia

Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana/PPGDCH
Universidade Federal de Santa Maria

Prof^a. Dr^a. Cibele Cristina Boscolo

Departamento de Fonoaudiologia/UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu pai Gilberto (*in memorian*), minha irmã Juliana (*in memorian*) e minha mãe Marilene.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, à Nossa Senhora e ao meu anjo da guarda por estarem sempre ao meu lado, me guiando e iluminando meus passos em todos os momentos dessa trajetória.

À minha família, pelo apoio incondicional.

Aos meus tios pelo apoio e por sempre torcerem por mim.

Aos meus amigos por estarem ao meu lado, em especial à minha amiga Jussi pela convivência e pelo apoio de sempre.

Ao meu namorado, pelo apoio, companheirismo e pelos sonhos compartilhados.

Ao meu orientador, Professor Dr. Rudimar dos Santos Riesgo pelos ensinamentos e pela competência profissional. Obrigada pelas orientações!

À Professora Dr^a Pricila Sleifer, minha querida co-orientadora, pelo incentivo, por sempre acreditar em mim, pelo seu otimismo, pelo jeito leve de ver a vida. És uma inspiração!

À Professora Dr^a Kátia de Almeida, por abrir as portas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e permitir que essa pesquisa fosse concluída.

À Professora Dr^a Alessandra Spada Durante pela recepção na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, por acompanhar de perto esse trabalho e pelo constante incentivo.

À Professora Michele Vargas Garcia, por acompanhar essa trajetória, pelo auxílio constante, por me apresentar à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Obrigada sempre!

À banca examinadora, Professora Dr^a Michele Vargas Garcia (UFSC), Professora Dr^a Cláudia Schweiger (UFRGS), Professora Dr^a Cibele Cristina Boscolo (UFSCPA) e Professora Dr^a Sílvia Dornelles (UFRGS) pelas valiosas contribuições.

À fonoaudióloga e minha amiga Lilian Sanches Oliveira, pelos momentos difíceis e pelas alegrias compartilhadas dentro e fora do ambulatório de eletrofisiologia.

À Nina, secretária da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pelo auxílio no contato com as mães dos bebês dessa pesquisa.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo pelo auxílio.

À coordenação e ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Rosane Blanger, pelo auxílio durante o doutorado.

Aos meus colegas de Pós-Graduação por tornarem os dias mais leves.

Às mães e as crianças que participaram dessa pesquisa.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram para a conclusão desse trabalho e para meu crescimento profissional e pessoal durante essa trajetória. Obrigada!

RESUMO

Introdução: Os potenciais evocados auditivos corticais (PEAC) vem sendo utilizados com diferentes objetivos, sendo que em crianças destaca-se a verificação da maturação auditiva e pesquisa de limiares auditivos corticais por meio do potencial P1i, o principal visualizado nessa população. Os equipamentos de análise automática surgiram com objetivo de permitir maior confiabilidade das respostas, principalmente em crianças menores, já que há influência maturacional nos resultados observados. Os PEAC permitem acesso ao funcionamento das estruturas auditivas centrais. Em nascidos pré-termo, o processo maturacional pode estar comprometido em decorrência das condições clínicas dessa população, sendo as avaliações eletrofisiológicas importantes nesse acompanhamento da maturação auditiva. Além disso, o estado comportamental dos neonatos durante a avaliação dos PEAC ainda gera controvérsias entre os pesquisadores. Apesar das diferentes aplicações clínicas, há escassez de estudos em neonatos e lactentes até os três meses de idade e, dessa forma, pesquisas são necessárias para melhor entendimento da resposta cortical nesse período de desenvolvimento. **Objetivo:** Estudar o potencial evocado auditivo cortical P1i em neonatos e lactentes nascidos a termo e pré-termo em diferentes condições de teste. **Objetivos específicos:** 1) verificar as respostas do potencial P1i em neonatos durante o sono leve e vigília, 2) comparar a maturação auditiva central por meio do potencial cortical P1i durante os três primeiros meses de vida em nascidos a termo e pré-termo, e 3) verificar e comparar o nível mínimo de resposta cortical de neonatos nascidos a termo e pré-termo. **Metodologia:** A amostra foi constituída de 66 neonatos durante o primeiro mês de vida e 37 lactentes durante o terceiro mês de vida, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal. Desses participantes, 41 nasceram a termo e 25 nasceram pré-termo, sendo divididos em grupo controle (GC)

e grupo estudo (GE). Os participantes foram divididos em diferentes grupos conforme os objetivos específicos dos estudos. Utilizou-se o equipamento *Hearlab System* para evocar o potencial cortical P1i, sendo as intensidades pesquisadas variando de 0 à 80dBnNA, dependendo dos objetivos de cada estudo. As respostas foram detectadas automaticamente pelo equipamento e analisadas por juízes, sendo consideradas as variáveis latência, amplitude e nível mínimo de resposta do componente P1i.

Resultados: Foi observado que a resposta do potencial P1i não difere entre neonatos nascidos a termo avaliados durante o sono leve e vigília ($p>0,05$). Os neonatos nascidos pré-termo apresentaram atraso maturacional evidenciado por meio do P1i durante os três primeiros meses de vida quando comparados com os nascidos a termo ($p<0,05$). Além disso, na pesquisa do nível mínimo de resposta cortical durante o primeiro mês de vida, os neonatos nascidos a termo também apresentaram respostas melhores quando comparados com os nascidos pré-termo ($p<0,05$), mesmo considerando a idade corrigida. **Conclusão:** O PEAC P1i foi evidenciado durante os três meses de idade tanto em nascidos a termo quanto pré-termo, sendo que no período neonatal o estado comportamental dos neonatos não influenciou nas respostas detectadas. Além disso, evidenciou-se que há um atraso maturacional em nível central dos nascidos pré-termo até o terceiro mês de vida, fato que também influenciou na obtenção dos níveis mínimos de respostas no primeiro mês de vida.

Palavras-chave: potenciais evocados auditivos; desenvolvimento infantil; recém-nascido; recém-nascido prematuro, lactente.

ABSTRACT

Introduction: The cortical auditory evoked potentials (CAEP) have been used with different objectives in children, such as verification of auditory maturation and cortical threshold by means of P1i potential, the main visualized in children. The automatic devices was developed with the aim of allowing greater reliability of responses, especially in younger children, since there is a maturational influence on responses. The CAEP allow access the functioning of central auditory structures. In preterm infants the maturational process may be compromised due to the clinical conditions of this population, and electrophysiological assessments are important in this auditory maturation monitoring. In addition, the behavioral status of neonates during PEAC evaluation still raises doubts among the researchers. Despite the different clinical applications, there is a shortage of studies in neonates and infants up to three months of age and, therefore, research is necessary to better understand the cortical responses in this development period. **Objective:** To study CAEP P1i in neonates and infants born to term and preterm in different test conditions. Specific objectives: 1) to verify the responses of the P1i potential in neonates during light sleep and wakefulness, 2) to compare central auditory maturation through the cortical potential P1i during the first three months of life in term and preterm, and 3) to verify and compare the minimum level of cortical response in term and preterm newborns. **Methods:** The sample consisted of 66 neonates during the first month of life and 37 infants during the third month of life, with a positive result in the Neonatal Hearing Screening. Of these participants, 41 were born full term and 25 were born preterm, being divided into control group (CG) and study group (SG). Participants were divided into different groups according to the objectives of studies 1, 2 and 3. The Hearlab System was used to evoke the cortical potential P1i, the intensities ranging from 0 to

80dBHL, depending on the objectives of each study. The responses were automatically detected by the equipment and analyzed by judges, considering the latency, amplitude and minimum response level of the P1i component. **Results:** It was observed that the P1i potential did not differ between full term neonates evaluated during light sleep and wakefulness ($p > 0.05$). Infants born preterm presented maturational delay evidenced by P1i during the first three months of life when compared to full-term infants ($p < 0.05$). Moreover, in the study of the cortical minimum response level during the first month of life, term newborns also presented better responses when compared to preterm infants ($p < 0.05$), even considering the corrected age. **Conclusion:** CAEP were evidenced during the three months of age in both the term and preterm neonates, and in the neonatal period the behavioral status of the neonates did not influence the responses detected. In addition, it was evidenced that there is a maturational delay at the central level of the preterm births until the third month of life, a fact that also influenced the minimum levels of responses in the first month of life.

Keywords: evoked potentials, auditory; child development; infant, newborn; infant, premature; infant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 Via auditiva central aferente	31
Figura 2 Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência	36
Figura 3 Potenciais evocados auditivos de longa latência	39
Figura 4 Mudança morfológica, de latência e amplitude dos potenciais evocados auditivos corticais em função do processo maturacional	41
Figura 5 Latência do componente P1 em diferentes faixas etárias	51
Figura 6 Mudança do traçado dos PEAC conforme maturação, enfatizando predomínio negativo no traçado em níveis imaturos e positivos conforme maturação	54
Figura 7 Exemplo de detecção automática no equipamento <i>Hearlab System</i> em um neonato da presente pesquisa	59
Figura 8 Exemplo de replicação do traçado do potencial cortical P1i em um equipamento sem análise automática das respostas	60

MÉTODOS

Figura 9 Equipamento <i>Hearlab System</i> utilizado na presente pesquisa	88
Figura 10 Posicionamento dos eletrodos em um neonato da presente pesquisa	91
Figura 11 Posicionamento dos eletrodos com suporte de faixa em um lactente da presente pesquisa	92
Figura 12 Janela de verificação da impedância	92
Figura 13 Exemplos de diferentes níveis de ruído	93
Figura 14 Exemplo do traçado de EEG visualizado no equipamento <i>Hearlab System</i>	94
Figura 15 Exemplo da divisão das porções da onda para aplicação de teste estatístico no equipamento <i>Hearlab System</i>	94
Figura 16 Janela do p-valor e nível de ruído no equipamento <i>Hearlab System</i>	95
Figura 17 Exemplo de um exame da presente pesquisa	96

ARTIGO 2 – PORTUGUÊS

Figura 1 Exemplo do potencial cortical P1i durante o primeiro mês e durante o terceiro mês em sujeitos da presente pesquisa	191
Figura 2 Gráfico da latência para os diferentes estímulos nos nascidos a termo..	192
Figura 3 Gráfico da latência para os diferentes estímulos nos nascidos pré-termo..	193

ARTIGO 2 – INGLÊS

Figure 1 Example of cortical potential P1i of the first for the third month of life in subjects of the present research.	221
Figure 2 Latency graph for the different stimuli in full-term infants.	222
Figure 3 Latency graph for the different stimuli in preterm infants.	223

ARTIGO 3 – PORTUGUÊS

Figura 1 Exemplo de pesquisa do nível mínimo de resposta cortical em sujeitos da presente pesquisa.	250
Figura 2 Nível mínimo de resposta cortical entre os grupos.....	251
Figura 3 Gráfico da função latência x intensidade em ambos os grupos	252

ARTIGO 3 – INGLÊS

Figure 1 Example of minimum level cortical auditory response in subjects of the present research..	278
Figure 2 Minimum level of cortical auditory response between groups	279
Figure 3 Graph of the latency versus intensity in both groups	280

LISTA DE QUADROS

REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1 Potenciais evocados auditivos de acordo com a classificação de curta, média e longa latência	37
Quadro 2 Valores de correção para os limiões auditivos corticais e estimação dos limiões auditivos comportamentais em adultos	47
Quadro 3 Principais estudos científicos na população de pré-termos	69
Quadro 4 Parâmetros utilizados para a pesquisa do potencial cortical com base no <i>Hearlab System operator's manual</i> (2010)	89

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1	Constituição da amostra do presente estudo	84
---------------------	--	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 - PORTUGUÊS

Tabela 1- Idade gestacional e idade no momento da avaliação por grupo	138
Tabela 2- Média dos valores de latência na intensidade de 80 dBnNA por frequência e por grupo	139
Tabela 3- Valores médios da amplitude do P1 na intensidade de 80 dBnNA por frequência e por grupo	140
Tabela 4 - Valores médios dos níveis mínimos da resposta cortical por frequência e por grupo	141

ARTIGO 1 – INGLÊS

Table 1- Gestational age and age on the date of the assessment, by group	159
Table 2 - P1 mean latency values at the intensity of 80 dB HL by frequency and group	160
Table 3- P1 mean amplitude values at the intensity of 80 dB HL by frequency and group	161
Table 4 - Thresholds of P1i potential by frequency and group	162

ARTIGO 2 – PORTUGUÊS

Tabela 1 Caracterização da amostra	188
Tabela 2 Comparação dos valores de latência do P1i, de acordo com a frequência, momento de avaliação e grupo	189
Tabela 3 Comparação dos valores de amplitude do P1i de acordo com a frequência, momento da avaliação e grupo	190

ARTIGO 2 – INGLÊS

Table 1 Characterization of the sample	218
Table 2 Comparison of latency values of P1i, according to frequency, moment of evaluation and group	219
Table 3 Comparison of amplitude values of P1i, according to frequency, moment of evaluation and group	220

ARTIGO 3 – PORTUGUÊS

Tabela 1 Dados descritivos da amostra.....	245
Tabela 2 Valores de latência em 80dBnNA para as diferentes frequências entre os grupos.....	246
Tabela 3 Valores de amplitude em 80dBnNA para as diferentes frequências entre os grupos.....	247
Tabela 4 Comparação do nível mínimo de resposta cortical para as diferentes frequências testadas entre os grupos	248
Tabela 5 Porcentagem da presença do nível mínimo de resposta em diferentes intensidades no grupo de nascidos termo e pré-termo	249

ARTIGO 3 - INGLÊS

Table 1 Descriptive data of sample.....	273
Table 2 Latency values at 80dBHL for the different frequencies between groups	274
Table 3 Amplitude values at 80dBHL for the different frequencies between groups	275
Table 4 Comparison of minimum level of cortical auditory response for the different frequencies tested between groups.....	276
Table 5 Percentage of presence of the minimum level CAEP in different intensities in both groups.....	277

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A1** – eletrodo posicionado no lóbulo esquerdo
- A2** – eletrodo posicionado no lóbulo direito
- AIG** – adequado para idade gestacional
- C3** – eletrodo posicionado na linha medial e do lado esquerdo
- C4** – eletrodo posicionado na linha medial e do lado direito
- CAEP** – do inglês *cortical auditory evoked potentials*
- CCE** – células ciliadas externas
- CCI** – células ciliadas internas
- COMUSA** – Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva
- CPAP** – do inglês *continuous positive airway pressure*
- CTE** – do inglês *cortical tone evaluation*
- Cz** – eletrodo posicionado na linha medial
- dB** – decibel
- dBHL** – do inglês *decibel hearing level*
- dBNA** – decibel nível de audição
- dBNPS** – decibel nível de pressão sonora
- dB SPL** – do inglês *decibel sound pressure level*
- EEG** – eletroencefalograma
- EOAT** – emissões otoacústicas evocadas transientes
- F3** – eletrodo posicionado em frontal esquerdo
- F4** – eletrodo posicionado em frontal direito
- Fz** – eletrodo posicionado no vértex frontal
- GC** – grupo controle
- GE** – grupo estudo
- Hz** – Hertz
- IRDA** – indicadores de risco para deficiência auditiva
- JCIH** – do inglês *joint committee on infant hearing*
- Khom** – quiloohm
- M1** – eletrodo posicionado na mastoide esquerda
- M2** – eletrodo posicionado na mastoide direita

MMN – do inglês *mismatch negativity*

N1 – primeira deflexão

N2 – segunda deflexão

N250 – deflexão ao redor de 250 milissegundos

NAL – do inglês *national acoustic laboratories*

Nc – deflexão por volta de 650 milissegundos

Ni – N = deflexão, i = infantil

OMS – Organização Mundial da Saúde

P1 – primeiro pico

P1i – P = pico positivo, 1 = primeiro pico, i = infantil

P150 – pico ao redor de 150 milissegundos

P2 – segundo pico

P3 – eletrodo posicionado em parietal esquerdo

P300 – pico ao redor de 300 milissegundos

P3a – primeiro pico ao redor de 300 milissegundos

P3b – segundo pico ao redor de 300 milissegundos

P4 – eletrodo posicionado em parietal direito

P400 – pico ao redor de 400 milissegundos

P500 – pico ao redor de 500 milissegundos

PEAC – potencial evocado auditivo cortical

PEALL – potenciais evocados auditivos de longa latência

PEAs – potenciais evocados auditivos

PEATE – potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

PEATE-A – potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático

Pi – P = pico, i = infantil

PIG – pequeno para idade gestacional

Pz – eletrodo posicionado no vértex parietal

REM – do inglês *rapid eye movement*

SNAC – sistema nervoso auditivo central

SNC – sistema nervoso central

SPSS – do inglês *statistical package for the social sciences*

T3 – eletrodo posicionado em temporal esquerdo

T4 – eletrodo posicionado em temporal direito

TAN – triagem auditiva neonatal

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

TEOAE – do inglês *transient evoked otoacoustic emissions*

UTIN – unidade de terapia intensiva neonatal

LISTA DE SÍMBOLOS

% - porcentagem

\leq - menor ou igual que

μV - microvolts

K^+ - potássio

ms - milissegundos

Na^+ - sódio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
2	REVISÃO DE LITERATURA	28
2.1	SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO E CENTRAL	28
2.2	DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA AUDITIVO NERVOSO CENTRAL	31
2.3	DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA AUDITIVO NERVOSO CENTRAL EM NASCIDOS PRÉ-TERMO	33
2.4	POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS	35
2.5	POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS	40
2.5.1	Aplicabilidade clínica dos potenciais evocados auditivos corticais	46
2.5.2	Sítios geradores dos potenciais evocados auditivos corticais	56
2.5.3	Interpretação do exame	57
2.5.4	Estado comportamental e potenciais evocados auditivos corticais na população infantil	60
2.6	POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE LONGA LATÊNCIA EM CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-TERMO	62
3	JUSTIFICATIVA	77
4	OBJETIVOS	79
4.1	OBJETIVO GERAL	79
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	79
5	MÉTODOS	80
5.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	80
5.2	LOCAL DO ESTUDO	80
5.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	81
5.4	SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS	81
5.5	CASUÍSTICA GERAL DO ESTUDO	82
5.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	85
5.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	86
5.8	PROCEDIMENTOS	86
5.9	PESQUISA DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL P1i	88
5.9.1	Equipamento	88
5.9.2	Ambiente de avaliação	89
5.9.3	Parâmetros	89
5.9.4	Posicionamento dos eletrodos	91

5.9.5 Controle dos níveis de ruído	93
5.9.6 Análise do PEAC P1i	94
5.10 ESTADO COMPORTAMENTAL	96
5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	97
5.12 DESCRIÇÃO METODOLÓGICA POR ESTUDO	97
5.12.1 Estudo 1	97
5.12.2 Estudo 2	100
5.12.3 Estudo 3	104
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
7 ARTIGOS CIENTÍFICOS	120
7.1 ARTIGO 1 – PORTUGUÊS.....	121
7.2 ARTIGO 1 – INGLÊS	142
7.3 ARTIGO 2 – PORTUGUÊS.....	163
7.4 ARTIGO 2 – INGLÊS	194
7.5 ARTIGO 3 – PORTUGUÊS.....	224
7.6 ARTIGO 3 – INGLÊS	253
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	281
9 APÊNDICE A – Autorização institucional da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo	282
10 APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	283
11 APÊNDICE C - Indicadores de risco para perda auditiva do grupo de nascidos pré-termos	285
12 APÊNDICE D – Ficha da anamnese	286
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.....	287
ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.....	289

1 INTRODUÇÃO

Desde os primeiros registros da atividade neuroelétrica do sistema auditivo visualizada no traçado eletroencefalográfico, descoberta por Davis em 1939, a avaliação eletrofisiológica da audição tem sido estudada e aplicada nos mais variados campos da audiolgia e áreas afins.

Os potenciais evocados auditivos representam a atividade neuroelétrica da via auditiva em resposta a um estímulo acústico, desde o VIII par craniano até o córtex cerebral. Podem ser classificados em potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência, dependendo do tempo, em milissegundos (ms), que as respostas são geradas após a apresentação de um estímulo acústico (MATAS; MAGLIARO, 2015).

Os potenciais evocados auditivos corticais (PEAC), os quais fazem parte dos potenciais evocados auditivos de longa latência, foram descobertos na década de 1930, e utilizados em crianças desde os anos de 1960 e 1970 (WUNDERLICH; CONE-WESSON, 2006; *BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY*, 2016). Em adultos, são representados pelo complexo P1-N1-P2 (ALMEQBEL, 2013). Contudo, na população pediátrica, devido aos aspectos maturacionais, há predomínio de um pico positivo, denominado por pesquisadores como sendo o componente P1, considerado como um biomarcador do desenvolvimento do sistema auditivo (SHARMA *et al.*, 1997; SHARMA *et al.*, 2002a; SHAFER *et al.*, 2015). Pesquisadores também descrevem outros PEAC, dependendo de diferentes metodologias empregadas para eliciar as respostas (CONE; WHITAKER, 2013; CONE, 2015).

Apesar dos PEAC terem sido utilizados na população infantil na década de 1960 e 1970, a descoberta dos potenciais evocados auditivos de curta latência fez com que essa avaliação predominasse no estudo da via auditiva em crianças. Além disso, devido às dificuldades em obter as respostas dos PEAC na população infantil, relacionadas principalmente aos aspectos maturacionais (WUNDERLICH; CONE-WESSON, 2006) e condições técnicas dos

equipamentos disponíveis e com filtros pouco específicos, esse procedimento foi abandonado por certo tempo.

Com o avanço tecnológico surgiram equipamentos de análise automática dos PEAC facilitando sua utilização e tornando uma ferramenta importante na avaliação da chegada do estímulo acústico no córtex auditivo (DUN *et al.*, 2015; LIGHTFOOT, 2016). O equipamento *Hearlab System*, desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories (NAL)*, na Austrália, trouxe maior confiabilidade na avaliação dos PEAC, permitindo ao fonoaudiólogo repensar o uso dessa avaliação, tanto na pesquisa quanto na prática clínica. Alguns estudos já foram realizados com esse equipamento em pacientes usuários de aparelhos de amplificação sonora individuais (CHANG *et al.*, 2012; DUN *et al.*, 2012), implantes cocleares (KOSANER *et al.*, 2018) e na obtenção de limiares auditivos corticais (ALANAZI *et al.*, 2017), demonstrando sua efetividade.

Na população infantil os PEAC podem ser utilizados para verificar a funcionalidade das estruturas auditivas mais centrais (KUSHNERENKO, 2003), fato que vem tornando essa avaliação uma ferramenta adicional para verificação dos aparelhos de amplificação sonora individuais e implantes cocleares (CHANG *et al.*, 2012; DUN *et al.*, 2012; KOSANER *et al.*, 2018); e no estudo da maturação auditiva (MAITRE *et al.*, 2013; HÖVEL *et al.*, 2015; SUPPIEJ *et al.*, 2015).

A maturação da via auditiva pode ser prejudicada com algumas condições clínicas verificadas desde o período neonatal. Uma dessas condições é o nascimento considerado pré-termo, ou seja, anterior às 37 semanas de idade gestacional. Alguns estudos referem que pode haver prejuízo no desenvolvimento das vias auditivas dessa população, acarretando em alterações de linguagem e/ou cognitivas (MAITRE *et al.*, 2013; HÖVEL *et al.*, 2015). Nesse sentido, a utilização dos PEAC é de grande importância nos períodos do desenvolvimento, por permitir ao clínico entender e acompanhar a maturação das estruturas auditivas centrais. Alguns

estudiosos referem que alterações encontradas nos PEAC em crianças durante o primeiro ano de vida podem prever sobre as alterações linguísticas e/ou cognitivas futuras (MAITRE *et al.*, 2013; PAQUETTE *et al.*, 2015).

Outra aplicabilidade clínica dos PEAC já citada é a obtenção dos limiares auditivos em crianças pequenas, pacientes que não respondem à avaliação comportamental e com neuropatia auditiva (HE *et al.*, 2013). Alguns estudos já foram realizados em adultos (BARDY *et al.*, 2016; ALANAZI *et al.*, 2017), porém pouco se sabe sobre esse tipo de avaliação em crianças muito pequenas, já que há escassez de pesquisas com o objetivo de verificar o nível mínimo de resposta cortical (CONE; WHITAKER, 2013; OLIVEIRA, 2016). A literatura científica sugere que a imaturidade neurológica tem influência nesses resultados (LIGHTFOOT, 2010; *BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY*, 2016).

Pelo fato de serem potenciais exógenos, os PEAC são relacionados com a detecção do estímulo acústico no córtex auditivo primário. A influência do estado comportamental de crianças muito pequenas nos PEAC tem sido debatida na literatura (KUSHNERENKO, 2003). A principal discussão é relacionada com sujeitos no período neonatal, já que para alguns estudiosos (SUPPIEJ *et al.*, 2010; NIR *et al.*, 2015; QI *et al.*, 2015) esses PEAC podem ser obtidos durante o chamado sono ativo ou sono REM (*Rapid Eye Movement*), estado em que a atividade cerebral é semelhante ao estado de alerta (STERIADE *et al.*, 1993), condição essa, ideal para pesquisa dos PEAC.

Com base no exposto, o estudo dos PEAC com diferentes objetivos torna-se necessário para melhor entendimento sobre a aplicabilidade clínica dessa avaliação. Dessa forma, o objetivo dessa tese foi de estudar o potencial evocado auditivo cortical P1i em neonatos e lactentes nascidos a termo e pré-termo em diferentes condições de teste.

Ressalta-se que esta tese foi elaborada em um dos modelos sugeridos pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande

do Sul, sendo o modelo resumido, constando de introdução, revisão de literatura, justificativa, objetivos, métodos, referências bibliográficas, artigos originais em português e inglês (optou-se por inserir três artigos elaborados de acordo com os objetivos desta tese) e conclusões.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão de literatura tem como finalidade abordar aspectos considerados pertinentes, a fim de possibilitar ao leitor maior compreensão do estudo realizado. Os assuntos foram divididos em tópicos.

Inicia-se por uma revisão sobre o funcionamento auditivo periférico e central, desenvolvimento do sistema auditivo nervoso central típico e em nascidos pré-termo.

Logo após, apresenta-se revisão sobre os potenciais evocados auditivos, seguido dos potenciais evocados auditivos corticais, suas aplicações clínicas, sítios geradores, interpretação do exame e influência do estado comportamental (sono *versus* alerta) na avaliação infantil.

Por fim, apresenta-se revisão sobre diversos estudos que abordaram os potenciais evocados auditivos de longa latência na população de pré-termos, seguido de um quadro com o resumo das pesquisas.

2.1 SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO E CENTRAL

Filogeneticamente, o sistema auditivo é um dos mais recentes do corpo humano, permitindo ao indivíduo detectar e interpretar diferentes estímulos sonoros. O processamento da informação acústica ocorre ao longo das vias auditivas, desde a transmissão dos impulsos nervosos pelas fibras do VIII par craniano (nervo vestibulo-coclear) até o córtex auditivo, passando pelos núcleos cocleares, tronco encefálico e tálamo. Cada hemisfério cerebral recebe informações sonoras de ambas as orelhas, sendo este processo chamado de audição binaural (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

De forma didática, o sistema auditivo é dividido em periférico e central. O sistema auditivo periférico é composto pela orelha externa, orelha média e orelha interna. A orelha externa é formada pelo pavilhão auricular e pelo meato acústico externo, com função de

captação e transmissão do som para a orelha média. A orelha média é representada pela cadeia ossicular (martelo, bigorna e estribo), por ligamentos e músculos. A orelha interna é formada pelo labirinto membranoso, sendo preenchida por endolinfa (líquido com alta concentração de potássio, K^+ , e baixa concentração de sódio, Na^+). Na parte anterior da orelha interna encontra-se a cóclea, principal órgão da função auditiva. As paredes da cóclea são ósseas, com três tubos enrolados em espiral em torno de um osso chamado columela ou modíolo. De cima para baixo, os três tubos são divididos em rampa vestibular, que se limita com a orelha média pela janela oval, rampa média ou canal coclear, que contém o órgão de *Corti*, e a rampa timpânica, que se limita com a orelha média pela janela redonda (BONALDI, 2015).

Ao longo do ducto coclear, sobre a lâmina basilar, situa-se o órgão de *Corti*, sendo formado pela membrana tectorial, pelas células de sustentação e pelas células ciliadas. Estas últimas, transformam a onda sonora em impulsos nervosos. A lâmina basilar é formada por fibras cujo comprimento aumenta e o diâmetro diminui da base até o ápice da cóclea. Dessa forma, as fibras curtas e rígidas (base) tendem a vibrar em frequências altas, e as fibras longas e flexíveis (ápice) tendem a vibrar em frequências baixas (teoria das ondas viajantes de *Georg von Békèsy*). A excitação seletiva de células ciliadas internas e as mensagens enviadas por suas próprias fibras nervosas é a base da discriminação de frequências, contudo este modelo coclear não justifica a percepção de tons combinados, sugerindo características de não-linearidade, justificado por meio de um processo ativo, ou seja, um amplificador entre a lâmina basilar e as fibras do nervo coclear (OLIVEIRA, 2006; BONALDI, 2015).

Na primeira fase da fisiologia da cóclea ativa ocorre a transdução mecânico-elétrica, ocorrendo vibração dos estereocílios das células ciliadas externas (CCE) após a movimentação da membrana basilar. Nesse processo há seletividade de frequências, ligadas às propriedades físicas da membrana basilar. Com a vibração dos estereocílios das CCE ocorre abertura dos canais de potássio, desencadeando potenciais elétricos receptores, como os potenciais

microfônicos cocleares. A vibração das CCE permite a movimentação da membrana basilar, provocando contato dos cílios das células ciliadas internas (CCI) com a membrana tectorial. A inclinação e estimulação dos cílios das CCI, determina sua despolarização, por meio da entrada de potássio pelos canais iônicos dos cílios e liberação de neurotransmissores, formando uma mensagem codificada em impulsos elétricos que será transmitida ao VIII par e enviada ao córtex auditivo (OLIVEIRA, 2006).

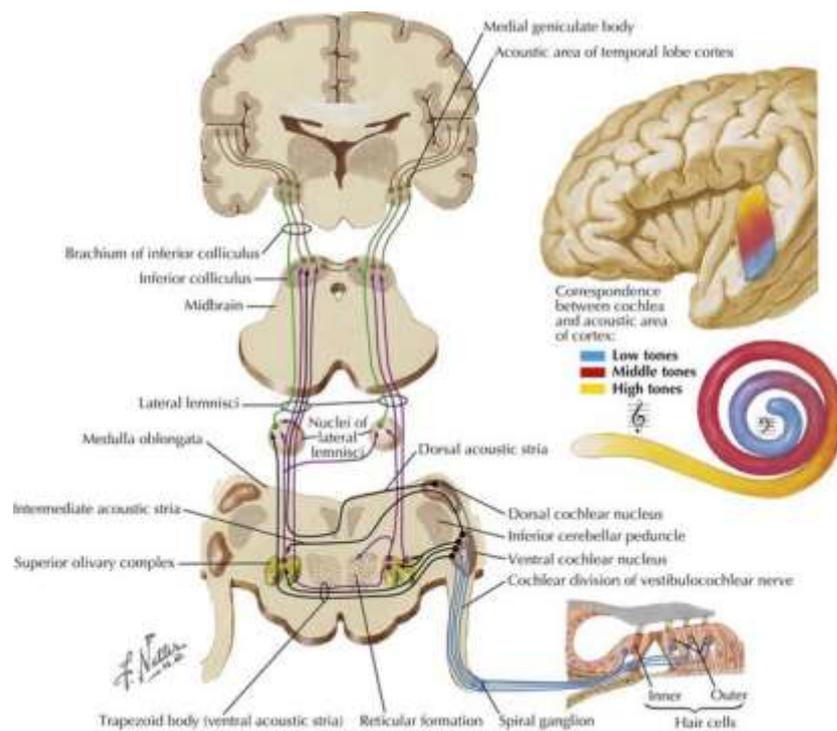
Os feixes de fibras que formam o ramo coclear do nervo auditivo e que partem para o córtex também são organizados de forma tonotópica (KING; SCHUPP, 2007), sendo que as fibras que carregam informação sobre as frequências agudas estão localizadas na parte periférica do VIII par e as fibras responsáveis pelas frequências graves se localizam no centro do nervo coclear (HUMES, 1999). Além disso, o Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC) possui vias ascendentes ou aferentes e descendentes ou eferentes. Dentre as principais estruturas do SNAC pode-se citar os núcleos cocleares, o complexo olivar superior, o lemnisco lateral, o colículo inferior, o corpo geniculado medial, a formação reticular e o córtex auditivo (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

O córtex auditivo está situado nos giros orientados transversalmente de *Heschl*, sendo que fica oculto no sulco de *Sylvius* lateral, na superfície dorsal do primeiro giro temporal superior. O giro de *Heschl* é considerado a área primária do córtex auditivo, e é responsável pela sensação e percepção auditiva (BHATNAGAR, 2004). A fissura de *Sylvius* é responsável pela estimulação acústica e está localizada próximo à região da área de *Wernicke*. Essas regiões integram as informações auditivas, visuais e somatossensitivas e são, portanto, importantes para os aspectos de linguagem, tais como a leitura e escrita (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

O córtex auditivo primário tem fortes conexões com o núcleo ventral do corpo geniculado medial, sendo responsivo tonotopicamente para frequências específicas, oriundas da cóclea (EHRET, 1997). É composto por seis camadas, sendo que são distintas pelo tipo de

célula e pela densidade e ordenação das mesmas. Os três principais tipos de células nervosas que compõem o córtex auditivo são: piramidal, estrelada e fusiforme (TEIXEIRA *et al.*, 2015). A figura 1 ilustra as vias auditivas aferentes, desde o órgão de *Corti* até o córtex auditivo.

Figura 1 - Via auditiva central aferente



Fonte: Netter (1997)

2.2 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA AUDITIVO NERVOSO CENTRAL

O sistema auditivo é funcional a partir da vigésima segunda semana de gestação. Nesse estágio, as respostas comportamentais são evidentes apenas para sons de forte intensidade e por via óssea, já que o feto está em ambiente intrauterino, atenuado para sons. Logo ao nascimento, os sons ambientais e os produzidos pela mãe do recém-nascido irão moldar sua capacidade de percepção sonora, influenciando no desenvolvimento do sistema auditivo. Enquanto a cóclea é funcional ao nascimento, o sistema auditivo nervoso central é

imaturo, sendo que durante a infância e adolescência há maturação contínua, refletindo nas avaliações auditivas comportamentais e eletrofisiológicas, como os Potenciais Evocados Auditivos (BOÉCHAT, 2015).

A maturação do sistema auditivo ocorre no sentido caudo-rostral, e é dividida em duas fases. A primeira ocorre na vida intrauterina, encerrando-se por volta do sexto mês de gestação, com a maturação das vias auditivas periféricas. A segunda inicia-se após o nascimento e está completa ao redor dos 18 meses de idade, com a maturação das estruturas até tronco encefálico. Durante os primeiros anos de vida, os potenciais evocados auditivos são influenciados pela maturação do sistema nervoso central (SLEIFER, 2007).

Com o desenvolvimento do sistema auditivo, a tonotopia coclear é preservada ao longo do feixe neuronal, sendo que a maturação ocorre inicialmente para as frequências baixas e, posteriormente para frequências altas. Esse processo maturacional é denominado de plasticidade frequência-dependente e ocorre devido às características físicas do ventre materno, no qual frequências acima de 500Hz são atenuadas por tecidos e fluidos (TALAVAGE *et al.*, 2000). Isso explica o fato de recém-nascidos terem limiares auditivos melhores para frequências mais baixas (KUSHNERENKO, 2003). Apesar disso, após o nascimento a maturação auditiva para frequências agudas é mais rápida do que para as frequências graves (BERG, 1993).

Embora o sistema auditivo seja funcional ao nascimento, as maiores mudanças são relacionadas à maturação do córtex auditivo (KUSHNERENKO, 2003). Os giros e sulcos estão presentes no período neonatal, porém as conexões intra e inter-hemisféricas são imaturas (JOHNSON, 2001), sendo desenvolvidas e organizadas até o final da adolescência. Apesar disso, muitas mudanças ocorrem durante os dois primeiros anos de vida, com aumento da atividade sináptica e dendrítica (KUSHNERENKO, 2003). Além disso, alguns fenômenos maturacionais, como a mielinização, só ocorrem após o nascimento. Essas janelas

maturacionais acontecem em períodos predefinidos, e o Sistema Nervoso Central (SNC) é totalmente frágil durante sua maturação (RIESGO, 2016).

Ambientes ruidosos, como as Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), podem provocar ruptura na organização funcional dos circuitos corticais auditivos, desorganizando os mapas tonotópicos, atenuando os sons de fala e limitando a qualidade de exposição à linguagem do recém-nascido, o que pode levar a alterações linguísticas, cognitivas e de processamento auditivo ao longo do desenvolvimento (LAHAV; SKOE, 2014).

Estudos evidenciam a capacidade de neonatos detectarem e discriminarem sons do ambiente. Tais respostas podem ser detectadas pela avaliação comportamental, embora sejam de difícil visualização e pouco fidedignas em crianças menores de seis meses de idade (BENASICH; TALLAL, 1996). Por conta disso, o desenvolvimento típico e atípico do sistema auditivo nervoso central pode ser verificado por meio de avaliações eletrofisiológicas, com os diversos potenciais evocados auditivos (FIGUEIREDO; LEWIS, 2014).

2.3 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA AUDITIVO NERVOSO CENTRAL EM NASCIDOS PRÉ-TERMO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, uma em cada dez crianças nascem prematuras no mundo, sendo que um milhão vão à óbito todo ano em decorrência de complicações. Das que sobrevivem, muitas são acometidas por problemas de aprendizagem, visuais e auditivos (*BORN TOO SOON*, 2012). Mesmo na ausência de lesões cerebrais, nos nascidos pré-termo os problemas cognitivos e de linguagem são frequentes, sendo que uma em cada três crianças apresentam alterações de linguagem (PAQUETTE *et al.*, 2015). A intervenção na saúde materno-infantil é fundamental para redução dessa taxa de nascimentos pré-termos e mortalidade (*BORN TOO SOON*, 2012). Contudo, as crianças que sobrevivem

devem ser monitoradas, a fim de identificar perdas auditivas e/ou alterações auditivas centrais precocemente (*JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007*).

Os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas, com peso menor ou igual a 1000 gramas ou que sofreram restrição de crescimento fetal são considerados de alto risco para alterações do sistema nervoso central. A maioria dos pré-termos, nascem entre 29 e 34 semanas de idade gestacional, com peso entre 1000 e 1500 gramas, sendo considerados de baixo risco para alterações centrais. Em estudo recente (*ARHAN et al., 2017*), pesquisadores demonstraram que crianças nascidas pré-termo apresentam volumes reduzidos em áreas cerebrais quando comparadas com crianças nascidas a termo. Embora as crianças que nascem prematuras atinjam índices de inteligências dentro dos padrões de normalidade, pode haver redução das habilidades verbais, de atenção e de funções executivas. Portanto, a redução do volume cerebral está associada com baixo desempenho em algumas tarefas cognitivas em recém-nascidos pré-termo, mesmo considerados de baixo risco para o desenvolvimento de alterações centrais (*ARHAN et al., 2017*).

O nascimento pré-termo pode provocar diversos prejuízos no desenvolvimento do sistema auditivo periférico e central, aumentando de acordo com o decréscimo da idade gestacional. O nascimento precoce acarreta em mudança de ambiente para o feto, o qual deixa de estar no útero e passa, geralmente, para UTIN. Lahav e Skoe (2014) denominam essa interrupção do desenvolvimento auditivo gestacional de “*acoustic gap*”, ou seja, a predominância de estimulação auditiva óssea ao feto passa a ser aérea, com influência do ruído hospitalar, acarretando em risco no desenvolvimento auditivo, de linguagem e das habilidades de processamento auditivo central.

Os mesmos autores (*LAHAV; SKOE, 2014*) atentam para influência do nascimento pré-termo no desenvolvimento tonotópico do sistema auditivo nervoso central. Segundo os mesmos, o desenvolvimento auditivo tonotópico intraútero ocorre inicialmente nas regiões de

frequências graves e, posteriormente nas regiões de frequências agudas. Isso ocorre devido à atenuação para altas frequências, a qual tende a diminuir no final do período gestacional. Com a interrupção gestacional e necessidade de UTIN para o recém-nascido, pode ocorrer desorganização no desenvolvimento tonotópico da audição, reduzindo a sincronia neural, já que em tal situação há predomínio de ruídos de alta frequência durante o período crítico do desenvolvimento auditivo.

O nascimento pré-termo geralmente está associado com indicadores de risco para perda auditiva, tanto cocleares quanto retrococleares. Alguns autores referem que alguns indicadores de risco, tais como apgar inferior a 6 no 5º minuto, a idade gestacional, a permanência em UTIN, hemorragia peri-intraventricular e ventilação mecânica são condições com maior influência na funcionalidade das vias auditivas até tronco encefálico (DA SILVA *et al.*, 2015). Em relação aos potenciais evocados auditivos corticais, apenas um estudo avaliou a relação entre presença/ausência dos componentes com a presença/ausência dos indicadores de risco para perda auditiva, não encontrando diferenças estatisticamente significantes entre as variáveis (MELO *et al.*, 2016a).

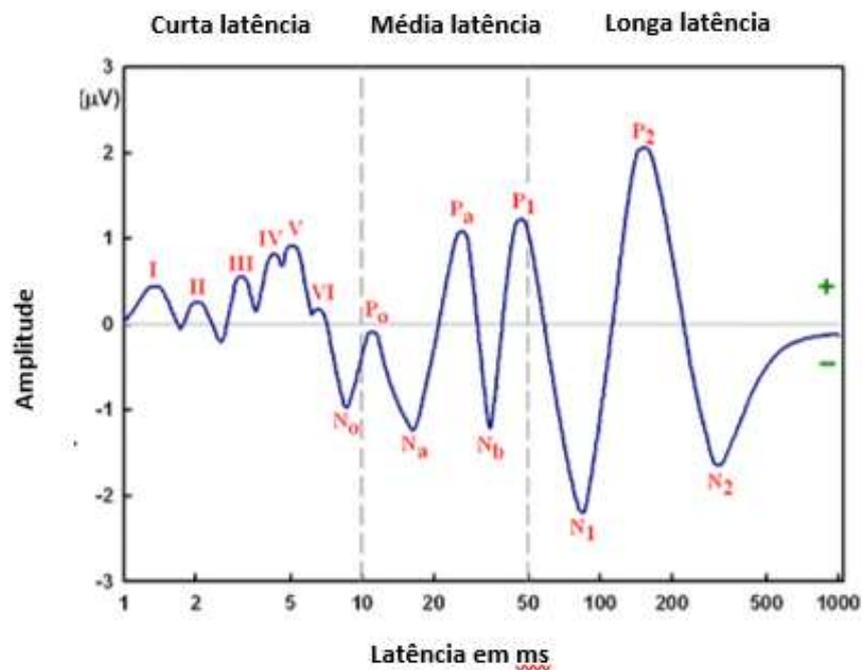
2.4 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

Os potenciais evocados auditivos (PEAs) foram descritos pela primeira vez por Davis em 1939. O autor observou modificações no traçado do eletroencefalograma decorrentes de estímulos sonoros. Tais potenciais podem ser classificados de acordo com a latência, origem anatômica, relação entre estímulo e resposta (transitória/contínua *versus* endógena/exógena) e o posicionamento dos eletrodos (campo próximo ou distante) (MATAS; MAGLIARO, 2015).

A classificação mais utilizada é referente à latência, ou seja, o tempo necessário para o estímulo auditivo gerar a atividade neuroelétrica, sendo que quanto mais próximo da periferia estiver a fonte geradora da atividade bioelétrica, menor será o tempo de resposta. De acordo

com esse parâmetro, os potenciais evocados auditivos podem ser divididos em: potenciais de curta latência, os quais surgem nos primeiros 10 a 12 ms, potenciais de média latência, os quais ocorrem entre 12 e 50 ms, e os potenciais de longa latência, os quais surgem entre 50 e 600 ms (PICTON *et al.*, 1974). A figura 2 ilustra os potenciais evocados auditivos e o quadro 1 os descreve de acordo com a classificação da latência.

Figura 2 – Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência



Fonte: Adaptada de Lamoré (2009)

Quadro 1- Potenciais evocados auditivos de acordo com a classificação de curta, média e longa latência

Potencias evocados auditivos	
Potenciais de curta latência	<ul style="list-style-type: none"> - Ondas I, II, III, IV, V, VI, VII - Microfonismo coclear -Potencial de somação -Potencial de ação -Potencial evocado auditivo de estado estável com modulação maior que 60Hz
Potenciais de média latência	<ul style="list-style-type: none"> - Ondas Na, Pa, Nb, Pb - Potencial evocado auditivo de estado estável com modulação entre 20 e 60Hz
Potenciais de longa latência	<ul style="list-style-type: none"> - Ondas P1, N1, P2, N2 - <i>Mismatch Negativity</i> (MMN) - Potencial cognitivo P300 - Potencial evocado auditivo de estado estável com modulação menor ou igual a 20Hz

Fonte: autoria própria (informações baseadas em Boéchat *et al.*, 2015)

Os potenciais evocados auditivos avaliam a atividade neuroelétrica da via auditiva em resposta a um estímulo acústico, desde o nervo auditivo até o córtex central. A captação das respostas pode ser realizada com eletrodos fixados na superfície do couro cabeludo, fronte, lóbulos das orelhas ou mastóides. As respostas são filtradas, amplificadas, separadas dos artefatos e somadas, permitindo a visualização em forma de ondas no computador. São utilizados em neurociência como ferramenta para diagnósticos funcionais, sendo que aumentos na latência ou diminuição da amplitude podem refletir alterações ao longo da via auditiva e, conseqüentemente problemas clínicos (MCPHERSON *et al.*, 2008; MATAS; MAGLIARO, 2015, SLEIFER, 2015).

Os potenciais evocados auditivos são inicialmente registráveis entre a 25^a e 32^a semanas de idade gestacional, porém após a 34^a, estes potenciais tornam-se mais robustos, à medida que os neurônios do gânglio espiral formam conexões neurais com o tronco encefálico em direção ao córtex auditivo (JIANG; CHEN, 2014).

O estudo das respostas auditivas eletrofisiológicas é de grande utilidade clínica, já que são medidas objetivas, não-invasivas e precisas. Alguns potenciais evocados auditivos são muito utilizados na pesquisa de limiares auditivos e na detecção de anormalidades até nível sub-cortical, como é o caso do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Apesar disso, tal avaliação não permite a identificação do processamento do estímulo acústico em nível central (KUSHNERENKO, 2003).

Os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) são variáveis e menos fidedignos na pesquisa dos limiares auditivos quando comparados ao PEATE. Porém, são importantes na verificação da funcionalidade das estruturas auditivas centrais. A normalidade dos potenciais de curta e média latência não garante funcionalidade adequada das estruturas auditivas centrais (STAPELLS; KURTZBERG, 1991).

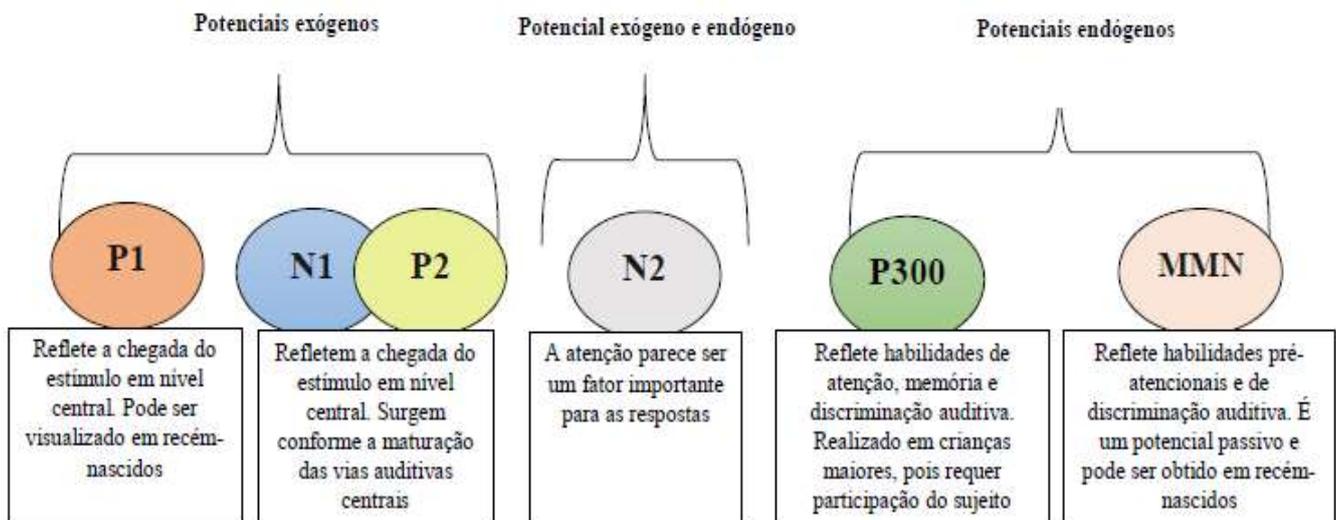
Os PEALL podem ser divididos em potenciais exógenos e endógenos. Os potenciais exógenos, também chamados em inglês de *obligatory auditory potentials* refletem a detecção do estímulo acústico em nível central, e são influenciados pelas características físicas do estímulo, sendo representados, em adultos, pelo complexo P1-N1-P2. Dessa forma, o tipo e quantidade de estímulos, a tarefa solicitada ao indivíduo e a maturação do SNC influenciam diretamente nesses potenciais. Os potenciais endógenos dependem das habilidades de atenção, discriminação auditiva e memória do sujeito avaliado, e são representados pelos componentes P300 e MMN (KUSHNERENKO, 2003).

Além dos potenciais descritos, existem outros potenciais de longa latência, pouco utilizados na área da audiologia, como o N400 e P500. A nomenclatura desses potenciais

também pode ser variável, dependendo da literatura consultada. Alguns pesquisadores denominam os potenciais de acordo com a latência. O P1 também é classificado como P60 ou P100; o N1 como N100; o P2 como P160 ou P200 e o P300 como P3.

Com o objetivo de facilitar o entendimento sobre os potenciais evocados auditivos de longa latência, a figura a seguir, descreve brevemente alguns dos potenciais mais utilizados dessa classificação.

Figura 3 - Potenciais evocados auditivos de longa latência



Fonte: autoria própria (informações baseadas em Ponton *et al.*, 2000; Sharma *et al.*, 2002a; Boéchat *et al.*, 2015)

Diversas terminologias tem sido utilizadas durante os últimos anos para denominar os potenciais evocados auditivos de longa latência, porém a *British Society of Audiology* (2016) recomenda a nomenclatura “potenciais evocados auditivos corticais”, do inglês, “*Cortical Auditory Evoked Potentials*” para o complexo P1-N1-P2 (potenciais exógenos). O P300 e o MMN podem ser classificados como potenciais cognitivos. Dessa forma, para a presente tese, o termo potencial evocado auditivo cortical será utilizado para se referir aos potenciais P1, N1

e P2, o termo potencial cognitivo para os potenciais P300 e MMN, e o termo potenciais evocados auditivos de longa latência para os estudos envolvendo os dois tipos de potenciais, tanto corticais quanto cognitivos.

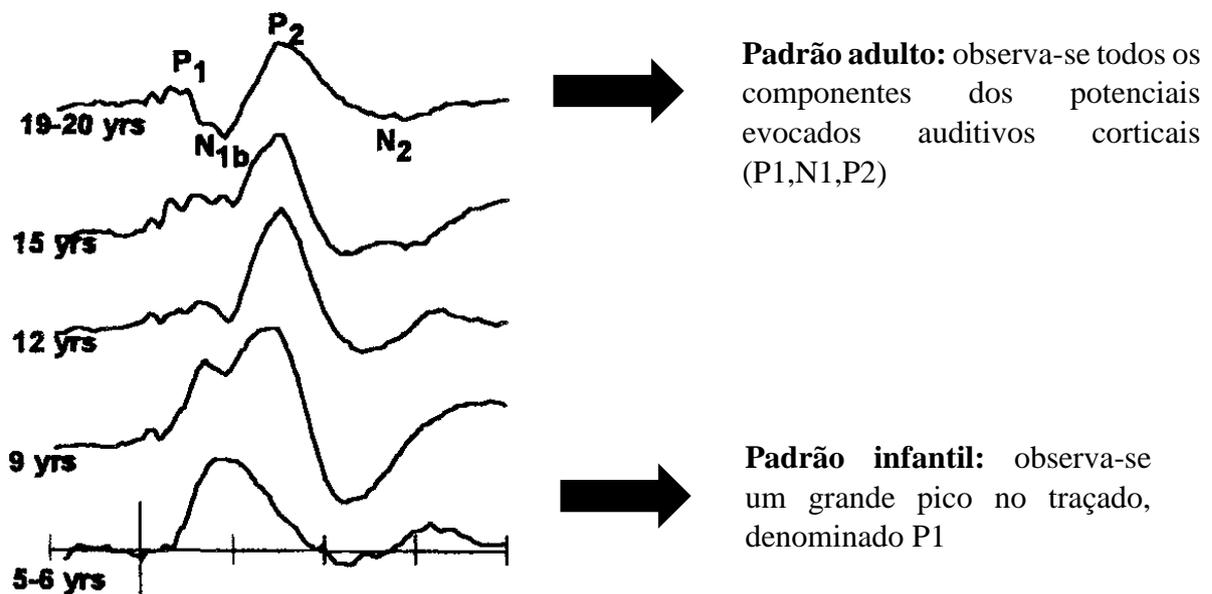
2.5 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS

O complexo P1-N1-P2 faz parte dos potenciais evocados auditivos corticais (PEAC), sendo que a latência e amplitude são influenciadas pelas características dos estímulos utilizados para evocá-los e da integridade do córtex auditivo primário. A amplitude refere-se à quantidade de neurônios responsivos a um estímulo sonoro, sendo medida em microvolts (μv), enquanto que a latência é referida como o tempo de surgimento da resposta após o estímulo acústico, medida em milissegundos (ms), e reflete a mielinização e a eficiência sináptica da via auditiva. O número de neurônios recrutados, a extensão da ativação neural e a sincronia neural contribuem para a morfologia dos PEAC. Dessa forma, o complexo P1-N1-P2 reflete a detecção do estímulo acústico em nível central (ALMEQBEL, 2013). Apesar disso, autores tem utilizado o potencial P2 como um biomarcador do treinamento auditivo, refletindo também a discriminação auditiva (TREMBLAY *et al.*, 2014). Dessa forma, o tipo de estímulo e a tarefa solicitada ao indivíduo, implica em mudanças no traçado eletrofisiológico e nos potenciais auditivos corticais detectados, desde recém-nascidos até indivíduos adultos.

Os níveis mais centrais do sistema auditivo parecem ser mais plásticos e por este motivo, os PEAC tem sido utilizados na investigação de mudanças na atividade auditiva central (BOÉCHAT, 2015). Além disso, fornecem informações sobre as estruturas e funcionalidade do sistema nervoso central. Tais potenciais dependem da maturação das vias auditivas centrais, e só atingem o padrão maturacional no final da adolescência, quando as vias talâmico-corticais se desenvolvem por completo (PONTON *et al.*, 2000). A verificação da integridade da porção auditiva central é uma das principais vantagens da utilização dos PEAC (LIGHTFOOT, 2010).

A maturação desses potenciais ocorre no final da adolescência, e em indivíduos adultos, a latência do componente P1 é de aproximadamente 50-70 ms, do N1 de 100-130 ms e do P2 de 200-250 ms (BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY, 2016). Apesar disso, os PEAC tem sido utilizados na população infantil para pesquisa de limiar cortical em população de difícil testagem comportamental, para verificação de aparelhos de amplificação sonora individual e implantes cocleares, e maturação das vias auditivas centrais, sendo o P1 o principal componente observado na população infantil (SHARMA *et al.*, 2002a). A figura 4 representa a mudança morfológica, de latência e amplitude em função da maturação do sistema auditivo central.

Figura 4 - Mudança morfológica, de latência e amplitude dos potenciais evocados auditivos corticais em função do processo maturacional



Fonte: Ponton *et al.* (2000)

Os estudos mais antigos utilizando os potenciais evocados auditivos corticais na população infantil datam da década de 60 (Rapin; Graziani, 1967). Novak *et al.*, (1989) já

relatavam que era possível a obtenção dos potenciais corticais durante o primeiro ano de vida. Contudo, os estudos eram variáveis em relação à metodologia e descrição dos achados.

Em crianças, os PEAC auxiliam na verificação das condições do SNC, tanto nos casos de perda auditiva, como nos casos de desenvolvimento normal e atípico, tornando-se um biomarcador neurofisiológico na avaliação de crianças em que não é possível a avaliação comportamental. Desde o nascimento, as respostas com tons puros ou estímulos de fala podem refletir a organização dos geradores corticais e o desenvolvimento auditivo central, sendo complementar aos testes já realizados na prática clínica (FIGUEIREDO; LEWIS, 2014). Os PEAC podem ser pesquisados com diversos estímulos, incluindo estímulos *tone burst* e estímulos de fala (CONE; WHITAKER, 2013).

A morfologia e latência dos PEAC em crianças é diferente do adulto, sendo que o traçado é composto, predominantemente, por um pico positivo e uma deflexão, quando utilizados estímulos simples. A nomenclatura desses componentes é variável na literatura, sendo que alguns autores denominam de P1 e N1, enquanto outros acreditam que o pico e a deflexão sejam os potenciais P2 e N2, pelo tipo de estímulo e tarefa solicitada, e outros denominam de Pi e Ni (*i=infant*). Portanto, a interpretação dos estudos deve ser cuidadosa, já que esses potenciais parecem não corresponder aos encontrados no adulto (KUSHNERENKO, 2003).

A fim de facilitar o entendimento sobre a aplicabilidade dos PEAC na população infantil, alguns estudos serão descritos à seguir.

Em 2003, Kushnerenko avaliou 15 crianças desde os primeiros dias de vida até os 12 meses de idade com intervalo de três meses entre cada avaliação. Em seu estudo, a autora afirma que o traçado dos recém-nascidos é caracterizado por um pico positivo ao redor de 300 ms, seguido de uma pequena deflexão entre 450-600 ms, os quais foram denominados pela autora como sendo P2, N2, respectivamente. A autora verificou que ao longo da maturação ocorre a

melhora da morfologia e aumento da amplitude dos potenciais. A utilização de estímulos complexos e do paradigma *oddball* faz com que esses potenciais reflitam a discriminação auditiva. Dessa forma a diminuição da latência e aumento da amplitude refletem tal habilidade ao longo do processo maturacional. Além disso, a utilização do paradigma *oddball* também resultou na geração do P300a, inferindo habilidades pré-atencionais.

Em estudo realizado por Wunderlich *et al.* (2006), os autores avaliaram os potenciais auditivos corticais de 49 crianças de dois dias de vida até os seis anos de idade em comparação com cinco adultos. Os pesquisadores estudaram também o efeito do estímulo acústico na obtenção das respostas, comparando estímulos tonais de baixa frequência (400Hz), estímulos tonais de alta frequência (3000Hz) e estímulo de fala (/bad/). Nesse estudo, foram descritos os potenciais P1, N1, P2 e N2. Verificaram que a amplitude dos potenciais, P1 e N2 diminuem ao longo do processo maturacional, enquanto que para P2 e N1 há um aumento da mesma. Em relação às latências, houve diminuição ao longo da maturação cortical. Para os recém-nascidos evidenciaram predominantemente um componente positivo denominado P2 ao redor de 250 ms e outro negativo, N2, ao redor de 400 a 500 ms. Os autores verificaram que essas respostas mudaram ao longo da maturação, sendo importantes como biomarcadores desse desenvolvimento. Os autores verificaram melhor morfologia e amplitude dos potenciais com estímulos de fala e que componentes P2, N2 seriam mais estáveis na população de recém-nascidos.

Cone e Whitaker (2013) avaliaram os potenciais auditivos corticais de 36 crianças entre quatro e 12 meses e de nove adultos entre 19 e 24 anos utilizando o equipamento *Intelligent Hearing Systems (IHS)*. Utilizaram 7 estímulos de fala e quatro estímulos *tone burst*. Verificaram que a latência e amplitude são maiores nos bebês do que em indivíduos adultos. Além disso, o estudo revelou que as vogais dos estímulos de fala evidenciaram menores latências e maiores amplitudes na faixa etária infantil. O potencial cortical P1 foi detectado em

30dBNPS em 77% das crianças da amostra. Os autores referem que o fato dos limiares comportamentais serem piores em crianças quando comparados à adultos, devido à imaturidade cortical, justificaria a difícil visualização das respostas corticais em níveis de baixa intensidade.

Em relação aos estímulos, alguns pesquisadores estudaram diferentes estímulos de fala. Purdy *et al.* (2013) verificaram o efeito dos fonemas /t/ e /m/ na avaliação cortical (potencial P1) em 16 bebês com média de idade 5,3 meses, com audição normal. Os autores testaram diferentes intensidades, variando de 20 a 80 dBNPS. Constataram que o estímulo /m/ varia mais em função da intensidade do estímulo. Contudo, as respostas corticais evidenciaram menores latências e maiores amplitudes para o estímulo /t/.

No Brasil, as pesquisas com potenciais evocados auditivos corticais em recém-nascidos também vem se destacando. Didoné *et al.* (2014) estudaram as respostas corticais em recém-nascidos a termo e pré-termo durante o primeiro mês de vida. Verificaram que os componentes, denominados P1 e N1, foram as respostas predominantes, sendo que as latências ficaram em torno de 200 e 300 ms, respectivamente, não sendo observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em outra pesquisa nacional, Romero *et al.* (2015) descreveram os achados do potencial cortical P1 com estímulos de fala e frequência específica em crianças ouvintes. Os autores avaliaram nove crianças de dois anos (média de 2,5 meses). Para os estímulos tonais utilizaram 750Hz e 1000Hz, frequente e raro, respectivamente, enquanto que para os estímulos de fala utilizaram os estímulos /ba/ e /da/, em intensidade de 70dBNA. Para os estímulos de fala os valores médios foram de: Orelha direita: Latência de P1=117,8 ms e amplitude de 4,5 μ V; para a orelha esquerda: Latência de P1 = 86,6 ms e amplitude de 2,2 μ V. Para o estímulo de frequência os valores médios foram: orelha direita: latência de P1=100 ms e amplitude de 4,0 μ V; orelha esquerda: latência de P1=103,3 ms e amplitude de 4,6 μ V. Além disso, houve

correlação entre a amplitude do P1 para o estímulo frequência da orelha direita, a qual diminui conforme a idade aumentou e vice-versa.

O uso de estímulos de fala para evocar os PEAC na população infantil são importantes para conhecer o funcionamento adequado do sistema auditivo à nível cortical e as habilidades auditivas dos bebês, podendo inferir sobre possíveis alterações linguísticas. Cone (2015) estudou 20 crianças de quatro a 11,8 meses de idade. O objetivo da pesquisa foi avaliar as respostas corticais e comportamentais utilizando um estímulo frequente /a/ e diferentes estímulos raros /i/, /o/ e /u/ em diferentes velocidades de apresentação (um e dois estímulos por segundo). As respostas corticais foram pesquisadas em campo livre na intensidade de 70dBNPS. A autora constatou que a amplitude e latência dos potenciais P1, N1, P2, N2 foram maiores e menores, respectivamente, na presença de estímulos contrastantes. A maior amplitude foi observada para os contrastes /a/ (estímulo frequente) e /u/ (estímulo raro). Na avaliação comportamental, a maior porcentagem de acertos também foi verificada nesses contrastes. A pesquisadora relatou também que para o uso de contrastes a velocidade de dois estímulos por segundo foi mais sensível para detectar as respostas. Portanto, o uso de contrastes de fala para eliciar os PEAC em crianças pode ser usado como um indicador neural da decodificação das diferenças espectro-temporais da fala.

Oliveira (2016) avaliou 39 neonatos com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal. Foram pesquisados os parâmetros de latência, amplitude e limiares do potencial cortical P1 para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz. Os estímulos foram apresentados de forma monoaural, por via aérea, com intensidade variando de 0 a 80dBnNA. A média de latência do P1 para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz foi de 242,79; 225,54; 232,74 e 244,51ms, respectivamente. Os valores médios de amplitude foram de 6,41; 7,36; 6,31 e 5,88 μ V, para as frequências pesquisadas, respectivamente. A média dos limiares foi de 24,87; 25; 28,72 e 29,49 dBnNA, para 500, 1000, 2000 e 4000Hz, respectivamente.

2.5.1 Aplicabilidade clínica dos potenciais evocados auditivos corticais

2.5.1.1 Pesquisa dos limiares auditivos corticais

Uma das aplicações clínicas dos potenciais evocados auditivos corticais é a pesquisa dos limiares corticais para diferentes frequências em adultos e crianças (ALANAZI *et al.*, 2017). Em adultos o complexo N1-P2 é o utilizado para pesquisa de limiar, sendo que suas latências se encontram entre 100 e 160ms e 160 e 270ms, respectivamente, dependendo do nível de intensidade do estímulo (LIGHTFOOT, 2010). Alguns pesquisadores referem que tal avaliação seria a ideal para obtenção da configuração audiométrica de pacientes que não respondem na avaliação comportamental e para os casos de crianças com espectro da neuropatia auditiva em que não é possível obter limiares no potencial evocado auditivo de tronco encefálico devido à ausência de sincronia neural. Respostas corticais presentes em 20dBNA já podem ser consideradas dentro dos padrões de normalidade em adultos. Apesar de tal avaliação ser muito utilizada em crianças maiores de oito anos, não há motivos para que ela não possa ser aplicada em crianças menores, contudo deve ser utilizada com cautela (BARDY *et al.*, 2016), pois há influência do processo maturacional (STAPELLS; KURTZBERG, 1991; LIGHTFOOT, 2010; *BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY*, 2016). A porcentagem de presença dos potenciais corticais diminui conforme diminuição da intensidade do estímulo acústico em decorrência da imaturidade neurológica. Em pesquisa, Cone e Whitaker (2013) descreveram os resultados de 36 crianças avaliadas entre quatro e 12 meses de idade, em campo livre. Os autores verificaram que em intensidade de 60dBNPS o potencial cortical denominado P2, com latência ao redor de 300ms (maior pico), esteve presente em 91% das crianças, enquanto que em 30 dBNPS essa porcentagem foi de apenas 77%. Já em adultos, os limiares corticais podem ser facilmente obtidos.

O quadro a seguir apresenta a correção e desvio padrão de 20 indivíduos com audição normal e 27 com perda auditiva. Essa correção pode ser subtraída de limiares corticais para estimar os limiares comportamentais em adultos. A correção é menor para os indivíduos com perda auditiva devido à possibilidade de apresentação de recrutamento, o que aumenta a amplitude das respostas e, conseqüentemente melhora a visualização e identificação das mesmas (BARDY *et al.*, 2016).

Quadro 2 - Valores de correção para os limiares auditivos corticais e estimação dos limiares auditivos comportamentais em adultos

Frequência (Hz)	Correção para audição normal (média±desvio padrão)	Correção para perda auditiva (média±desvio padrão)
500	17,2±7,4	9,8±8,9
1000	15,5±6,0	5,8±8,3
2000	16,8±7,8	4,6±10,6
4000	16,0±8,4	1,9±8,2

Fonte: Bardy *et al.* (2016)

He *et al.* (2013) estudaram os limiares auditivos corticais de cinco crianças com idades variando entre 6,5 e 11,3 anos com espectro da neuropatia. Os autores relatam que a utilização dos potenciais de tronco encefálico para obtenção dos limiares auditivos não é a melhor opção, já que devido às alterações de sincronia neural, as respostas de tronco encefálico podem ser piores do que os limiares verdadeiros. Além disso, muitos pacientes apresentam outras comorbidades, não sendo possível a avaliação comportamental. Os autores verificaram que para a população estudada, a diferença dos limiares comportamentais e corticais foram entre 5 e 10dB para 500 e 2000Hz, enquanto que para 250Hz a discrepância foi entre 20 e 25dB maior que o comportamental, e para 4000Hz entre 10 e 15dB.

Oliveira (2016) avaliou 39 neonatos com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal, objetivando traçar um protocolo de estimativa de limiares corticais nessa população. A autora utilizou um equipamento de análise automática, facilitando a identificação e interpretação dos resultados nessa população. A média dos limiares obtida automaticamente pelo equipamento foi de 24,87; 25; 28,72 e 29,49dBnNA, para 500, 1000, 2000 e 4000Hz, respectivamente.

2.5.1.2 Verificação de próteses auditivas e implantes cocleares

Outra aplicação clínica dos PEAC é a verificação de próteses auditivas e implantes cocleares em crianças pequenas. O potencial cortical P1 tem sido avaliado em crianças com deficiência auditiva, a fim de verificar a chegada do estímulo acústico no córtex auditivo primário.

Autores verificaram que a latência e morfologia do potencial cortical P1 muda rapidamente após a ativação do implante coclear, ficando semelhante à de crianças ouvintes, e estando dentro dos padrões de normalidade após oito meses de ativação do implante coclear (SHARMA *et al.*, 2002b). Dessa forma, a presença ou ausência do potencial cortical P1 indica audibilidade dos sons no córtex auditivo (DUN *et al.*, 2012).

Em pesquisa, Sharma *et al.* (2002a) estudaram os potenciais corticais em crianças implantadas de um a 17 anos de idade, a fim de verificar a plasticidade do sistema nervoso central. A latência do pico positivo P1 foi utilizada como biomarcador. Os autores verificaram que as crianças implantadas a partir de sete anos tiveram respostas corticais alteradas, evidenciando as consequências da privação auditiva. Contudo, as crianças que foram implantadas com 3,5 anos ou menos tiveram respostas corticais adequadas para a faixa etária quando comparadas com crianças com audição normal.

O potencial P1 também pode ser utilizado nas decisões de protetização ou uso de implantes cocleares. Estudo com quatro crianças com perda auditiva neurossensorial e neuropatia auditiva relatou que o P1 é um biomarcador e pode prever sobre os benefícios da amplificação sonora das próteses auditivas ou do uso de implante coclear em casos de dessincronia neural (CARDON *et al.*, 2012). Nesses casos, a morfologia das respostas de curta latência pode ser prejudicada devido à falta de sincronia neural, sendo os potenciais corticais fundamentais para conclusão do diagnóstico audiológico (PEARCE *et al.*, 2007).

Cheng *et al.* (2012) avaliaram as respostas auditivas corticais de 18 crianças com perda auditiva neurossensorial bilateral (média de 62 dBNA na melhor orelha), usuárias de próteses auditivas. O equipamento utilizado foi o *Hearlab System*, o qual possui análise automática das respostas. Os autores utilizaram os estímulos de fala /m/, /g/, /t/, nas intensidades de 55, 65 e 75 dBNPS, em campo livre. As crianças foram avaliadas com e sem próteses auditivas. Os autores verificaram que as crianças com melhor nível de sensação tiveram respostas melhores nos potenciais corticais, e que a amplificação sonora proveniente das próteses auditivas permitiu a detecção dos estímulos de fala no córtex auditivo, sendo essa avaliação importante na verificação dos dispositivos de amplificação sonora em crianças pequenas.

Os pesquisadores da *National Acoustic Laboratories (NAL)* afirmam que há três principais razões para que as respostas corticais se sobressaiam aos potenciais de curta latência na verificação de próteses auditivas e/ou implantes cocleares. Primeiro, devido ao estímulo dos potenciais corticais ser mais longo do que *clicks* ou *tonepips*, facilitando a avaliação do sinal de fala das próteses auditivas. Segundo, pois a amplitude das respostas corticais é maior que as de curta latência, necessitando de uma quantidade menor de estímulos para evocar as respostas, o que torna o exame mais rápido. Terceiro e mais importante, a avaliação cortical permite a obtenção das respostas de todo o sistema auditivo, sendo possível maior correlação com a percepção auditiva do paciente (DILLON, 2005).

2.5.1.3 Maturação das vias auditivas centrais

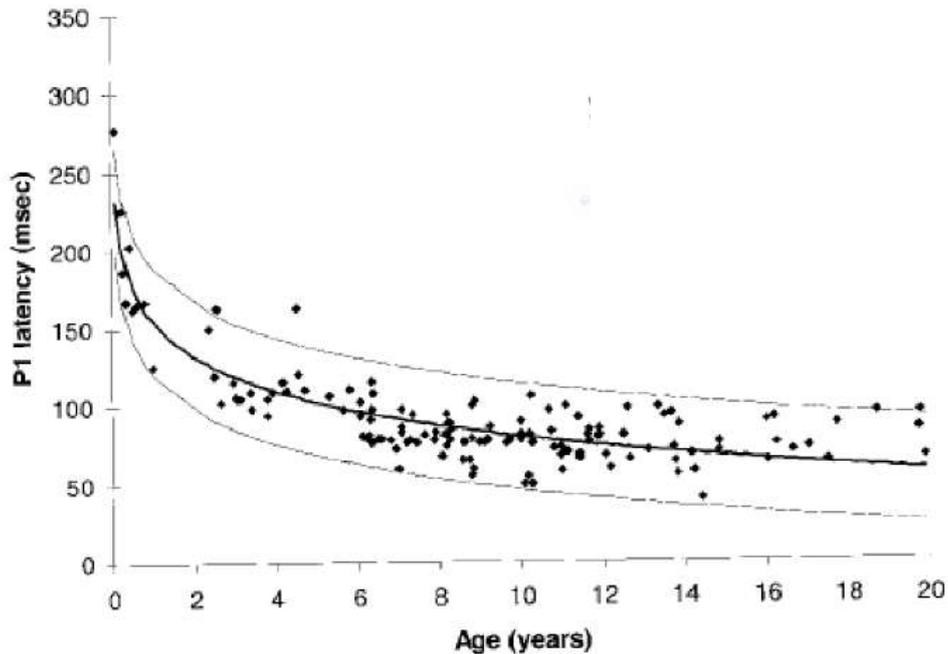
Os PEAC também podem ser utilizados como biomarcadores do desenvolvimento do sistema auditivo nervoso central, e tem se tornado foco de diferentes estudos sobre o processo maturacional, já que os déficits relacionados ao processamento auditivo central influenciam diretamente nas respostas (SHAFER *et al.*, 2015). Em crianças pequenas, o P1 é uma medida confiável para tal avaliação (ALVARENGA *et al.*, 2013).

Durante a primeira infância os potenciais corticais sofrem influência da maturação do sistema nervoso central. Os componentes Pi e Ni (*i=infant*) podem ser evidenciados entre 100 e 250ms, sem ter correlação com os potenciais evocados corticais visualizados do traçado de adultos. Além disso, recém-nascidos pré-termos avaliados em períodos de imaturidade neurológica podem apresentar predomínio de componente negativo no traçado. Com a maturação, os componentes positivos surgem e os potenciais tendem à diminuição das latências e aumento das amplitudes devido as novas conexões neurais (GUZZETTA *et al.*, 2011).

O traçado dos potenciais corticais torna-se mais complexo conforme o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central. O pico positivo e a deflexão tornam-se mais evidentes e completam seu ciclo maturacional por volta dos 18-20 anos de idade, refletindo a influência da maturação em nível central (PONTON *et al.*, 2000).

O componente P1, principal potencial visualizado no traçado infantil, diminui sua latência conforme a maturação auditiva (SHARMA *et al.*, 1997; SHARMA *et al.*, 2002; SHAFER *et al.*, 2015). Além disso, a amplitude do P1 é maior em crianças pequenas quando comparada à indivíduos adultos (SHAFER *et al.*, 2015). A figura 5 evidencia a diminuição da latência do componente P1 em função do aumento da idade

Figura 5 - Latência do componente P1 em diferentes faixas etárias



Legenda: Latência do componente P1 de acordo com a idade em crianças com audição normal

Fonte: Sharma *et al.*, (2002a)

A seguir serão apresentados alguns estudos sobre a influência maturacional nos PEAC. Como já mencionando anteriormente, a denominação dos potenciais corticais pode ser diferente entre os estudos, devido à subjetividade na marcação dos traçados e diferenças metodológicas.

Barnet *et al* (1975) já relatavam que os potenciais corticais poderiam ser úteis no estudo do desenvolvimento e identificação de anormalidades do Sistema Nervoso Central. Os autores avaliaram 130 crianças de dez dias aos três anos de idade durante o sono. Utilizaram estímulo *click* em campo livre, e descreveram diversos potenciais, tais como N0, P1, N1, P2, N2, P3a e P3b. Ressaltam que os componentes P2 e N2 são os principais componentes visualizados no traçado de crianças nascidas a termo. Durante o estágio prematuro, o componente N1 é o principal visualizado no traçado, diminuindo sua negatividade conforme aumento da idade gestacional. De forma geral, os autores observaram que as latências dos componentes

diminuem conforme a maturação do sistema auditivo, principalmente durante o primeiro ano de vida. A latência do P2 e N2 diminuíram de 230 para 150 ms e de 535 para 320 ms, respectivamente. Houve aumento da amplitude conforme aumento da idade, exceto para o complexo N1-P2.

No estágio considerado prematuro, o qual corresponde até as 36 semanas de vida do recém-nascido, o traçado dos PEAC é caracterizado por um pico negativo seguido de um pico positivo, sendo difícil a identificação das ondas. Entre o período considerado termo e três meses de vida, a identificação do traçado torna-se melhor, sendo possível verificar os componentes P1 e N1. Tais componentes eletrofisiológicos são úteis na avaliação das estruturas centrais de recém-nascidos (ROTTEVEEL *et al.*, 1987a). Em outro estudo, Rotteveel *et al.* (1987b) analisaram o padrão de desenvolvimento dos potenciais auditivos corticais em recém-nascidos pré-termo e a termo, divididos em diferentes grupos, de acordo com a idade gestacional. Os autores verificaram que o traçado dos recém-nascidos pré-termo, até 36 semanas, é caracterizado por uma deflexão, denominado N2p (*p=premature*). A maior mudança entre os grupos foi a melhora da morfologia do traçado, conforme o aumento da idade gestacional.

Wunderlich *et al.*, (2006) descreveram que o potencial cortical N1 é mais frequente conforme o aumento da idade, sendo observado em apenas 38% de recém-nascidos. O componente P1 pode ser visualizado desde o nascimento e sofre maior influência maturacional a partir dos seis anos de idade. Relatam ainda que a velocidade inter-estímulo superior a 700 ms seria a mais indicada para visualizado do N1. Os autores também ressaltam que há organização tonotópica em nível central, e que a mesma poderia ser evidenciada nos potenciais corticais, já que recém-nascidos responderiam melhor para tons complexos, como sinal de fala. Em recém-nascidos, descreveram o P2 em torno de 250 ms seguido de N2 de 400 a 500 ms, como sendo o padrão de traçado principal nessa faixa etária. Para os autores, os componentes P1 e N1 são menos frequentes em recém-nascidos, apesar de serem visualizados

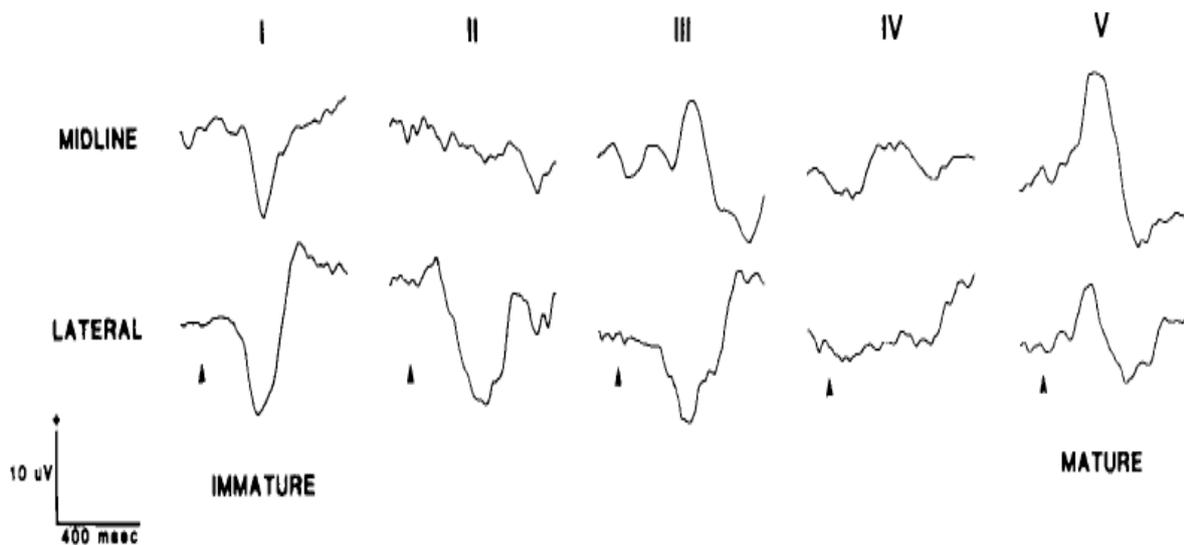
esporadicamente, sendo influenciados por diversos fatores, como por exemplo localização de eletrodos e tipos de estímulos.

Os PEAC podem ser evidenciados antes mesmo das 24 semanas, mesmo durante a imaturidade neurológica, como no caso dos recém-nascidos pré-termo. Contudo, a morfologia é caracterizada por componente negativo no traçado, tornando-se positivo à medida que o recém-nascido pré-termo se torna a termo. O traçado do recém-nascido e de crianças pequenas é diferente do adulto, apresentando apenas um pico e deflexão, denominados, para alguns pesquisadores, de P2 e N2, com latências de 200 à 250ms e de 300 à 500ms, respectivamente. Os componentes P1 e N1 podem ser evidenciados, porém com menos frequência nessa faixa etária. Ressalta-se que os potenciais exógenos dependem dos parâmetros acústicos e da integridade do córtex auditivo primário, tendo pouca relação com o estado atencional do paciente. A utilização de tons puros de diferentes frequências em crianças pode refletir a organização e desenvolvimento dos geradores corticais (WUNDERLICH; CONE-WESSON, 2006).

Os potenciais corticais são componentes obrigatórios devido à detecção dos estímulos em nível central e permitem verificação da funcionalidade do Sistema Nervoso Central em crianças pequenas que não respondem à avaliação comportamental, como a audiometria de reforço visual. A morfologia dos potenciais corticais é modificada conforme a maturação das estruturas centrais, principalmente das conexões tálamo-corticais. A imaturidade neurológica, relacionada às poucas sinapses tálamo-corticais, fazem com que haja predomínio de componente negativo no traçado, o qual se torna positivo conforme a maturação central (DEREGNIER, 2008). Outro estudo (MORR *et al.*, 2002) também refere que componentes negativos no traçado do adulto, como por exemplo o MMN, pode apresentar polaridade positiva em crianças pequenas, devido à imaturidade neurológica. Essas mudanças de polaridade são indicadores de imaturidade neurológica ou de alterações em nível central (HOVEL *et al.*, 2015).

Um dos estudos pioneiros, que descreveu as mudanças morfológicas dos PEAC em crianças pequenas foi realizado por Kurtzberg *et al.* (1984). Os autores avaliaram 35 pré-termos com peso inferior a 1500 gramas e 17 nascidos a termo, avaliados com 40 semanas, dois e três meses de idade, sendo corrigida para os pré-termo. Utilizaram estímulos de fala e *tone burst* para estudar a maturação em diferentes posições dos eletrodos, sendo a central e lateral as que foram avaliadas. Descreveram cinco níveis maturacionais (Figura 6) e observaram que nas 40 semanas a morfologia dos recém-nascidos pré-termo foi mais imatura em relação aos nascidos a termo para os sons de fala, sendo que durante o terceiro mês o traçado foi semelhante nos dois grupos avaliados, inferindo maturação.

Figura 6 - Mudança do traçado dos PEAC conforme maturação, enfatizando predomínio negativo no traçado em níveis imaturos e positivos conforme maturação



Fonte: Kurtzberg *et al.* (1984)

Shafer *et al.* (2015) avaliaram a maturação dos PEAC de crianças em diversas faixas etárias. Utilizaram contrastes de fala para evocar os potenciais, e observaram que, para as respostas relacionadas às regiões frontocentrais, o P1 é o principal componente observado no traçado, porém também relataram os potenciais N2 e P2, pois utilizaram estímulos visando a

discriminação auditiva. O N2 foi observado na maioria das crianças, exceto quando menores que três meses. Já o componente P2, não foi visualizado de forma consistente antes dos seis meses de idade e, dos 12 meses aos sete anos não apresentou tantas modificações. Em resumo, a latência dos potenciais diminuiu durante o primeiro ano de vida, principalmente para o componente P1. A amplitude do P1 aumentou até os quatro anos de idade. Para os componentes N2 e P2 a amplitude não esteve relacionada com a idade. Ressalta-se que os autores observaram que em algumas crianças, o P1 apresentou amplitude negativada, refletindo a imaturidade do sistema auditivo nervoso central.

Costa *et al* (2016) analisaram a maturação da via auditiva em crianças nascidas termo e pré-termo ao longo de dois anos e seis meses por meio dos potenciais evocados auditivos corticais. Os autores observaram que os componentes P1 e N1 foram os principais nos recém-nascidos avaliados, porém durante os dois anos e seis meses os componentes P2 e N2 também foram visualizados no traçado, refletindo a maturação das estruturas centrais. As latências dos componentes P1 e N1 em recém-nascidos termo durante o primeiro mês de vida foram de 271,60 e 399,20 ms na orelha esquerda e 266 e 399,60 ms na orelha direita, e durante o segundo ano de vida as latências de P1, N1 foram de 108 e 206 ms na orelha esquerda e 111,60 e 217,20 ms na orelha direita, respectivamente. Para os recém-nascidos pré-termo, observou-se latência de P1 e N1 de 225,33 e 376,67 na orelha esquerda; 226 e 363,33 ms na orelha direita, durante o primeiro mês de vida e de 104,67 e 181,33 ms na orelha esquerda; 104 e 187,33 ms na orelha direita durante o segundo ano de vida, respectivamente. Os pesquisadores referem que há correlação da idade gestacional e maturação do potencial cortical P1.

Outro estudo (RECHIA, 2016) avaliou os aspectos relacionados à linguagem, ao risco psíquico e à maturação dos PEAC de crianças nascidas pré-termo tardio e crianças nascidas a termo. A maturação auditiva foi avaliada no primeiro, sexto e 12º mês de vida. A autora evidenciou relação entre a maturação auditiva e os testes de linguagem, demonstrando que os

PEAC são importantes biomarcadores para avaliar o desenvolvimento das estruturas centrais da audição.

Romero (2017) avaliou a latência e amplitude dos PEAC de 105 lactentes e crianças de até seis anos, divididas em diferentes faixas etárias, a fim de verificar as mudanças nos PEAC em decorrência do processo maturacional. Os PEAC foram obtidos por meio de paradigma *oddball* com estímulos tonais (750Hz e 1000Hz) e estímulos de fala (sílabas /ba/ e /da/). Os lactentes permaneceram em sono espontâneo e as crianças em estado de alerta. O registro foi feito de forma binaural, com utilização de cinco eletrodos. A autora verificou mudança dos PEAC nas diferentes faixas etárias, sendo uma avaliação importante no acompanhamento do processo maturacional.

A partir dos estudos descritos observa-se que os PEAC podem ser utilizados como indicadores do desenvolvimento do sistema auditivo, verificando o padrão maturacional. O P1 é descrito como o potencial mais consistente em recém-nascidos, enquanto que o N1 surgiria apenas a partir dos três anos de idade (STAFFORD, 2011), sendo sua maturação complexa (ALMEQBEL, 2013). O N2 pode ser evidenciado dependendo do tipo de estímulo utilizado, demonstrando um rápido declínio de latência durante o primeiro ano de vida (SHAFER *et al.*, 2015).

2.5.2 Sítios geradores dos potenciais evocados auditivos corticais

Os sítios geradores dos potenciais evocados auditivos corticais não são específicos, contudo autores descrevem que o potencial P1 teria origem na porção lateral do giro de *Heschl's*. O componente N1 seria originado no córtex auditivo temporal primário, lemnisco, com participação de atividade intra e inter-hemisférica, e o potencial P2 na formação reticular mesencefálica (PONTON *et al.*, 2000).

A interpretação referente à latência e amplitude dos PEAC deve estar relacionada com o desenvolvimento do córtex auditivo, inclusive de suas diferentes camadas (SHAFER *et al.*, 2015). O córtex auditivo é dividido em seis camadas. Alguns autores defendem que a geração do componente P1 pode ser das camadas mais profundas, as quais maturam mais rapidamente, em comparação com as camadas mais superficiais, as quais gerariam o componente N1 (PONTON *et al.*, 2002). Tal fato justificaria a rápida diminuição da latência do componente P1 em comparação com os demais PEAC (SHAFER *et al.*, 2015), que muitas vezes podem ser de difícil visualização no traçado infantil.

2.5.3 Interpretação do exame

Embora poucos equipamentos realizem análise automática da presença ou ausência dos potenciais corticais, tanto em adultos quanto em crianças, a análise subjetiva ainda é a mais utilizada, podendo ser vulnerável à erros e requerendo experiência do profissional (LIGHTFOOT, 2010; CHENG *et al.*, 2012).

A análise dos potenciais corticais utilizando métodos automáticos foi proposta por Schimmel (1967). Na época esse método recebeu algumas críticas pelo fato dos critérios de avaliação serem muito amplos, o que resultava em resultados “falso-positivos”, principalmente em intensidades próximas ao limiar cortical (CONE; WHITAKER, 2013).

Após o refinamento dos algoritmos utilizados, surgiu o equipamento *Hearlab System*, utilizado na presente tese, sendo uma ferramenta para avaliar o processamento do estímulo acústico no córtex auditivo, inicialmente com o objetivo de verificação das próteses auditivas em crianças pequenas. Tal equipamento é útil na diminuição de erros na interpretação subjetiva (CHENG *et al.*, 2012; ALANAZI *et al.*, 2017). Porém cabe ressaltar que a interpretação do exame depende principalmente do tipo de estímulo utilizado e da tarefa solicitada ao indivíduo.

A sensibilidade de detecção das respostas corticais do equipamento *Hearlab System* é alta, quando comparada com examinadores experientes (GOLDIN *et al.*, 2009). Carter *et al* (2010) compararam a efetividade da resposta automática do equipamento com examinadores experientes em potenciais auditivos corticais em diferentes situações: detecção da presença dos potenciais quando havia estímulo e detecção da ausência dos potenciais quando não havia estímulo acústico, já que muitas vezes há presença de artefatos elétricos nesta última situação. Os autores concluíram que tanto o *Hearlab System* quanto os examinadores experientes tiveram alta sensibilidade na detecção dos potenciais corticais, e que o método objetivo desse equipamento de análise automática é confiável.

O equipamento *Hearlab System* permite analisar as respostas corticais com estímulos de fala e estímulos tonais, tanto por via aérea quanto por via óssea. Possui dois módulos de avaliação: *Aided Cortical Assessment (ACA)* e *Cortical Tone Evaluation (CTE)*. No *ACA* os estímulos de fala são representados por diferentes fonemas /m/, /g/, /t/, os quais são formados por frequências baixas, médias e altas, respectivamente, permitindo uma avaliação detalhada do córtex auditivo. O equipamento dispõe de diferentes intensidades para esses estímulos, sendo de 55, 65 e 75 dBNPS. O módulo *CTE* permite a pesquisa de limiar cortical para *tone burst* em dBNA (KING *et al.*, 2014; ALANAZI *et al.*, 2017).

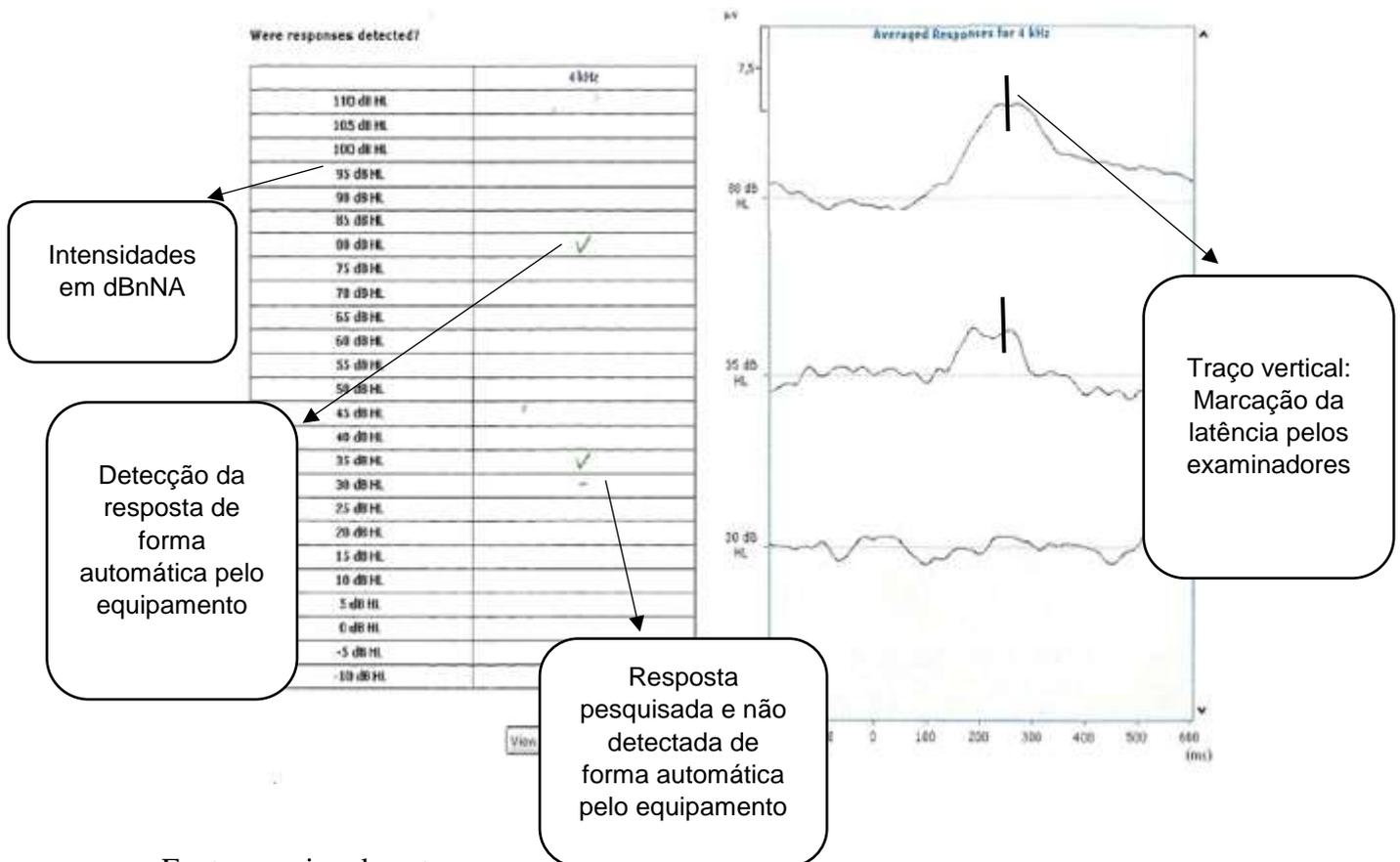
O diferencial do *HearLab System* é a grande sensibilidade na captação dos potenciais corticais, reduzindo ruídos e artefatos. Além disso, a detecção automática das respostas auxilia o examinador na interpretação dos resultados, inclusive na população neonatal, na qual as respostas são de difícil interpretação (OLIVEIRA, 2016).

No Brasil, a primeira pesquisa utilizando o equipamento *Hearlab System* foi desenvolvida por Durante *et al.* (2014). As autoras avaliaram 22 adultos com perda neurossensorial bilateral, de grau moderado a severo, usuários de próteses auditivas. Os participantes foram avaliados com e sem o uso das próteses auditivas em campo livre, por meio

de estímulos de fala /m/, /g/, /t/, nas intensidades de 75, 65 e 55 dBNPS. As pesquisadoras relataram que houve aumento das respostas corticais com o uso das próteses auditivas, concordando com a percepção psicoacústica do sinal de fala. As latências dos componentes P1, N1, P2 diminuíram tanto com aumento do sinal acústico quanto com o uso das próteses auditivas, demonstrando a chegada do som ao córtex auditivo.

A figura 7 exemplifica a detecção do potencial cortical P1 em um neonato da presente pesquisa utilizando o equipamento *Hearlab System*.

Figura 7 - Exemplo de detecção automática no equipamento *Hearlab System* em um neonato da presente pesquisa

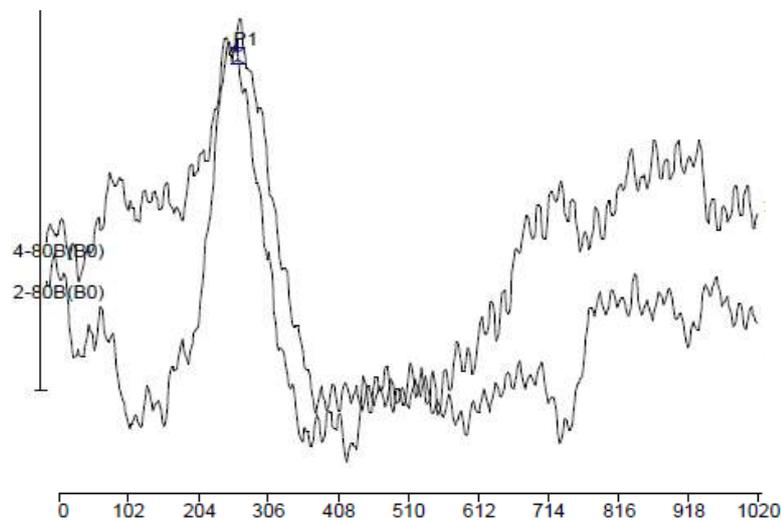


Fonte: arquivo da autora

Em equipamentos sem análise automática, a replicação dos traçados é fundamental para garantir a fidedignidade das respostas, já que a única análise realizada é de forma subjetiva, e

requer experiência do examinador (*BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY*, 2016). A figura 8 exemplifica o traçado do potencial cortical P1 de um neonato, com replicação do traçado.

Figura 8 - Exemplo de replicação de um traçado de neonato do potencial cortical P1 em um equipamento sem análise automática das respostas



Fonte: arquivo da autora

2.5.4 Estado comportamental e potenciais evocados auditivos corticais na população infantil

A pesquisa dos PEAC na população infantil, principalmente no período neonatal ainda gera controvérsias entre os pesquisadores. Uma das principais discussões é em relação ao estado comportamental (KUSHNERENKO, 2003).

Alguns estudiosos referem que avaliação dos PEAC durante o sono poderia aumentar os valores de latência dos componentes de acordo com a profundidade do estágio de sono (CODY *et al.*, 1969), enquanto outros defendem que a avaliação pode ser realizada durante o

sono, sendo viável para verificar a maturação das estruturas centrais (BARNET *et al.*, 1975). O estímulo acústico atinge o sistema nervoso central mesmo nos estágios de sono e na ausência de atenção, e dessa forma os neonatos são capazes de aprender durante esse estágio comportamental (KUSHNERENKO, 2003).

Autores (LITTLE *et al.*, 1999) referem que morfologia do traçado dos PEAC de crianças durante o sono leve ou acordadas é semelhante, embora possa ocorrer pequenas variações em relação aos parâmetros de latência e amplitude dos componentes.

O sono *REM* (*Rapid Eye Moviment*) seria o ideal para avaliação dos potenciais evocados auditivos corticais no período neonatal. Uma das justificativas deve-se ao fato dos níveis de acetilcolina, hormônio neurotransmissor importante para a manutenção do estágio de vigília, ser semelhante durante o sono *REM* e a vigília. Além disso, a hiperpolarização das células seria maior durante esse estágio, gerando maiores respostas dos PEAC (JONES, 2005). Kushnerenko (2003) relata não haver diferença na morfologia do traçado dos potenciais corticais entre o sono *REM* e estado de alerta. Apesar disso, o tempo de sono leve ou *REM* diminui com o aumento da idade, fato que supõe que as crianças maiores devem estar acordadas durante a avaliação (EISERMANN *et al.*, 2013).

O estado comportamental tem influência nas respostas corticais relacionadas à discriminação auditiva, ou seja, quando se pretende avaliar tal habilidade e utiliza-se dois estímulos, os neonatos ou crianças devem estar em estado de alerta ou em sono ativo/leve (sono *REM*) durante a avaliação. Contudo, na observação de respostas relacionadas à detecção dos estímulos em nível central, a avaliação pode ser realizada durante o sono leve, obtendo-se respostas fidedignas (SUPPIEJ *et al.*, 2010).

Embora a atividade cortical seja diferente para os estágios de sono, a habilidade de detecção do estímulo acústico no córtex auditivo primário é semelhante durante o sono e vigília, fato pelo qual o potencial P1 poderia ser detectado nesses estados comportamentais em

neonatos e crianças pequenas (ISSA; WANG, 2011), já que não dependem do estado de atenção da criança (ALVARENGA *et al.*, 2013). Tal fato pode ser justificado pela habilidade de detecção auditiva ser preservada entre os diferentes estágios de sono, já que a atividade do córtex sensorial primário é evocada por estímulos acústicos externos, tendo pouca relação com o estado de vigília (NIR *et al.*, 2015).

Kurtzberg *et al.* (1984) e De Weerd (1995) afirmam que não há diferença no traçado eletroencefalográfico de neonatos durante o sono leve e em alerta.

2.6 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE LONGA LATÊNCIA EM CRIANÇAS NASCIDAS PRÉ-TERMO

Recentemente, autores vem utilizando os potenciais evocados auditivos de longa latência para verificação da funcionalidade do sistema nervoso central de populações consideradas de alto risco. Apesar da influência do processo maturacional, alguns componentes dos potenciais evocados auditivos de longa latência são visíveis desde o nascimento, devido à funcionalidade das estruturas geradoras. Alterações nas respostas desses potenciais podem ser correlacionadas com baixos índices de desenvolvimento de linguagem, sugerindo sua utilização como um biomarcador do processo maturacional (PAQUETTE *et al.*, 2015). O diagnóstico precoce dessas alterações em crianças nascidas pré-termo, vem sendo alvo de diferentes estudos envolvendo os potenciais auditivos de longa latência (HOVEL *et al.*, 2015), os quais tentam identificar biomarcadores para o diagnóstico precoce, ainda no período de desenvolvimento. Tais pesquisas serão descritas a seguir.

Um dos primeiros estudos foi realizado por Pasma *et al.* (1992), no qual os pesquisadores estudaram os potenciais evocados auditivos de longa latência de recém-nascidos a termo e pré-termo no primeiro e terceiro mês de vida. Os autores descreveram alguns

potenciais, denominados de N1, P2, N2, P3. Encontraram diferenças entre os grupos no terceiro mês de vida e alertaram para os riscos de alterações centrais em pré-termos. Em outro estudo (PASMANN *et al.*, 1997), verificaram as respostas dos potenciais auditivos, incluindo os potenciais corticais, de crianças nascidas pré-termo, as quais foram avaliadas com 40, 52 semanas de idade corrigida e entre cinco e sete anos de idade. Os sujeitos também foram avaliados por meio de testes neurológicos e neuropsicológicos na infância. Os autores verificaram que as crianças nascidas pré-termo com melhores resultados nos testes neurológicos e neuropsicológicos foram os de melhor desempenho na avaliação auditiva cortical. Já nessa época, sugeriam que a avaliação cortical poderia ser útil na verificação da maturação e lesões cerebrais em crianças de risco.

Fellman *et al.* (2004) utilizaram os potenciais P350, N250, Nc e MMN como indicadores do desenvolvimento cognitivo em pré-termos. Foram avaliados 15 pré-termos considerados pequenos para idade gestacional, 20 adequados para idade gestacional e 22 crianças nascidas a termo. Os pré-termos foram avaliados com 40 semanas de idade gestacional, seis meses e 12 meses de idade, enquanto que os nascidos a termo foram avaliados dos dois aos quatro dias de vida, com três, seis, nove, 12 e 15 meses. De forma geral, verificaram que os recém-nascidos pré-termo considerados pequenos para a idade gestacional apresentaram diminuição da amplitude de resposta para os componentes N250 e Nc. Além disso, o MMN esteve ausente nos pré-termos quando avaliados aos 12 meses de idade.

Com o objetivo de verificar a funcionalidade cerebral para discriminação auditiva e memória em pré-termos, Therien *et al.* (2004) avaliaram as respostas corticais de 35 recém-nascidos pré-termo entre 24 e 32 semanas de idade gestacional e 40 recém-nascidos a termo entre 39 e 41 semanas de idade gestacional. Os recém-nascidos foram avaliados entre 39 e 42 semanas de idade gestacional, em sono leve, por meio dos potenciais evocados auditivos corticais. Foram utilizados estímulos de fala /bi/ e /gi/, voz materna e voz desconhecida, na

forma de paradigma *oddball*. Os pesquisadores concluíram que o processamento neural ocorre de maneira diferente para os nascidos pré-termo, tanto para os padrões de discriminação, quanto para reconhecimento da voz materna, a qual não foi verificada no grupo dos prematuros. Além disso, os potenciais corticais tornam-se uma ferramenta útil para avaliar o processamento do sinal acústico nessa população, evidenciando alterações na funcionalidade do sistema auditivo, mesmo nos casos de ultrassonografia de crânio normais.

Mikkola *et al.* (2007) estudaram as respostas auditivas corticais de 37 crianças nascidas pré-termo e 15 crianças nascidas a termo com audição normal e compararam as respostas eletrofisiológicas com testes neuropsicológicos e neurocognitivos. As crianças foram avaliadas aos cinco anos de idade. As crianças nascidas pré-termo foram divididas em um grupo PIG (pequeno para idade gestacional) e AIG (adequado para idade gestacional), conforme classificação ao nascimento. Os autores avaliaram as repostas de P1, N2, MMN e P3a por meio de tons puros. Verificaram que os nascidos pré-termo AIG e PIG tiveram respostas semelhantes nos potenciais evocados auditivos, porém a amplitude de P1 foi menor nas crianças nascidas pré-termo em relação às nascidas a termo. Além disso, houve correlação das respostas eletrofisiológicas com os testes de avaliação neuropsicológica e neurocognitiva, ou seja, as crianças nascidas antes de 36 semanas apresentaram um índice menor de desenvolvimento neuropsicológico e neurocognitivo.

Pesquisas demonstram que a idade gestacional influencia nos resultados dos PEAC. Bisiacchi *et al.* (2009) estudaram o efeito da idade gestacional em 19 pré-termos entre 30 e 34 semanas e em 20 pré-termos entre 23 e 29 semanas. Todos os recém-nascidos foram avaliados na 35ª semana de idade pós-concepcional e submetidos à pesquisa dos potenciais corticais por meio de um paradigma *oddball* de 1000 e 2000Hz. Tais estímulos foram utilizados, pois os recém-nascidos já possuem capacidade de discriminação auditiva ao nascimento. Os autores verificaram que os recém-nascidos com menos de 30 semanas de idade gestacional tiveram

resultados piores, evidenciando a influência da idade gestacional sobre a maturação das estruturas auditivas centrais.

Suppiej *et al.* (2010) utilizaram os potenciais evocados auditivos relacionados à eventos para pesquisar a influência do estado comportamental de recém-nascidos pré-termo nesta avaliação. O grupo final foi constituído por 18 pré-termos, os quais foram avaliados com 35 semanas de idade pós-concepcional, durante dois estágios de sono (*active* e *quiet sleep*). Os autores verificaram que o estado comportamental não influenciou nas respostas relacionadas à detecção dos estímulos acústicos à nível central, porém houve influência na avaliação das habilidades cognitivas.

Maitre *et al.* (2013) estudaram as respostas corticais de 57 recém-nascidos entre 24 e 40 semanas de idade gestacional, antes da alta hospitalar. Os autores compararam os resultados com escalas de desenvolvimento linguístico e cognitivo aplicadas aos 12 e 24 meses de idade das crianças avaliadas. Verificaram que há boa correlação entre os resultados dos potenciais corticais com as escalas de desenvolvimento neurológico, ou seja, as crianças nascidas pré-termo apresentaram respostas alteradas nos potenciais corticais durante o nascimento e alterações de linguagem e/ou cognitivas aos 12 e 24 meses. Os autores concluem que essa avaliação eletrofisiológica pode prever sobre possíveis alterações centrais ao longo do desenvolvimento.

Poucos estudos são encontrados na literatura nacional. Nesse sentido, Didoné *et al.* (2014) estudaram 15 recém-nascidos a termo e 10 recém-nascidos pré-termo, com média de idade gestacional de 38 e 33 semanas, respectivamente. Verificaram que as respostas corticais são diferentes do adulto e caracterizam-se por um grande pico positivo e uma deflexão ao redor de 229 e 338 ms para recém-nascidos a termo e de 203 e 300 ms para recém-nascidos pré-termo, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os potenciais corticais podem ser influenciados pelas condições clínicas dos recém-nascidos pré-termo. Suppiej *et al.* (2015) avaliaram os componentes P1 e N1 de 67 recém-nascidos pré-termo, com média de idade gestacional de 29 semanas. As crianças foram avaliadas em média com 35 semanas de idade pós-concepcional. Utilizou-se o tom puro de 1000 Hz para evocar as respostas. A amplitude do P1 foi significativamente menor nas crianças com displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade. O componente N2 também foi influenciado pela idade gestacional.

Fatores como idade gestacional, condições do sistema nervoso central dos recém-nascidos estão diretamente relacionadas com alterações nos potenciais evocados auditivos de longa latência. Em mais um estudo com objetivo de identificar tais alterações, Hovel *et al.* (2015) avaliaram 70 crianças nascidas entre 23,9 e 31,7 semanas de idade gestacional com audição normal. As crianças foram avaliadas com aproximadamente cinco anos de idade e as condições clínicas do período neonatal correlacionadas. Investigaram os potenciais P1, N2, MMN e P3a e correlacionaram com avaliações neurocognitivas. Evidenciaram que os melhores resultados nos testes neurocognitivos foram correlacionados com menor latência para P1 e N2, e maior amplitude para o MMN e o P3a. Dessa forma, as condições clínicas do neonato no período neonatal influenciam no desenvolvimento do SNAC, sendo possível identificar por meio de avaliações eletrofisiológicas.

Tanto estímulos de fala quanto tons puros podem ser utilizados para evidenciar alterações ao longo do processo maturacional de recém-nascidos pré-termo. Paquette *et al.* (2015) evidenciaram respostas piores para o componente P150 para ambos os estímulos e para o MMN, principalmente para estímulo de fala, de crianças pré-termo avaliadas aos três, 12 e 36 meses de idade. Além disso, houve correlação dos potenciais P150, N250 e MMN com as avaliações relacionadas à linguagem. Dessa forma, referem que tais potenciais poderiam ser utilizados ainda na UTIN a fim de identificar precocemente as possíveis alterações centrais.

Melo *et al.* (2016a) estudaram neonatos nascidos a termo e pré-termo a fim de verificar as possíveis diferenças de gênero e relação presença/ausência, latência e amplitude dos potenciais corticais com os indicadores de risco para perda auditiva. A amostra final foi composta por 96 neonatos, sendo 66 do grupo termo e 30 do grupo nascidos pré-termo, os quais permaneceram em sono no momento da avaliação. Os autores utilizaram estímulos frequentes e raros, sendo /ba/ e /ga/, respectivamente, apresentados de forma binaural, à 70dBNA. O grupo de recém-nascidos pré-termo apresentou valores maiores de amplitude para o complexo N1-P2, contudo não houve relação entre indicadores de risco para deficiência auditiva e os componentes dos potenciais analisados.

Em outro estudo Melo *et al.* (2016b) compararam as respostas de 66 recém-nascidos a termo e 30 pré-termo. Os estímulos utilizados foram /ba/ e /ga/ apresentados à 70dBNA. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre orelhas intra-grupos. Na comparação entre os grupos, os autores verificaram que a latência do componente P1, bilateralmente, e a latência do componente N1 para orelha esquerda foi maior no grupo de recém-nascidos pré-termo. Em relação à amplitude, não houve diferença entre os grupos. Os autores também observaram os componentes P2 e N2 na maioria dos neonatos em ambos os grupos, contudo ressaltam divergência na literatura compulsada em relação à observação de todos componentes exógenos e sugerem estudos adicionais.

Costa *et al.* (2016) analisaram de forma longitudinal a maturação da via auditiva de cinco crianças nascidas a termo e três crianças nascidas pré-termo por meio dos potenciais corticais e compararam o desenvolvimento das habilidades auditivas dessa população. Observaram que ambos os grupos passaram por um período de maturação da via auditiva, com diminuição das latências dos componentes P1 e N1, desde o nascimento até o segundo ano de vida. Houve correlação entre a idade gestacional e a latência do P1, demonstrando que quanto maior a idade gestacional, maior a maturação observada em nível central. Os autores não

observaram correlação entre as habilidades de linguagem e a maturação da via auditiva entre os grupos, fato que poderia ser justificado pelo reduzido tamanho amostral.

O processo maturacional das vias auditivas corticais são estímulo dependente, ou seja, o som ambiental e experiências influenciam no desenvolvimento das vias auditivas. As funções corticais podem ser avaliadas por meio do potencial cortical P1, passível de ser registrado no período neonatal. Cavalcanti *et al.* (2016) avaliaram o potencial cortical P1 em neonatos nascidos a termo e pré-termo, os quais foram avaliados durante o primeiro e terceiro mês de idade corrigida. Os autores utilizaram estímulos de fala (“da”) apresentados à 70dBNA. Dos 24 bebês avaliados, dez foram excluídos por discordância entre os avaliadores em relação à presença ou não do componente P1. O P1 apresentou latência por volta de 273 ms durante o primeiro mês e de 218 ms no terceiro mês de vida, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa entre termos e pré-termos.

No quadro a seguir estão descritos os principais estudos citados na revisão de literatura, na população de pré-termos.

Quadro 3 - Principais estudos científicos na população de pré-termos

Autor(es)	Objetivos	Faixa etária dos sujeitos no momento da avaliação	Breve descrição metodológica	Parâmetros descritos nos estudos	Resultados	Conclusão
Kurtzberg <i>et al.</i> (1984)	Verificar a maturação morfológica dos potenciais auditivos corticais em lactentes nascidos a termo e pré-termo.	40 semanas, segundo e terceiro mês de vida, sendo a idade corrigida para os nascidos pré-termo	35 nascidos pré-termo com peso menor que 1500 gramas e 17 nascidos termo, avaliados longitudinalmente com 40 semanas, 2 e 3 meses de vida. Os recém-nascidos permaneceram em sono leve e acordados a partir de 2 meses. Os traçados de ambos os grupos foram classificados de acordo com os níveis maturacionais descritos pelos autores (nível I, II, III, IV, V).	Estímulos: fala (sílabas /da/ e /ta/) e tom puro de 800Hz. Transdutor: campo livre Intensidade: 85dBNPS Duração do estímulo: 170 ms Intervalo interestímulo: 2700 ms Impedância: menor que 10 <i>Khoms</i> Janela de análise: 800 ms Filtro: 1-70Hz Pré-estimulação: 100 ms 16 eletrodos utilizados, porém as posições analisadas foram entre Fz e Cz (linha mediana) e entre C3 ou C4 e mastoide direita ou esquerda	Nas 40 semanas o grupo pré-termo apresentou scores maturacionais inferiores para os sons de fala. Para tom puro, os scores também foram inferiores nesse grupo, porém sem significância estatística. Com 3 meses ambos os grupos apresentaram scores maturacionais equivalentes.	A maturação dos potenciais evocados auditivos corticais pode ser observada por meio da análise das mudanças morfológicas do traçado, sendo que houve diferença nas 40 semanas e semelhança durante o terceiro mês de vida entre os grupos avaliados.
Rotteveel <i>et al.</i> (1987)	Analisar o padrão de desenvolvimento dos potenciais evocados auditivos de longa latência em diferentes faixas etárias, divididas de acordo com a idade gestacional.	De 25 semanas de idade gestacional até os três meses de idade	65 pré-termos divididos em cinco grupos de acordo com a idade cronológica (recém-nascidos de 25 semanas de idade gestacional até os três meses) Componentes pesquisados: Na, Pb, P1, N1, P2, N2, P3 e P4.	Tipo de estímulo: clique Intensidade: 70dB Velocidade: 0,5Hz Estimulação: binaural Filtro: 1-30Hz Derivações: Cz-A1, Cz-A2, C4-A2, C3-A1. Número de estímulos: 64 a 128	O traçado dos recém-nascidos pré-termo, até 36 semanas, foi caracterizado por uma deflexão, denominado N2p ($p=prematuro$). A maior mudança entre os grupos foi a melhora da morfologia do traçado	A morfologia do traçado foi modificada ao longo do processo maturacional, sendo que o traçado predominantemente negativo, encontrado na fase pré-termo, foi modificado, surgindo o componente P2 como o principal componente.

(continua)

Pasman <i>et al.</i> (1992)	Verificar as respostas dos potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência entre recém-nascidos a termo e pré-termo	Primeiro e terceiro mês de vida	23 recém-nascidos a termo (média 39 semanas de idade gestacional) e 49 bebês pré-termos de baixo risco entre 27 e 34 semanas de idade gestacional. Avaliaram os potenciais de curta, média e longa latência nas 40 semanas de idade corrigida e aos 3 meses de idade. Componentes pesquisados: N1, P2, N2, P3 (P3 no terceiro mês) para os potenciais de longa latência	Estímulo: clique Intensidade: 70dBNPS Velocidade: 0,5 Hz Filtros: 1-30Hz Número de estímulos: 64 a 128 Eletrodos: Cz, C4, C3, A2, A1 e Fz	Não verificaram diferenças significativas no primeiro mês. Pré-termos apresentaram latências menores no primeiro mês. No terceiro mês de vida os pré-termos apresentaram latências maiores em relação aos nascidos a termo para a maioria dos potenciais.	Pré-termos apresentam imaturidade do sistema auditivo nervoso central.
Pasman <i>et al.</i> (1997)	Comparar as respostas dos potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência entre termos e pré-termos de baixo e alto risco.	40, 52 semanas de idade gestacional e entre 5 e 7 anos de idade corrigida	81 pré-termos (entre 25 -34 semanas de idade gestacional), classificados em baixo risco (n=65) e alto risco (n=16); 25 a termo (entre 38-42 semanas de idade gestacional). No total: 44 de baixo risco e 9 de alto risco completaram todas as avaliações. Os pré-termos foram divididos de acordo com os resultados da análise neuropsicológica. Componentes pesquisados: N2 e P2 para os potenciais de longa latência	Intensidade: 70dB Velocidade: 0,5H Estimulação binaural, Filtros: 1-30 Equipamento com 4 canais Cz, A1, A2, C3 e C4 Derivações dos eletrodos: Cz-A2, Cz-A1, C4-A2, C3-A1	Os pré-termos classificados com desenvolvimento normal foram os que tiveram melhores resultados nos potenciais evocados auditivos corticais em comparação com os pré-termos de maior risco.	Os potenciais evocados auditivos corticais são úteis para verificar a maturação do SNC das crianças nascidas pré-termo, identificar lesões e disfunções do sistema auditivo
Fellman <i>et al.</i> (2004)	Comparar as respostas dos potenciais evocados auditivos de longa latência de recém-nascidos termo com pré-termos classificados como adequados para idade gestacional (AIG) e pequenos para idade gestacional (PIG)	2 a 4 dias, 3, 6, 9, 12 e 15 meses para crianças nascidas a termo 40 semanas, 6 meses e 12 meses para crianças nascidas pré-termo	15 crianças PIG 20 crianças AIG (ambas com menos de 1500gr) 22 crianças termo Componentes de interesse foram: P350, N250, Nc (deflexão por volta de 650ms), MMN (~200ms)	Estímulos: frequente de 500Hz e raro de 750Hz Intensidade: 70dBNPS Filtros 0,1-30 Hz; 1,0-15 Hz F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, M1, M2	Nos recém-nascidos não houve diferença entre pré-termos e a termos. No terceiro mês os pré-termos apresentaram menores amplitudes para o P150 e P350 do que os recém-nascidos a termo.	Amplitudes diminuídas do Nc e N250 nos prematuros PIG sugerem risco para disfunções cognitivas nessa população.

(continua)

Therien <i>et al.</i> (2004)	Avaliar os <i>networks</i> auditivos para discriminação e memória auditiva nos recém-nascidos pré-termos por meio de <i>oddball paradigm</i>	Entre 39 e 42 semanas	40 recém-nascidos a termo entre 39 e 41 semanas; 35 pré-termos de 24 a 32 semanas sem alterações na ultrassonografia Avaliados durante o sono leve	Estímulo /bi/ e /gi/: estímulo de fala (voz materna + voz desconhecida) apresentados monoaural Intensidade: 75dBNPS Eletrodos: Pz, Cz, Fz, T3, T4, CM3, CM4	Pré-termos apresentaram um padrão diferente de discriminação da fala. Nenhuma evidência de reconhecimento da voz maternal foi verificada nos pré-termos. Resultados sugerem função neural diferente nos pré-termos.	A funcionalidade cerebral auditiva dos recém-nascidos pré-termos foi diferente dos nascidos a termo. Isto pode ser comprovado com os potenciais evocados auditivos corticais, mesmo nos exames de ultrassonografia de crânio normais.
Mikkola <i>et al.</i> (2007)	Verificar os potenciais evocados auditivos de longa latência e correlaciona-los com escalas de desenvolvimento neurocognitivo e neuropsicológico em crianças nascidas pré-termo e a termo	Crianças com 5 anos	37 crianças nascidas pré-termo e 15 a termo com audição normal. Pré-termos foram classificados em PIG ou AIG. Com 5 anos as crianças foram testadas por meio de um teste neuropsicológico e neurocognitivo Estímulos: tons puros em <i>oddball paradigm</i> Intensidade: 70dB Filtros: 0,1-30Hz Equipamento: <i>NeuroScan 3.4 system</i> Componentes pesquisados: P1, N2, MMN, P3a.	Tons puros em <i>oddball paradigm</i> (com um e dois estímulos desviantes). Eletrodos: F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, Pz, M2 e M1.	Pré-termos AIG e PIG tiveram respostas parecidas nos PEAC. Amplitude do P1 foi menor para os pré-termos. Houve correlação das amplitudes dos potenciais com os testes neurocognitivos e neuropsicológicos	A amplitude do P1 foi menor em pré-termos do que em crianças nascidas a termo
Bisiacchi <i>et al.</i> (2009)	Verificar a influência da idade gestacional nos potenciais evocados auditivos relacionados à eventos (AERPs) em pré-termos nascidos entre 23 e 34 semanas de idade gestacional	35 semanas	20 pré-termos entre 23 e 29 semanas de idade gestacional comparados com 19 pré-termos entre 30 e 34 semanas de idade gestacional Avaliados durante o sono ativo Componentes pesquisados: P1 e N2 no traçado dos estímulos frequentes; MMR (<i>mismatch response</i>) no traçado dos estímulos raros	Estímulos: tons puros de 2000Hz e 1000Hz (<i>oddball paradigm</i> , 10% e 90%) Intensidade: 75dBNA Apresentação do estímulo: Binaural Duração do estímulo: 100ms Rise/fall: 5ms Intervalo interestímulo: randomizado entre 1250 e 1850ms Total de estímulos: 990 Eletrodos: Fz, Cz, Pz, M1 e M2	As amplitudes das respostas para P1i, N2i (<i>i=infant</i>) e MMR foram menores em recém-nascidos com idade gestacional menor que 30 semanas	A idade gestacional influenciou nos potenciais evocados auditivos de longa latência.

(continua)

Suppiej <i>et al.</i> (2010)	Verificar a influência do sono/estado comportamental de recém-nascidos pré-termo nos potenciais evocados auditivos de longa latência	35 semanas	18 recém-nascidos pré-termo (IG entre 25 e 35 semanas) avaliados durante <i>active</i> e <i>quiet sleep</i> Classificação por observação comportamental	Paradigma oddball Estímulos: 1000Hz (90%) e 2000Hz (10%) Estimulação: binaural Intensidade: 75dBnNA Intervalo interestímulo: randomizado entre 1250 e 1850 ms Filtros: 0,1 a 100Hz Eletrodos: Fz, Cz, Pz, T3 e T4.	O estado comportamental não influenciou nas respostas relacionadas aos estímulos frequentes (detecção do estímulo acústico), porém influenciou nas respostas correspondentes aos estímulos desviantes (habilidades cognitivas)	O estado comportamental influenciou nas respostas auditivas referentes às habilidades auditivas, porém não houve influência para detecção do estímulo acústico à nível cortical.
Guzzeta <i>et al.</i> (2011)	Artigo de revisão sobre as possibilidades dos potenciais evocados auditivos de longa latência na verificação de habilidades de processamento auditivo na primeira infância	-	-	-	-	Os potenciais de longa latência associados às avaliações comportamentais podem auxiliar na identificação precoce das alterações auditivas centrais na primeira infância
Maitre <i>et al.</i> (2013)	Verificar as respostas dos potenciais corticais de recém-nascidos pré-termo antes da alta hospitalar (hipótese de que essa avaliação possa prever sobre alterações cognitivas antes da alta hospitalar)	Ao nascimento, 12 e 24 meses de idade	57 recém-nascidos de 24 a 40 semanas de IG. Verificaram a amplitude dos potenciais corticais para sons de fala nos recém-nascidos e acompanharam o desenvolvimento neurológico aos 12 e 24 meses de idade. Lactentes realizaram PEATE e após os ERP, todos após 32 semanas de idade gestacional. A média de idade no teste foi de 37 semanas. Estado comportamental: vigília Resultados foram correlacionados com escalas do desenvolvimento cognitivo aos 12 e 24 meses	(/ba/, /da/, /ga/, /bu/, /du/, /gu/ Estimulação: binaural Intervalo interestímulo: variação entre 1600ms e 2600ms Filtros: 0.1–30Hz, 124 eletrodos Cz como referência	Boa correlação entre os exames alterados antes da alta hospitalar com a avaliação neurológica aos 12 e 24 meses.	Os potenciais evocados auditivos de longa latência podem prever sobre possíveis alterações cognitivas e de linguagem dos prematuros

(continua)

Suppiej <i>et al.</i> (2015)	Verificar a influência da idade gestacional e das condições neonatais nos PEAC	35 semanas	Avaliaram 45 pré-termos, divididos em dois grupos: G1 nascidos entre 23 e 28 semanas; G2 nascidos entre 29 e 34 semanas	Paradigma <i>oddbal</i> – 2000Hz (10%) e 1000Hz (90%) Equipamento: EBNeuro system Estimulação: binaural Intensidade de 75dBnNA Duração 100ms Rise/fall: 5ms Intervalo interestímulo: randomizado entre 1250 e 1850ms Filtro: 0,1 a 100Hz Total de estímulos: 2 blocos de 330 Avaliados em sono leve Consideraram apenas o traçado dos estímulos frequentes Fz, Fp1, M1, M2	Observou-se amplitude reduzida do P1 nos recém-nascidos com displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade. Na análise multivariada a idade gestacional influenciou nas respostas do N1, sendo a amplitude menor nos recém-nascidos entre 23 e 28 semanas.	As respostas dos PEAC são influenciadas pelas condições clínicas e pela idade gestacional dos recém-nascidos pré-termo.
Paquette <i>et al.</i> (2015)	Investigar se as avaliações eletrofisiológicas podem identificar alterações auditivas centrais em pré-termos.	3, 12 e 36 meses	74 crianças (41 termos e 33 pré-termos sem maiores complicações) Aos três e 12 meses as crianças nascidas pré-termo foram avaliadas de acordo com a idade corrigida Componentes pesquisados: P150, N250, MMN	Paradigma <i>oddball</i> Estímulo de fala (da x ba) Estímulo “ <i>non-speech</i> ” (sintetizados do 2º e 3º formate do estímulo de fala) Número de estímulos: 200 (apresentados em quatro blocos) Duração: 170 ms Intervalo interestímulo: 540ms Filtros:1-100Hz Equipamento de 128 canais, Cz referência	Verificaram os componentes P150, N250 e MMN em ambos os grupos. Observaram que o componente P150 diminuiu sua latência conforme a maturação. Não houve diferença entre os grupos nos dois tipos de estímulos para o P150 e N250, tanto para latência quanto amplitude. Observaram respostas piores para o MMN com estímulo de fala nos pré-termos e para ambos os estímulos para o P150. Houve correlação entre as respostas do P150, N250 e MMN para estímulos de fala e os aspectos de linguagem.	Houve diferenças entre os grupos. Dessa forma, os potenciais evocados auditivos corticais e o MMN podem ser utilizados precocemente para identificar alterações centrais.

(continua)

Hovel <i>et al.</i> (2015)	Investigar os potenciais evocados auditivos de longa latência de pré-escolares nascidos pré-termo com menos de 32 semanas de IG e correlaciona-los com a avaliação neurocognitiva	61,4 meses (cinco anos)	70 crianças nascidas entre 23,9 e 31,7 semanas de idade gestacional com audição normal Equipamento: NeuroScan 4.5 system Componentes pesquisados: P1, N2, MMN e P3a	Tipo de estímulo: <i>oddball paradigm</i> (1000Hz e 1100Hz) Duração do estímulo: 100ms Intervalo interestímulo: 533ms Filtros: 0,5 a 30Hz F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T3, e T4	Houve correlação entre a avaliação neurocognitiva e os potenciais P1 e N2. Melhores resultados nos testes neurocognitivos evidenciaram latências menores no P1 e N2. Para a amplitude, a associação foi maior para o MMN e o P3a, sendo que melhores resultados nos testes neurocognitivos evidenciaram maior amplitude para o MMN e P3a. As crianças com maiores riscos no período neonatal foram as com pior desempenho.	Os fatores de risco no período neonatal influenciam no desenvolvimento do SNAC, evidenciado pelos potenciais evocados auditivos de longa latência e testes neurocognitivos.
Melo <i>et al.</i> (2016a)	Pesquisar os potenciais exógenos em neonatos normoviventes, nascidos a termo e pré-termo, correlacionando-os ao gênero e a presença de indicadores de risco para perda auditiva	Primeiro mês de vida	96 neonatos, sendo 66 a termo e 30 nascidos pré-termo	Paradigma oddbal (estímulo /ba/ x /ga/), apresentados de forma binaural Intensidade: 70dBNA Total de 150 estímulos (120 frequentes e 30 raros), Polaridade: alternada Filtro: 1-30Hz Janela de análise: 1020 ms. Fz, Fpz, M1, M2	Houve diferença nos valores dos componentes para o gênero feminino, relacionados à amplitude de N1-P2, na orelha esquerda. Não houve diferença entre presença de IRDAs e ausência/ aumento de latência ou diminuição da amplitude dos componentes	O grupo pré-termo apresentou valores maiores de amplitude para o complexo N1-P2 na orelha esquerda. Não houve relação entre IRDA e as variáveis dos componentes analisados.

(continua)

Melo <i>et al.</i> (2016b)	Comparar os potenciais corticais de neonatos a termo e pré-termo, considerando as variáveis orelha, latência e amplitude	Primeiro mês de vida	96 neonatos, sendo 66 a termo e 30 nascidos pré-termo	Paradigma <i>oddbal</i> Estímulo: /ba/ x /ga/ Apresentação: binaural Intensidade: 70dBNA Total de estímulos: 150 (120 frequentes e 30 raros) Polaridade: alternada Filtro: 1-30Hz Janela de análise: 1020 ms. Fz, Fpz, M1, M2	Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre orelhas intra-grupos, tanto em relação à latência quanto à amplitude. A latência de P1 foi maior no grupo de recém-nascidos pré-termo, bilateralmente, enquanto que a latência da onda N1 foi maior para tal grupo na orelha esquerda. Em relação à amplitude, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	Nas análises das comparações, verificou-se influência do processo maturacional com relação às latências dos componentes P1 bilateralmente e N1 na orelha esquerda, sendo estas menores no grupo termo. Contudo, referente aos valores de amplitude entre os grupos não houve correlação significativa.
Costa <i>et al.</i> (2016)	Analisar a maturação da via auditiva de crianças nascidas a termo e pré-termo, ao longo de dois anos e seis meses e comparar a maturação auditiva com o desenvolvimento das habilidades linguísticas dessas crianças.	Primeiro mês de vida e aos dois anos e seis meses	Estudo longitudinal em que a amostra final foi constituída de cinco crianças nascidas a termo e três pré-termo Equipamento: <i>Intelligent Hearing System</i> Período neonatal: sono Aos dois anos: acordadas	Paradigma <i>oddball</i> estímulos de fala /ba/ e /ga/ Intensidade: 80 dBNA Polaridade: alternada Filtro passa-banda: 1-30Hz Janela: 1020ms Fz, Fpz, M1 e M2	Durante o primeiro mês de vida observou-se os componentes P1 e N1, os quais diminuíram a latência ao longo dos dois anos e seis meses em ambos os grupos. Além disso, evidenciou-se o surgimento dos componentes P2 e N2 ao longo do processo maturacional. Tanto as crianças nascidas a termo como os prematuros passaram por um período de maturação da via auditiva. Na correlação da idade. Quanto maior a idade gestacional, maior a maturação da onda P1. Não houve correlação entre os resultados da avaliação de linguagem e a maturação da via auditiva.	Houve maturação da via auditiva no período de dois anos e seis meses, em ambos os grupos estudados. Observou-se correlação entre Idade Gestacional e a maturação de P1, demonstrando que, quanto maior a idade gestacional, maior a maturação deste componente. Quanto às habilidades de linguagem, não houve correlação com a maturação da via auditiva.

(continua)

Cavalcanti <i>et al.</i> (2016)	Verificar a influência da idade sobre a latência do componente P1 em lactentes nascidos termo e pré-termo	Primeiro e terceiro mês de vida	24 lactentes avaliados, sendo divididos em grupo controle (nascidos a termo) e grupo estudo (nascidos pré-termo). Os lactentes foram avaliados na 44 ^a e 52 ^a semana de idade corrigida	Estímulo: sílaba ‘da’ Intensidade: 70dBNA Número de estímulos: 150 Replicação dos traçados Lado avaliado: orelha direita	Dos 24 bebês avaliados, 10 foram excluídos da análise por ausência de concordância entre os avaliadores. Constatou-se uma onda P1 com latência média de 273 ms no primeiro mês e de 218 ms no terceiro mês de idade corrigida. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos	Os lactentes nascidos a termo e pré-termo apresentaram respostas semelhantes durante o primeiro e terceiro mês de vida, evidenciando maturação auditiva central
---------------------------------	---	---------------------------------	---	--	---	---

3 JUSTIFICATIVA

Durante os últimos anos o uso dos PEAC na população infantil vem sendo retomado com diferentes objetivos, destacando-se a verificação da efetividade de aparelhos de amplificação sonora individuais e implantes cocleares, estudo da maturação das vias auditivas e pesquisa dos limiares auditivos corticais, já que permitem a verificação da chegada do estímulo em nível central. Apesar disso, ainda são escassas pesquisas em crianças durante o período inicial do desenvolvimento, e dessa forma estudos são necessários para melhor entendimento dessas respostas, a fim de contribuir com as pesquisas científicas e, futuramente, com a utilização na prática clínica.

O nascimento pré-termo pode prejudicar o desenvolvimento das vias auditivas, porém a maioria dos estudos envolvendo eletrofisiologia da audição utilizam os potenciais evocados auditivos de curta latência para verificar esse processo maturacional. Apesar de serem importantes, não evidenciam o desenvolvimento das estruturas auditivas mais centrais, o qual pode ser verificado por meio dos PEAC. Alguns pesquisadores sugerem que alterações nos PEAC podem ser preditivas de alterações cognitivas e/ou de linguagem. Dessa forma estudos com essa população e com esse tipo de avaliação são importantes para melhor entender o desenvolvimento auditivo dos nascidos pré-termo.

Com o surgimento de equipamentos de análise automática também foi repensado o uso dos PEAC para pesquisa do nível mínimo de resposta cortical. Em adultos, algumas pesquisas já foram realizadas, evidenciando correlação com os limiares auditivos comportamentais, porém na população infantil, principalmente em menores de três meses de idade, fase crucial para o diagnóstico audiológico estudos são escassos. A maturação auditiva central influencia diretamente nas respostas obtidas, contudo pesquisas são necessárias para verificar a

viabilidade da utilização desse procedimento, tanto em crianças nascidas a termo, quanto pré-termo.

Outro aspecto que merece atenção é o estado comportamental dos neonatos durante a avaliação dos PEAC. Essa questão é debatida na literatura científica, porém, pelo fato de ser um potencial exógeno, ou seja, influenciado pelas características do estímulo acústico, acredita-se que os neonatos possam permanecer em sono leve para essa avaliação, conforme já sugerido por alguns autores. Dessa forma, o estudo dos PEAC poderia ser realizado desde o período neonatal, auxiliando na verificação da funcionalidade das vias auditivas.

Dessa forma, justifica-se a presente tese pela escassez de estudos em neonatos e lactentes nascidos a termo e pré-termo durante os três primeiros meses de idade avaliados por meio dos PEAC em equipamento de análise automática, o qual garante maior fidedignidade das respostas nessa faixa etária.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o potencial evocado auditivo cortical P1i em neonatos e lactentes nascidos a termo e pré-termo em diferentes condições de teste.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Estudo 1

Comparar a latência, amplitude e o nível mínimo de resposta do potencial evocado auditivo cortical P1i entre neonatos em estado de alerta e durante o sono leve.

4.2.2 Estudo 2

Verificar e comparar a maturação auditiva central por meio do potencial evocado auditivo cortical P1i em nascidos a termo e pré-termo durante os três primeiros meses de vida.

4.2.3 Estudo 3

Verificar e comparar o nível mínimo de resposta cortical de neonatos nascidos a termo e pré-termo.

5 MÉTODOS

Com o intuito de atender todos os objetivos específicos propostos por esta tese, a descrição metodológica será apresentada de forma geral e por estudo (estudo 1, 2 e 3).

5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Estudo de corte transversal (estudo 1 e 3) e longitudinal (estudo 2), prospectivo, contemporâneo, observacional e comparativo de neonatos e lactentes atendidos na clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

5.2 LOCAL DO ESTUDO

A presente pesquisa foi realizada pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em parceria com a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Todas as avaliações foram realizadas na clínica de Fonoaudiologia da FCMSCSP, pois era a única instituição brasileira que disponibilizava o equipamento *Hearlab System*. A autorização da instituição para realização do estudo/projeto entre as instituições consta no apêndice A.

Ressalta-se que a escolha do local de avaliação foi devido ao equipamento, o qual possui análise automática de detecção dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais (PEAC). A pesquisadora responsável, optou pela pesquisa com o *Hearlab System* devido à maior confiabilidade das respostas obtidas, já que tal avaliação em equipamentos convencionais e na faixa etária estudada apresenta número elevado de artefatos, ocasionando exclusão de muitos exames e dificuldades na interpretação dos resultados.

5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob o número 44965015.8.1001.5334, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, sob o número 51349315.6.1001.5479 (Anexo A e B), respeitando as normas e diretrizes regulamentadoras para pesquisa com seres humanos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

Participaram do estudo somente os neonatos e lactentes cujos pais ou responsáveis, após receberem informações sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa, concordaram com os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

Os riscos dessa pesquisa foram mínimos, com leves desconfortos na avaliação eletrofisiológica, tais como durante a limpeza da pele, colocação e retirada dos eletrodos. Após os procedimentos, os pais ou responsáveis foram orientados quanto aos resultados, porém sempre ressaltando sobre a importância do acompanhamento do desenvolvimento da função auditiva de seus filhos com avaliações já estabelecidas na rotina clínica.

5.4 SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS

Todos os participantes foram oriundos do ambulatório conjunto e da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, sendo a amostra de conveniência.

No ambulatório conjunto, os prontuários dos participantes foram analisados, a fim de verificar os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Logo após os pais ou responsáveis foram abordados e convidados a participar da pesquisa. Quando consentiam, a data de avaliação era fornecida pela pesquisadora.

Para os participantes da UTIN, a seleção dos indivíduos foi realizada, inicialmente, por meio da verificação dos prontuários, também com objetivo de constatar os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, os pais ou responsáveis foram contatados por meio de ligação telefônica, orientados quanto à pesquisa e, caso houvesse interesse e consentimento, a data da avaliação era fornecida.

5.5 CASUÍSTICA GERAL DO ESTUDO

Inicialmente foram contatados 114 responsáveis por neonatos, sendo que 48 não aceitaram participar. A amostra foi constituída de 66 neonatos durante o primeiro mês de vida e 37 lactentes durante o terceiro mês de vida, de ambos os sexos, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal (TAN) bilateralmente, por meio das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e/ou potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático (PEATE-A), conforme as recomendações do *Joint Committee on Infant Hearing (JCIH, 2007)* e o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA, 2010).

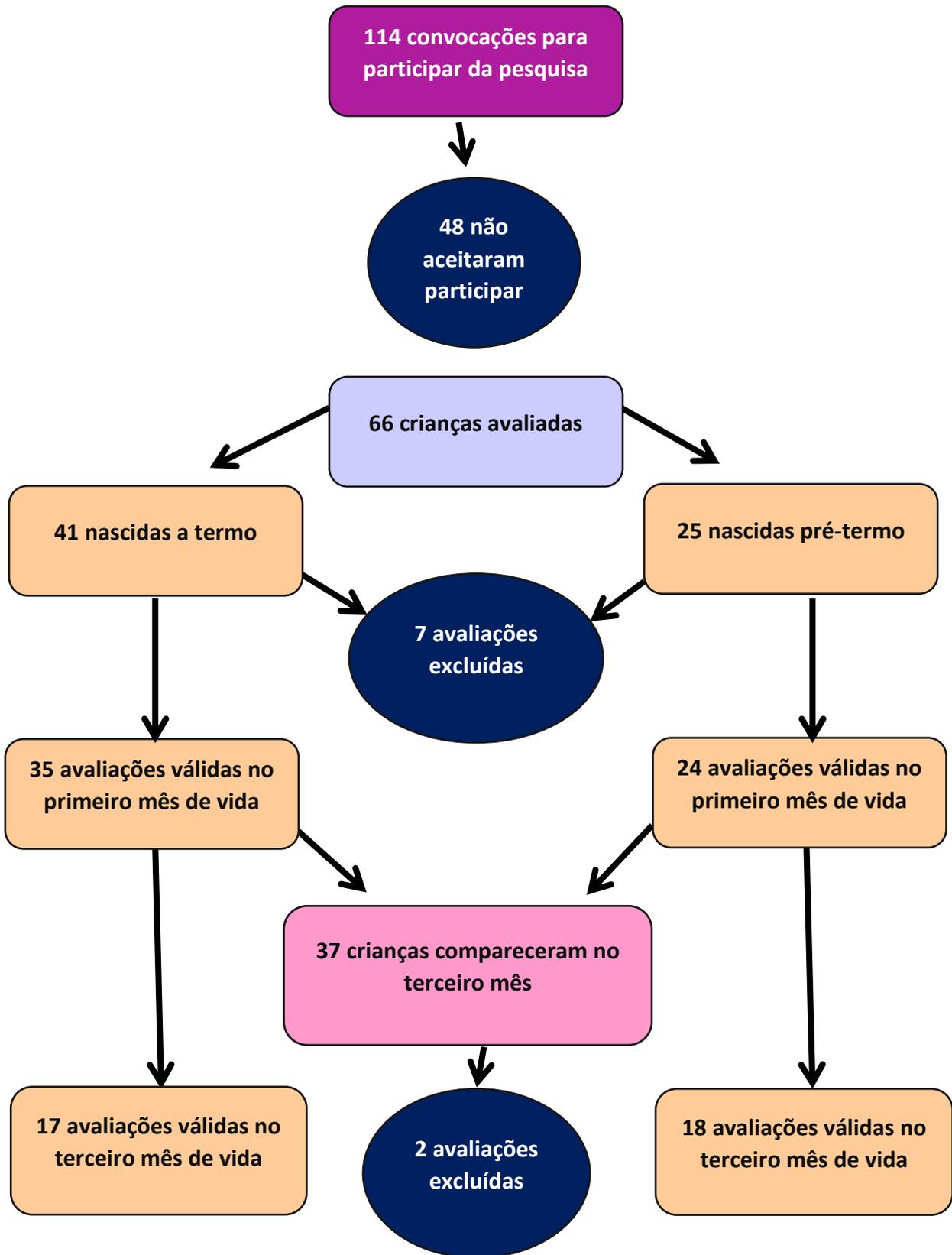
Desses participantes, 41 nasceram a termo e 25 nasceram pré-termo, sendo divididos em grupo controle (GC) e grupo estudo (GE). Foram considerados pré-termo os recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 36 semanas (*BORN TOO SOON, 2012*), verificado no prontuário de cada participante.

Na primeira etapa da avaliação, os sujeitos de ambos os grupos foram avaliados entre 38 e 43 semanas de idade pós-concepcional, e para a segunda etapa entre 49 e 57 semanas, considerando a idade corrigida para o grupo de recém-nascidos pré-termo. A correção da idade, foi baseada nos objetivos do presente estudo, que visou a verificação da funcionalidade das estruturas auditivas centrais, durante o mesmo período de desenvolvimento entre os grupos e baseada em outras pesquisas (ROTTEVEEL *et al.*, 1987a; THERIEN *et al.*, 2004).

Após análise dos traçados pelos juízes e devido ao fato de algumas crianças não terem colaborado para realização do procedimento, alguns participantes foram excluídos da amostra. Sendo assim, na primeira avaliação o grupo de nascidos termo foi composto por 35 neonatos e o grupo de nascidos pré-termo por 24 neonatos, enquanto que na segunda avaliação, a amostra foi de 17 e de 18 participantes para o grupo de nascidos a termo e pré-termo, respectivamente.

A seguir, será apresentado o fluxograma da constituição geral da amostra do presente estudo.

Fluxograma 1 - Constituição da amostra do presente estudo



5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.6.1 Grupo nascido a termo

- Idade gestacional maior ou igual a 37 semanas;
- Ausência de indicadores de risco para perda auditiva segundo o *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH, 2007) e o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA, 2010);
- Em boas condições de saúde;
- Com resultado positivo nos exames auditivos realizados durante o primeiro e terceiro mês de vida;
- Registro eletrofisiológico de boa qualidade;
- Assinatura do TCLE pelos responsáveis.

5.6.2 Grupo nascido pré-termo

- Idade gestacional menor ou igual a 36 semanas;
- Em boas condições de saúde;
- Com resultado positivo nos exames auditivos realizados durante o primeiro e terceiro mês de vida;
- Registro eletrofisiológico de boa qualidade;
- Assinatura do TCLE pelos responsáveis.

5.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa os sujeitos com alterações neurológicas, com síndromes e os que não colaboraram para realização do exame.

Para o grupo de pré-termos também foram excluídos os sujeitos com síndromes associadas à deficiência auditiva, histórico familiar de deficiência auditiva, anomalias congênitas, desordens neurológicas, infecção congênita, meningite bacteriana e transfusão sanguínea (RIBEIRO *et al.*, 2010).

Ressalta-se que os recém-nascidos com alguns indicadores de risco para deficiência auditiva, tais como permanência em UTIN, uso de ototóxicos, peso inferior a 1500 gramas e necessidade de ventilação mecânica (por pressão positiva contínua nas vias aéreas – CPAP) foram incluídos no grupo estudo devido à dificuldade de recrutamento de pré-termos sem nenhum indicador de risco. Esses critérios de inclusão e exclusão dos pré-termos fez com que houvesse maior dificuldade na composição da amostra desse grupo. No apêndice C são descritos os indicadores de risco para perda auditiva do grupo de pré-termos. Em análise estatística prévia, não foi verificada diferenças entre os sujeitos com e sem indicadores de risco para perda auditiva e para as diferentes classificações quanto ao grau da prematuridade (Teste *t Student, analysis of variance, ANOVA, p>0,05*) em relação aos resultados obtidos nesse estudo. Dessa forma, os nascidos pré-termo foram considerados em um único grupo.

5.8 PROCEDIMENTOS

Inicialmente realizou-se a anamnese com os responsáveis, a fim de verificar dados pessoais, possíveis indicadores de risco para perda auditiva, e critérios de inclusão e exclusão já descritos. A ficha de anamnese utilizada na presente pesquisa encontra-se no apêndice D.

Durante o primeiro mês de vida os neonatos foram submetidos à pesquisa das EOAT e/ou do PEATE-A, conforme as recomendações dos comitês nacionais e internacionais (JCIH, 2007; COMUSA, 2010). Na segunda avaliação, os lactentes foram submetidos novamente à pesquisa das EOAT. Além disso, os lactentes pré-termo eram acompanhados pela equipe de pediatria e fonoaudiologia, sendo avaliados periodicamente em relação à saúde geral e às condições auditivas. Antes da condução dos testes, os neonatos foram submetidos à inspeção visual do meato acústico externo bilateralmente.

A pesquisa das EOAT e/ou PEATE-A foi realizada com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca GN *Otometrics*, bilateralmente. Para o PEATE-A os eletrodos foram fixados no vértex (ativo), na posição da vértebra C7 (referência) e no zigomático (terra). Respostas obtidas em 35dBNA com estímulo clique foram consideradas satisfatórias (SENA-YOSHINAGA *et al.*, 2014). Na pesquisa das EOAT considerou-se como resultado satisfatório relação sinal/ruído maior ou igual a 3dB para frequência de 1000Hz e 6dB para as demais frequências, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas, bilateralmente (CARVALLO *et al.*, 2015).

Após os procedimentos iniciais, todos os sujeitos foram submetidos à pesquisa dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais durante o primeiro e terceiro mês, por meio do equipamento *Hearlab System* desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* (NAL), na Austrália.

Nesse estudo foi pesquisado o potencial cortical P1, caracterizado por um pico entre 150 e 400ms, o qual foi denominado de P1i (P= positivo, 1= primeiro pico, i=infantil). Tal nomenclatura foi utilizada a fim de diferenciar o P1 descrito no traçado de indivíduos adultos e conforme sugerido por pesquisadores que estudaram essa população (BISIACCHI *et al.*, 2009).

5.9 PESQUISA DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL P1i

5.9.1 Equipamento

O equipamento utilizado foi o *Hearlab System*, de um canal (Figura 9). Utilizou-se o módulo *Cortical Tone Evaluation* (CTE) para a pesquisa das respostas em diferentes frequências, de forma monoaural. Cada sujeito realizou a avaliação em apenas um lado, sendo o mesmo mantido entre a primeira e a segunda avaliação, devido ao fato do equipamento ser de um canal, não permitindo a avaliação simultânea em ambas as orelhas. Além disso, devido à imaturidade cerebral, a avaliação inter-hemisférica não foi objetivo do presente estudo e não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre orelhas (Teste *t Student*, *analysis of variance*, ANOVA, $p > 0,05$).

As respostas foram pesquisadas por via aérea, com fones de inserção adequados para neonatos e lactentes (ER-3A). Tal equipamento possui análise automática das respostas, facilitando a identificação das mesmas. O equipamento foi previamente calibrado em dBNA, conforme as especificações técnicas, por um profissional habilitado.

Figura 9 - Equipamento *Hearlab System* utilizado na presente pesquisa



5.9.2 Ambiente de avaliação

O procedimento foi realizado em sala acústica e eletricamente tratada. Os pais ou responsáveis permaneceram sentados em uma poltrona confortável, com os participantes posicionados, confortavelmente, no colo. A temperatura do ambiente de avaliação foi controlada e mantida em 24°C.

5.9.3 Parâmetros

No equipamento *Hearlab System* as respostas foram pesquisadas no módulo *Cortical Tone Evaluation (CTE)*, sendo por via aérea e por meio de fones de inserção. Foram pesquisadas as respostas para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz, devido à disponibilidade desse tipo de estímulo no modo CTE. Para cada frequência pesquisou-se a presença ou ausência de resposta, a qual foi detectada de maneira automática pelo equipamento. Além disso, foi realizada a marcação da latência e amplitude.

Os parâmetros utilizados na presente pesquisa são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 4 - Parâmetros utilizados para a pesquisa dos potenciais corticais com base no *Hearlab System operator's manual (2010)*

Módulo	<i>Cortical Tone Evaluation (CTE)</i>
Estímulos	500, 1000, 2000 e 4000Hz
Intensidade	0 à 80dBnNA (conforme os objetivos dos estudos)
Polaridade	Alternada

(continua)

Intervalo interestímulo	1.125ms
Rejeição de estímulos	<20%
Transdutor	Fones de inserção ER-3A
Velocidade do estímulo	0,5Hz
Duração	40ms
<i>Rise-fall</i>	10ms
Platô	30ms
Filtros	Passa-alto: 0,16Hz; Passa-baixo: 0,30Hz.
Envelope	Cosine
Amplificação do sinal	1,210
Posicionamento dos eletrodos	Fpz (terra), M1 ou M2 (referência), Cz (ativo)
Pré-estimulação	-100ms
Janela	600ms
Linha de base	Presente
Número de estímulos	Mínimo 50 e máximo 200. Menos de 50 estímulos quando $p \leq 0,001$.
Análise das respostas	Automática/Objetiva (presente quando $p \leq 0,05$)
Impedância	< 5Kohm

5.9.4 Posicionamento dos eletrodos

Devido ao fato do equipamento ter um canal, a avaliação do PEAC foi realizada de forma monoaural, sendo a escolha do lado avaliado aleatória, devido ao tempo total de execução do exame.

Anteriormente à colocação dos eletrodos, foi realizada limpeza da pele com gaze e pasta abrasiva da marca *Nuprep*®. Utilizou-se eletrodos descartáveis, próprios para neonatos e lactentes, da marca *Ambu*®.

O eletrodo ativo foi fixado no vértex (Cz), o eletrodo terra na fronte (Fpz), e os eletrodos de referência nas mastoides direita ou esquerda (M2 ou M1) (Figura 10). Para os lactentes de três meses de idade, utilizou-se uma faixa na cabeça dos sujeitos, com intuito de melhorar a fixação dos eletrodos (Figura 11). A impedância foi mantida abaixo de $5Kohm$. A figura 12 apresenta os valores de impedância e as condições de teste em cada situação, sendo a mesma verificada constantemente durante todo o procedimento.

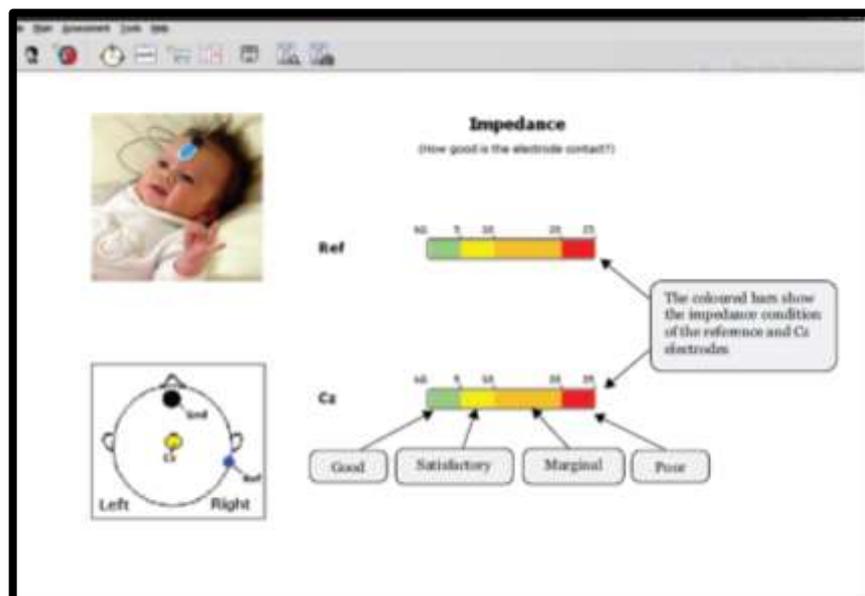
Figura 10 - Posicionamento dos eletrodos em um neonato da presente pesquisa



Figura 11 - Posicionamento dos eletrodos com suporte de faixa em um lactente da presente pesquisa



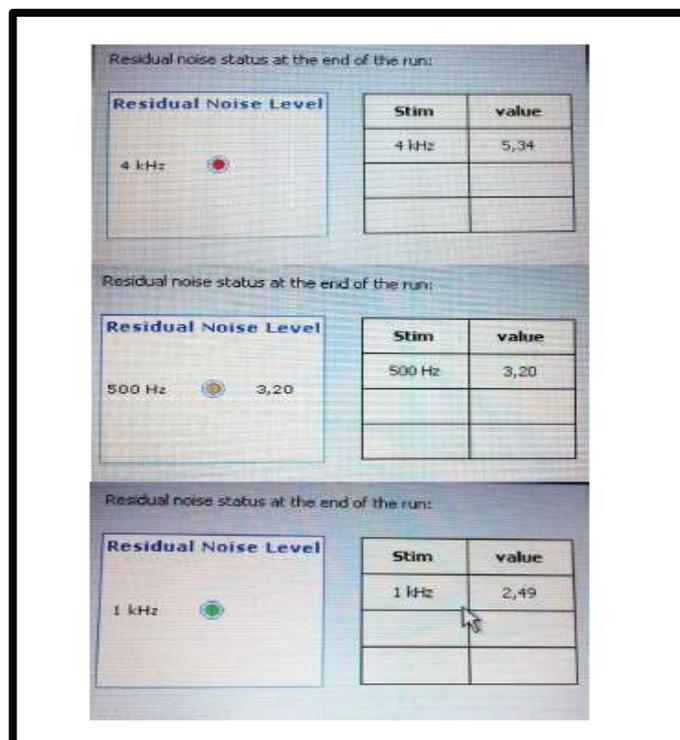
Figura 12 - Janela de verificação da impedância



5.9.5 Controle dos níveis de ruído

Os níveis de ruído foram controlados durante toda avaliação. O nível máximo de rejeição de estímulos considerado foi de 20% do total dos estímulos. O equipamento possui um controle favorável de artefatos e permite ao fonoaudiólogo o monitoramento. Valores de ruído residual menor ou igual a $3,2 \mu\text{V}$ indicam boa qualidade do sinal. Valores entre $3,2$ e $3,6 \mu\text{V}$ valores intermediários e valores superiores a $3,6 \mu\text{V}$ indicam má qualidade da gravação do sinal. Neste estudo, o valor máximo permitido para o ruído foi de $3,6 \mu\text{V}$ e, por essa razão, os participantes com agitação extrema e excesso de movimento foram excluídos. No equipamento os níveis de ruído puderam ser controlados durante a avaliação (Figura 13).

Figura 13 - Exemplos de diferentes níveis de ruído



Legenda: a cor verde representa um sinal de boa qualidade, a cor amarela de qualidade intermediária e a cor vermelha de má qualidade.

O nível de ruído ambiente não excedeu 35 dB(A), sendo verificado no próprio equipamento, anteriormente à avaliação. Além disso, o eletroencefalograma (EEG) também foi monitorado durante todo exame (Figura 14).

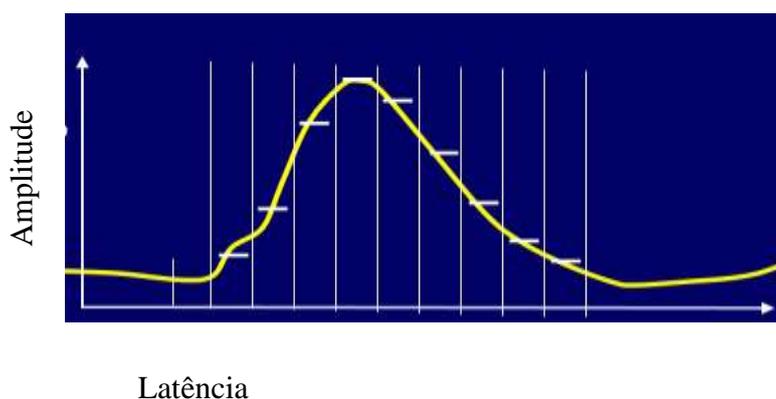
Figura 14 - Exemplo de um traçado de EEG visualizado no *equipamento Hearlab System*



5.9.6 Análise do PEAC P1i

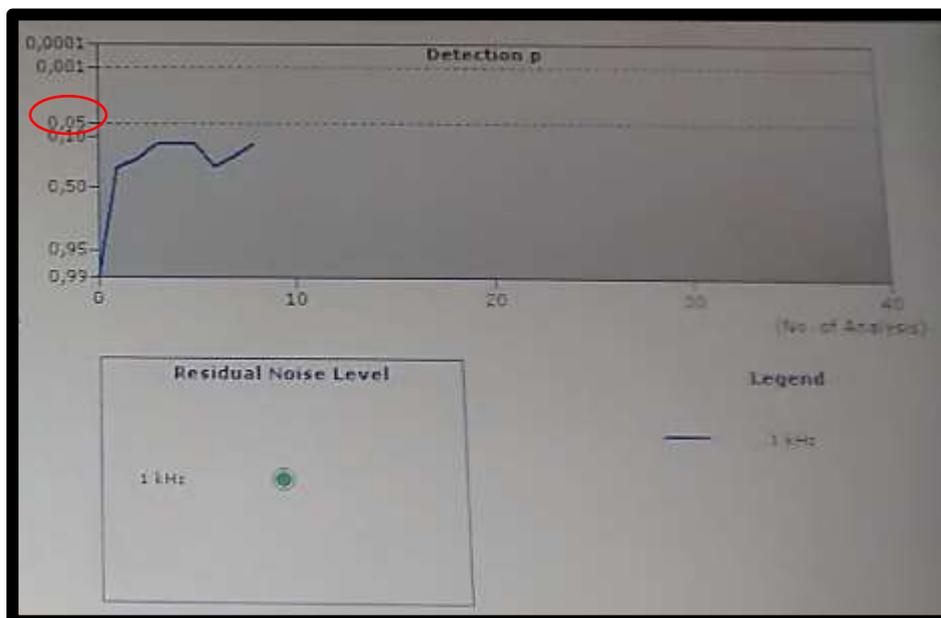
A presença ou ausência das respostas em cada frequência foi detectada de forma automática pelo equipamento. O equipamento aplicou o teste estatístico *Hotelling's T2*. Nesse caso, cada amostragem foi dividida em nove porções dentro do período de análise de 50ms cada em uma janela de até 500ms. A média de cada ponto foi testada por meio da análise multivariada de variância. O teste estatístico aplicado testou a hipótese da onda formada ser diferente de ruído aleatório. (Figura 15).

Figura 15- Exemplo da divisão das porções da onda para aplicação de teste estatístico



O p-valor $\leq 5\%$ foi considerado como estatisticamente significativo e a resposta considerada presente, quando os níveis de ruído estavam adequados. O primeiro p-valor foi obtido com 30 estímulos, e após cada dez estímulos o p-valor era atualizado de forma automática pelo equipamento (Figura 16).

Figura 16 - Janela do p-valor e nível de ruído. Destaque para o nível de significância considerado ($p \leq 5\%$)



Além da análise automática das respostas pelo equipamento, a latência de cada onda foi considerada por três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição. Os examinadores foram orientados a realizar a marcação do P1i no maior pico positivo observável dentro da janela de 500ms. As avaliações foram realizadas às cegas, sem influência da marcação dos resultados segundo o grupo. Os resultados foram comparados entre si. As discordâncias nos resultados foram comparadas com a análise de cada juiz. Se dois juízes tivessem realizado marcações iguais e um diferente, a marcação considerada foi a dos dois juízes. Nos casos de discordância dos três juízes os exames foram excluídos. Após a comparação dos resultados dos

três juízes, a pesquisadora responsável realizou a marcação do componente P1i no equipamento. Dessa forma foi possível verificar os valores de latência e amplitude. A amplitude foi considerada a partir da linha de base (ponto zero) para o ponto de maior amplitude da onda (Figura 17).

Figura 17 - Exemplo de um exame da presente pesquisa



5.10 ESTADO COMPORTAMENTAL

Durante o primeiro mês de vida, os neonatos foram avaliados durante o sono ou em alerta, porém utilizou-se uma escala comportamental para garantir que os participantes estivessem em sono leve. Os dois estados comportamentais foram aceitos no estudo, devido a uma análise prévia, a qual demonstrou não haver diferenças nos resultados nos dois estados comportamentais em neonatos (Estudo 1).

A identificação do estado comportamental dos neonatos foi realizada com base nos critérios descritos na Escala Neonatal de Avaliação Comportamental (BRAZELTON, 1973).

Tal escala possui seis estados comportamentais: Estado 1: sono profundo; Estado 2: sono leve, olhos fechados, algum movimento corporal; Estado 3: sonolento, abrindo e fechando os olhos; Estado 4: alerta, olhos abertos, movimentos corporais mínimos; Estado 5: totalmente alerta, movimentos corporais vigorosos; Estado 6: choro. Foram incluídos nessa pesquisa, os neonatos em estado 2, 3 e 4.

Durante o terceiro mês de vida, os lactentes permaneceram em estado de alerta, já que há diminuição do sono *REM*, e possível interferência nas respostas.

A identificação do estado comportamental foi realizada pela pesquisadora responsável com auxílio de outra fonoaudióloga. Os participantes foram monitorados, de forma subjetiva, durante todo procedimento.

5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. Diferentes testes estatísticos foram utilizados de acordo com os objetivos específicos e serão apresentados detalhadamente na descrição metodológica por estudos. Adotou-se o nível de significância de 5% para todas as análises realizadas.

5.12 DESCRIÇÃO METODOLÓGICA POR ESTUDO

5.12.1 Estudo 1

Esse estudo foi realizado com objetivo de descrever uma análise prévia dos PEAC entre os neonatos avaliados em diferentes estados comportamentais para as análises posteriores (estudo 2 e 3). Participaram desse estudo 25 neonatos nascidos a termo, ou seja, com idade

gestacional maior ou igual à 37 semanas, com até 28 dias de vida, de ambos os sexos, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal (presença de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes) e sem indicadores de risco para perda auditiva segundo o *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH, 2007) e o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA, 2010). Neonatos com qualquer alteração neurológica e/ou síndromes foram excluídos da amostra.

A pesquisa das EOAT foi realizada com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca GN *Otometrics*, bilateralmente. Considerou-se como resultado satisfatório relação sinal/ruído maior ou igual a 3dB para frequência de 1000Hz e 6dB para as demais frequências, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas, bilateralmente (CARVALLO *et al.*, 2015).

As avaliações foram realizadas em uma sala tratada elétrica e acusticamente, sendo que os neonatos permaneceram no colo de seus pais/responsáveis, os quais estavam sentados em uma poltrona confortável. Antes da condução dos testes, os neonatos foram submetidos à inspeção visual do meato acústico externo bilateralmente.

Os 25 neonatos foram divididos em dois grupos: 10 permaneceram em estado de alerta (Grupo 1 – G1), sendo cinco do gênero masculino e cinco do gênero feminino, e 15 permaneceram em sono leve (Grupo 2 – G2), sendo seis do gênero masculino e nove do gênero feminino.

O controle do estado comportamental foi realizado a partir da observação do comportamento dos neonatos por dois juízes, fonoaudiólogos, os quais monitoraram os neonatos durante toda a avaliação. A identificação do estado comportamental dos neonatos foi realizada com base nos critérios descritos na Escala Neonatal de Avaliação Comportamental (BRAZELTON, 1973). Tal escala possui seis estados comportamentais: Estado 1: sono profundo; Estado 2: sono leve, olhos fechados, algum movimento corporal; Estado 3: sonolento, abrindo e fechando os olhos; Estado 4: alerta, olhos abertos, movimentos corporais mínimos;

Estado 5: totalmente alerta, movimentos corporais vigorosos; Estado 6: choro. Os neonatos do G1 permaneceram no estado 4, enquanto que os neonatos do G2 permaneceram entre o estado 2 e 3.

A pesquisa do PEAC P1i foi realizada com o equipamento *Hearlab System*, módulo *Cortical Tone Evaluation (CTE)*, de um canal. Os estímulos, do tipo *tone burst*, foram apresentados por meio de fones de inserção, sendo pesquisadas as respostas para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz na intensidade de 80 dBnNA. Além disso, foi pesquisado o nível mínimo de resposta cortical. A escolha do lado avaliado foi aleatória.

Os parâmetros para pesquisa do potencial cortical P1i foram: estímulo *tone burst*, com polaridade alternada, envelope cosine, intervalo interestímulo de 1,125ms, duração de 40ms, velocidade de 0,5Hz, *rise-fall* de 10ms, platô de 30ms, filtro passa-alto de 0,16Hz e passa-baixo de 0,30Hz.

O eletrodo de referência foi disposto na mastoide direita (M2) ou esquerda (M1), o eletrodo ativo no vértex (Cz) e o terra na frente (Fpz). Antes da fixação dos eletrodos a pele dos neonatos foi preparada com auxílio de gaze e pasta abrasiva (*Nuprep®*). A impedância foi mantida igual ou menor que 5 *Kohms* durante toda a avaliação.

A presença ou ausência da resposta foi analisada automaticamente pelo equipamento, o qual aplicou o teste estatístico *Hotelling's T2* para analisar a relação sinal/ruído das respostas obtidas em cada frequência e em cada intensidade pesquisada. As respostas foram consideradas presentes quando o p-valor obtido foi menor ou igual a 0,05. Utilizou-se no mínimo 50 estímulos para evocar o PEAC. A identificação e marcação da latência e amplitude do P1i foi realizada manualmente. A fim de garantir a fidedignidade dos resultados, três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição foram convocados para marcação dos resultados. Os juízes foram orientados a marcar o P1i no pico de maior amplitude, no intervalo de 500ms. A amplitude do potencial foi mensurada a partir da linha de base para o pico de maior amplitude.

Os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa SPSS versão 20.0. As respostas foram comparadas entre o G1 e o G2, sendo consideradas estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$. O teste estatístico *two-way* ANOVA foi utilizado para comparar os resultados entre os grupos, considerando as variáveis latência e amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical. Adotou-se o nível de significância de 5% para todas as análises.

5.12.2 Estudo 2

A amostra por conveniência constituiu-se de nascidos a termos e pré-termos oriundos do ambulatório conjunto e da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Os participantes foram avaliados durante o primeiro e terceiro mês de vida.

Para esse estudo foram contatados 114 sujeitos, sendo que 48 não aceitaram participar. Durante o primeiro mês foram avaliados 66 neonatos e destes, 37 retornaram para segunda avaliação durante o terceiro mês de vida. Devido à impossibilidade de realização do exame, 2 lactentes foram excluídos, sendo a amostra final constituída por 17 nascidos a termo (grupo controle) e 18 pré-termo (grupo estudo). Foram considerados pré-termo os recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 36 semanas (*BORN TOO SOON*, 2012). Os sujeitos que participaram da pesquisa eram de ambos os sexos, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal (TAN) bilateralmente, por meio das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-A), procedimentos realizados anteriormente à alta hospitalar, e conforme as recomendações do JCIH (2007) e o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA, 2010).

A pesquisa das EOAT e/ou PEATE-A foi realizada com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca GN *Otometrics*, bilateralmente. Para o PEATE-A os eletrodos foram fixados no vértex (ativo), na posição da vértebra C7 (referência) e no zigomático (terra). Respostas obtidas em 35dBNA com estímulo clique foram consideradas satisfatórias (SENA-YOSHINAGA *et al.*, 2014). Na pesquisa das EOAT considerou-se como resultado satisfatório/positivo relação sinal/ruído maior ou igual a 3dB para frequência de 1000Hz e 6dB para as demais frequências acima de 1000Hz, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas, bilateralmente (CARVALLO *et al.*, 2015).

Como critérios de inclusão para o grupo de nascidos termo adotou-se os seguintes fatores: ter idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, ausência de indicadores de risco para perda auditiva segundo o JCIH (2007), em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN e registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada. Para o grupo de nascidos pré-termo foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter idade gestacional menor ou igual a 36 semanas, em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN e registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada.

Foram excluídos da pesquisa os sujeitos com alterações neurológicas, com síndromes, com registro do exame de qualidade ruim e os que não colaboraram para realização do exame. Para o grupo de pré-termos também foram excluídos os sujeitos com síndromes associadas à deficiência auditiva, histórico familiar de deficiência auditiva, anomalias congênitas, desordens neurológicas, infecção congênita, meningite bacteriana e transfusão sanguínea (RIBEIRO *et al.*, 2010).

Na primeira etapa da avaliação, os sujeitos de ambos os grupos foram avaliados entre 38 e 43 semanas de idade pós-concepcional, e para a segunda etapa entre 49 e 57 semanas, considerando a idade corrigida para o grupo de recém-nascidos pré-termo.

Todos os sujeitos foram reavaliados por meio das EOAT e submetidos à pesquisa dos potenciais evocados auditivos corticais durante o primeiro e terceiro mês de vida. Na presente pesquisa foi analisado o potencial cortical P1, caracterizado por um pico entre 150 e 400ms, o qual foi denominado de P1i (P= positivo, 1= primeiro pico, i=infantil). Ressalta-se que devido ao tipo de estímulo utilizado, *tone burst*, apenas um pico positivo foi observado no traçado eletrofisiológico, refletindo as características do estímulo acústico. Os outros componentes dos potenciais evocados auditivos corticais não foram evidenciados devido à utilização de um estímulo tonal.

Para a pesquisa do P1i utilizou-se o equipamento *Hearlab System* desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* (NAL), na Austrália. Utilizou-se o módulo *cortical tone evaluation* (CTE) para a pesquisa das respostas nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz em 80dBnNA, de forma monoaural, sendo a escolha do lado aleatória. Cada sujeito realizou a avaliação em apenas um lado, sendo o mesmo mantido entre a primeira e a segunda avaliação, devido ao fato do equipamento ser de um canal, não permitindo a avaliação simultânea em ambas as orelhas. O lado escolhido foi de acordo com a posição do neonato no colo da mãe, mantendo o conforto de ambos. Uma análise prévia dos resultados durante esse período de avaliação não evidenciou diferenças entre os lados avaliados para as variáveis analisadas.

As respostas foram pesquisadas por via aérea, com fones de inserção ER-3A. A escolha do tipo de estímulo deve-se à disponibilidade do equipamento e pelo fato de que o uso de estímulos *tone burts* podem refletir a organização e desenvolvimento cortical de diferentes áreas auditivas centrais, sendo importante na investigação maturacional (WUNDERLICH, CONE-WESSON, 2006).

Os eletrodos foram fixados no vértex (Cz), o eletrodo terra na frente (Fpz), e os eletrodos de referência nas mastóides direita ou esquerda (M2 ou M1), após a limpeza da pele com pasta abrasiva Nuprep[®]. A impedância dos mesmos não excedeu 5kohms.

Para realização da pesquisa eletrofisiológica os neonatos permaneceram em sono leve ou em alerta com movimentos corporais mínimos durante o primeiro mês de vida, enquanto que os lactentes permaneceram em estado de alerta durante o terceiro mês de vida. Para garantir o estado comportamental dos neonatos utilizou-se a escala de Brazelton (1973). O estado de alerta durante o terceiro mês foi mantido por meio de instrumentos lúdicos apresentados à criança.

Os parâmetros para pesquisa foram: estímulo *tone burst*, com polaridade alternada, envelope cosine, intervalo interestímulo de 1,125ms, duração de 40ms, velocidade de 0,5Hz, rise-fall de 10ms, platô de 30ms, filtro passa-alto de 0,16Hz e passa-baixo de 0,30Hz.

O nível de ruído foi controlado durante toda avaliação. O nível máximo de rejeição de estímulos considerado foi de 20% do total dos estímulos. O equipamento possui um controle favorável de artefatos e permite ao fonoaudiólogo o monitoramento. Valores de ruído residual menor ou igual a 3,2 μV indicam boa qualidade do sinal. Valores entre 3,2 e 3,6 μV valores intermediários e valores superiores a 3,6 μV indicam má qualidade da gravação do sinal. Neste estudo, o valor máximo permitido para o ruído foi de 3,6 μV e, por essa razão, dois participantes com agitação extrema e excesso de movimento foram excluídos.

A presença ou ausência do potencial cortical P1i foi detectada de maneira automática pelo equipamento, o qual aplicou o teste *Hotelling's T2* para análise da relação sinal/ruído das respostas obtidas em cada frequência. Nesse caso, cada amostragem foi dividida em nove porções dentro do período de análise de 50ms cada em uma janela de até 500ms. A média de cada ponto foi testada por meio da análise multivariada de variância. O teste estatístico aplicado testou a hipótese da onda formada ser diferente de ruído aleatório. As respostas foram consideradas presentes quando o p-valor foi $\leq 5\%$, ou seja, quando a resposta era maior que o ruído e com pelo menos 50 estímulos para cada frequência testada. Quando a resposta foi

considerada presente pelo equipamento com pelo menos 50 estímulos, a avaliação foi interrompida pelo avaliador.

Os parâmetros de latência e amplitude de cada onda para cada frequência, as quais foram avaliados nesse estudo, foram considerados manualmente por três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição, já que essa marcação não era realizada pelo equipamento. As avaliações foram realizadas às cegas, sem influência da marcação dos resultados segundo o grupo. Os examinadores foram orientados a realizar a marcação do P1i no maior pico positivo observável dentro da janela de 500ms. A amplitude foi considerada a partir da linha de base (ponto zero) para o ponto de maior amplitude da onda.

Os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. As variáveis de latência e amplitude foram comparadas intra e entre os grupos e entre as frequências, no primeiro e terceiro mês de vida, por meio dos seguintes testes estatísticos: Teste t de *Student*, Qui-quadrado e ANOVA com *Bonferroni* teste.

5.12.3 Estudo 3

A amostra por conveniência constituiu-se de nascidos termos e pré-termos oriundos do ambulatório conjunto e da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Os participantes foram avaliados durante o primeiro mês de vida.

Inicialmente foram contatados 114 sujeitos, sendo que 48 não aceitaram participar. Durante o primeiro mês foram avaliados 66 neonatos. Após análise dos resultados, sete sujeitos foram excluídos devido à resultados inconclusivos devido à falta de colaboração dos neonatos e, conseqüentemente, nível excessivo de ruído durante a avaliação, sendo a amostra final

constituída por 59 sujeitos, 35 nascidos a termo e 24 nascidos pré-termo. Foram considerados pré-termo os recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 36 semanas.

Os sujeitos que participaram da pesquisa eram de ambos os sexos, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal (TAN) bilateralmente, por meio das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-A), procedimentos realizados anteriormente à alta hospitalar, conforme as recomendações do JCIH (2007) e o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA, 2010) para presença ou ausência dos indicadores de risco para perda auditiva, sendo que os neonatos sem indicadores de risco foram submetidos à pesquisa das EOAT e os neonatos com indicadores de risco à pesquisa das EOAT e PEATE-A.

A pesquisa das EOAT e/ou PEATE-A foi realizada com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca GN *Otometrics*, bilateralmente. Para o PEATE-A os eletrodos foram fixados no vértex (ativo), na posição da vértebra C7 (referência) e no zigomático (terra). Respostas obtidas em 35dBNA com estímulo clique foram consideradas satisfatórias (SENA-YOSHINAGA *et al.*, 2014). Na pesquisa das EOAT considerou-se como resultado satisfatório/positivo relação sinal/ruído maior ou igual a 3dB para frequência de 1000Hz e 6dB para as demais frequências, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas, bilateralmente (CARVALLO *et al.*, 2015).

Como critérios de inclusão para o grupo de nascidos termo adotou-se os seguintes fatores: ter idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, ausência de indicadores de risco para perda auditiva, em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN e registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada. Para o grupo de nascidos pré-termo foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter idade gestacional menor ou igual a 36 semanas, em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN e registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada.

Foram excluídos da pesquisa os sujeitos com alterações neurológicas, com síndromes, e os que não colaboraram para realização do exame. Para o grupo de pré-termos também foram excluídos os sujeitos com síndromes associadas à deficiência auditiva, histórico familiar de deficiência auditiva, anomalias congênitas, desordens neurológicas, infecções congênitas, meningite bacteriana e transfusão sanguínea.

Nesse estudo, 10 nascidos pré-termos não apresentaram indicadores de risco para perda auditiva e 14 apresentaram algum indicador de risco, tais como permanência em UTIN por mais de cinco dias, uso de ototóxicos, peso inferior à 1500 gramas ao nascimento e necessidade de ventilação mecânica. Uma análise estatística prévia foi realizada e não evidenciou diferenças entre os grupos para todas as variáveis desse estudo (latência, amplitude e nível mínimo de resposta em todos os estímulos acústicos testados) (*analysis of variance*, ANOVA, $p > 0,05$). Dessa forma, todos os sujeitos foram considerados em um único grupo.

Os neonatos de ambos os grupos foram avaliados entre 38 e 43 semanas de idade pós-concepcional, sendo a mesma corrigida para os nascidos pré-termo.

Na presente pesquisa o potencial cortical P1 foi analisado, sendo caracterizado por um pico positivo entre 150 a 400ms, o qual foi denominado P1i (P= positivo, 1= primeiro pico, i= infantil).

Para a pesquisa do P1i utilizou-se o equipamento *Hearlab System* desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* (NAL), na Austrália. Utilizou-se o módulo *Cortical Tone Evaluation* (CTE) para a pesquisa das respostas nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical nessas frequências, de forma monoaural, sendo a escolha do lado aleatória. O lado escolhido foi de acordo com a posição do neonato no colo da mãe, mantendo o conforto de ambos.

As respostas foram pesquisadas por via aérea, com fones de inserção ER-3A. O equipamento foi previamente calibrado em dBNA, conforme as especificações técnicas, por um profissional habilitado.

O procedimento foi realizado em sala acústica e eletricamente tratada. Os pais ou responsáveis permaneceram sentados em uma poltrona confortável, com os participantes posicionados, confortavelmente, no colo. A temperatura do ambiente de avaliação foi controlada e mantida em 24°C e o ruído ambiental não excedeu 35dB(A).

Os eletrodos foram fixados no vértex (Cz), o eletrodo terra na frente (Fpz), e os eletrodos de referência nas mastoides direita ou esquerda (M2 ou M1), após a limpeza da pele com pasta abrasiva *Nuprep*[®]. A impedância dos mesmos não excedeu 5kohms.

Para realização da pesquisa eletrofisiológica os neonatos permaneceram em sono leve ou em alerta com movimentos corporais mínimos. Para garantir o estado comportamental dos neonatos utilizou-se a escala de Brazelton (1973). Tal escala possui seis estados comportamentais: Estado 1: sono profundo; Estado 2: sono leve, olhos fechados, algum movimento corporal; Estado 3: sonolento, abrindo e fechando os olhos; Estado 4: alerta, olhos abertos, movimentos corporais mínimos; Estado 5: totalmente alerta, movimentos corporais vigorosos; Estado 6: choro. Foram incluídos no estudo, os neonatos em estado 2, 3 e 4.

Os parâmetros para pesquisa do potencial cortical P1i foram: estímulo *tone burst*, com polaridade alternada, envelope cosine, intervalo interestímulo de 1,125ms, duração de 40ms, velocidade de 0,5Hz, *rise-fall* de 10ms, platô de 30ms, filtro passa-alto de 0,16Hz e passa-baixo de 0,30Hz.

O nível de ruído foi controlado durante toda avaliação. O nível máximo de rejeição de estímulos considerado foi de 20% do total dos estímulos. O equipamento possui um controle favorável de artefatos e permite ao fonoaudiólogo o monitoramento. Valores de ruído residual menor ou igual a 3,2 μ V indicam boa qualidade do sinal. Valores entre 3,2 e 3,6 μ V valores

intermediários e valores superiores a 3,6 μV indicam má qualidade da gravação do sinal. Neste estudo, o valor máximo permitido para o ruído foi de 3,6 μV .

A presença ou ausência do potencial cortical P1i foi detectada de maneira automática pelo equipamento, o qual aplicou o teste *Hotelling's T2* para análise da relação sinal/ruído das respostas obtidas em cada frequência e em cada intensidade pesquisada. Esse tipo de análise considera um critério de passa/falha para cada resposta pesquisada. Nesse caso, cada amostragem foi dividida em nove porções dentro do período de análise de 50ms cada em uma janela de até 500ms. A média de cada ponto foi testada por meio da análise multivariada de variância. O teste estatístico aplicado testou a hipótese da onda formada ser diferente de ruído aleatório. As respostas foram consideradas presentes quando o p-valor foi $\leq 5\%$, ou seja, quando a resposta era maior que o ruído. As respostas foram consideradas presentes com pelo menos 50 estímulos para cada frequência testada.

Os parâmetros de latência e amplitude em 80dBnNA de cada onda para cada frequência, as quais foram avaliadas nesse estudo, foram considerados manualmente por três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição, já que essa marcação não era realizada pelo equipamento. As avaliações foram realizadas às cegas, de forma independente e sem influência da marcação dos resultados segundo o grupo. Os examinadores foram orientados a realizar a marcação do P1i no maior pico positivo observável dentro da janela de 500ms em 80dBnNA. A amplitude foi considerada a partir da linha de base (ponto zero) para o ponto de maior amplitude da onda.

Para pesquisa do nível mínimo de resposta cortical iniciou-se na intensidade de 80dBnNA. Logo após a intensidade foi diminuída para 30dBnNA. No caso de ausência de resposta, aumentou-se a intensidade em incrementos de 5dBnNA até alcançar o nível mínimo de resposta cortical. Caso a resposta estivesse presente em 30dBnNA, a intensidade do estímulo era diminuída para 15dBnNA, logo após para 5dBnNA e para 0dBnNA. No caso de ausência

de resposta, a intensidade era elevada em incrementos de 5dBnNA, até o nível mínimo de detecção da resposta cortical. O nível mínimo de resposta cortical foi considerado de acordo com a presença ou ausência de resposta verificada de forma automática pelo equipamento. Esse protocolo foi proposto por Van Dun *et al.* (2015), com pequenas modificações descritas por Oliveira *et al.* (2018), a fim de facilitar a identificação das respostas.

As variáveis de latência, amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical foram comparadas entre os grupos, sendo os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. Utilizou-se os seguintes testes estatísticos: Teste T de *Student*, *U Mann-Whitney* e Teste Qui-quadrado para as comparações entre os grupos. Além disso, realizou-se análises adicionais como a Análise de Variância (ANOVA). Adotou-se o nível de significância de 5%.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALANAZI, A. A. *et al.* The hearlab cortical tone evaluation (cte) protocol: a clinical feasibility study. **J. Hear. Sci.**, v. 6, n. 3, p. 54-62, Jan. 2017.

ALMEQBEL, A. Speech evoked cortical auditory responses in children with normal hearing. **S. Afr. J. Commun. Disord.**, v.60, p. 1-23, Dec. 2013.

ALVARENGA, K. F. *et al.* Desenvolvimento do potencial evocado auditivo cortical P1 em crianças com perda auditiva sensorioneural após o implante coclear: estudo longitudinal. **Codas.**, v. 25, n. 6, p. 521-526, Dec. 2013.

ARHAN, E. *et al.* Regional brain volume reduction and cognitive outcomes in preterm children at low risk at 9 years of age. **Childs. Nerv. Syst.**, v. 33, n. 8, p. 1317-1326, Aug. 2017.

BARDY, F. *et al.* The cortical automatic threshold estimation in adults. **Hear. J.**, v. 69, n. 6, p. 32-37, Jun. 2016.

BARNET, A. B. *et al.* Auditory evoked potentials during sleep in normal children from ten days to three years of age. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v. 39, n. 1, p. 29-41, Jul. 1975.

BENASICH, A. A.; TALLAL, P. Auditory temporal processing thresholds habituation and recognition memory over the 1st year. **Infant. Behav. Dev.**, v. 19, n. 3, p. 339-357, Jul-Sept. 1996.

BERG, K. A comparison of thresholds for 1/3-octave filtered clicks and noise bursts in infants and adults. **Percept. Psychophys.**, v. 54, n. 3, p. 365-369, Sep. 1993.

BHATNAGAR, S. C. **Neurociência para o estudo dos distúrbios da comunicação**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 448 p.

BISIACCHI, P. P.; MENTO, G.; SUPPIEJ, A. Cortical auditory processing in preterm newborns: An ERP study. **Biol. Psychol.**, v. 82, n. 2, p. 176-185, Oct. 2009.

BOÉCHAT, E. M. Sistema Auditivo Nervoso Central/ Plasticidade e Desenvolvimento. *In*: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de Audiologia**. Rio de Janeiro: Santos, 2015. p. 15-20.

BONALDI, L.V. Estrutura e função do sistema auditivo periférico. *In: BOÉCHAT, E. M. et al. Tratado de Audiologia*. Rio de Janeiro: Santos, 2015. p. 3-8.

BRAZELTON, T.B. **Neonatal behavioral assessment scale**. London: Heinemann Medical; 1973. (Clinics in developmental medicine series, 50).

BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY. Recommended procedure – cortical auditory evoked potential (CAEP) testing. 2016. p. 37.

CARDON, G.; CAMPBELL, J.; SHARMA, A. Plasticity in the Developing Auditory Cortex: Evidence from Children with Sensorineural Hearing Loss and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. **J. Am. Acad. Audiol.**, v. 23, n. 6, p. 396–411, Jun. 2012.

CARTER, L. *et al.* The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques. **J. Am. Acad. Audiol.**, v. 21, n. 5, p. 347-357, May. 2010.

CARVALLO, R.M *et al.* Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 81, n. 5, p. 491-97, Sept/Oct, 2015.

CAVALCANTI, H. G. *et al.* Influência da idade no potencial evocado auditivo cortical de bebês prematuro e a termo. **Anais: Encontro Internacional de Audiologia**. São Paulo: Academia Brasileira de Audiologia, 2016.

CHANG, H. W. *et al.* The relationship between cortical auditory evoked potential (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss. **Int. J. Audiol.**, v. 51, n. 9, p. 663-670, Sep. 2012.

CODY, D. T. R.; KLASS, D. W.; BICKFORD, R. G. Cortical audiometry: test problems and sources of error. **Int. audiol.**, v. 8, p. 337-344, 1969.

CONE, B. K. Infant cortical electrophysiology and perception of vowel contrasts. **Int. J. Psychophysiol.**, v. 95, n. 2, p. 65-76, Feb. 2015.

CONE, B. K.; WHITAKER, R. Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.**, v. 77, n. 7, p. 1162-1173, Jul. 2013.

COSTA, L.D. *et al.* Audição e linguagem em crianças nascidas a termo e pré-termo. **Audiol. Commun. Res.**, v. 21:e1672, p.1-7, Oct. 2016.

DA SILVA, D.; LOPEZ, P.; MANTOVANI, J. C. Auditory brainstem response in term and preterm infants with neonatal complications: the importance of the sequential evaluation. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.**, v 19, n. 2, p. 161-165, Apr. 2015.

DAVIS, H. Electrical response of the human brain to auditory stimulation during sleep. **J. Neurophysiol.**, v. 2, p. 500-514, 1939.

DE WEERD, A.W. **Atlas of EEG in the first months of life**. Elsevier: Amsterdam. 1995. 235p.

DEREGNIER, R. Neurophysiologic Evaluation of Brain Function in Extremely Premature Newborn Infants. **Semin. Perinatol.**, v. 32, n. 1, p. 2-10, Feb. 2008.

DIDONE, D. D.; GARCIA, M. V.; SILVEIRA, A. F. Long Latency Auditory Evoked Potential in Term and Premature Infants. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 18, n. 1, p. 16-20, Jan. 2014.

DILLON, H. So, baby, how does it sound? Cortical assesement of infants with hearing aids. **Hear. J.**, v. 58, n. 10, p.10-17, Oct. 2005.

DUN, V.; CARTER, L.; DILLON, H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. **Audiol. Res.**, v. 2, n. 1, p. 65-76, Aug. 2012.

DUN, V.; DILLON, H.; SEETO, M. Estimating hearing threshold in hearing-impaired adults through objective detection of cortical auditory evoked potentials. **J. Am. Acad. Audiol.**, v. 26, n. 4, p. 370-383, Apr. 2015.

DURANTE, A. S. *et al.* Potencial Evocado Auditivo Cortical: avaliação da detecção de fala em adultos usuários de prótese auditiva. **CoDAS.**, v. 26, n. 5, p. 367-373, Oct. 2014.

EHRET, G. The auditory cortex. **J. Comp. Physiol A.**, v. 181, n. 6, p. 547-557, Dec. 1997.

EISERMANN, M. *et al.* Normal EEG in Childhood: From neonates to adolescents. **Clin. Neurophysiol.**, v. 43, n. 1, p. 35-65, Jan. 2013.

FELLMAN, E.K. *et al.* Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: a possible sign of cognitive dysfunction? **Pediatr. Res.**, v. 56, n. 2, p. 291-297, 2004.

FIGUEIREDO, S. R.; LEWIS, D. R. Potenciais evocados auditivos corticais em crianças com perda auditiva: estudo piloto. **Distúrb. Com.**, v. 26, n. 3, p. 622-623, Sept. 2014.

GOLDIN, M. *et al.* The detection of adult cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using an automated statistic and visual detection. **Int. J. Audiol.**, v. 48, n. 12, p. 833-842, Dec. 2009.

GUZZETTA, F.; CONTI, G.; MERCURI, E. Auditory processing in infancy: do early abnormalities predict disorders of language and cognitive development? **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 53, n. 12, p. 1085-1090, 2011.

HE, S. *et al.* Objective Hearing Threshold Estimation in Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. **Laryngoscope.**, v. 123, n. 11, p. 2859-2861, Nov. 2013.

HEARLAB SYSTEM. Operator's Manual. USA: Frye Electronics, 2010. p. 120.

HOVEL, H. *et al.* Auditory event related potentials are related to cognition at preschool age after very preterm birth. **Pediatric. Res.**, v. 77, n. 4, p. 570-578, Apr. 2015.

HUMES, L. E. Considerações psicoacústicas em audiologia clínica. *In:* KATZ, J. **Tratado de Audiologia Clínica.** São Paulo: Manole, 1999. p. 56-72.

ISSA, E. B.; WANG, X. Altered neural responses to sounds in primate primary auditory cortex during slow-sleep. **J. Neurosci.**, v. 31, n. 8, p. 2965-2973, Feb. 2011.

JIANG, Z. D.; CHEN, C. Impaired neural conduction in the auditory brainstem of high-risk very preterm infants. **Clin. Neurophysiol.**, v. 125, n. 6, p. 1231-1237, Jun. 2014.

JOHNSON, M. H. Functional brain development in humans. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 2, n. 7, p. 475-483, Jul. 2001.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2007 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, n. 4, p. 898-921, Oct. 2007.

JONES, B. E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. **Trends. Pharmacol. Sci.**, v. 26, n. 11, p. 578-586, Nov. 2005.

KING, A. *et al.* **Australian Hearing Aided Cortical Evoked Potentials Protocols**. 2014.

KING, A. J.; SCHUPP, J. W. H. The auditory cortex. **Curr. Biol.**, New York, v. 17, n. 7, p. 236-239, Apr. 2007.

KOSANER, J. *et al.* Clinically recorded cortical auditory evoked potentials from paediatric cochlear implant users fitted with electrically elicited stapedius reflex thresholds. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol**, v. 108, p. 100-112, 2018.

KURTZBERG, D. *et al.* Differential maturation of cortical auditory evoked potentials to speech sounds in normal fullterm and very low-birthweight infants. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 26, n. 4, p. 466-475, Aug. 1984.

KUSHNERENKO, Elena.V. **Maturation of the cortical auditory eventrelated brain potentials in infancy**. 97 f. Academic dissertation - Department of Psychology, University of Helsinki Finland, Helsinki, 2003.

LAHAV, AM.; SKOE, E. An acoustic gap between the NICU and womb: a potential risk for compromised neuroplasticity of the auditory system in preterm infants. **Front. Neurosci.**, v. 8, p. 1-8, Dec. 2014.

LAMORÉ. **Auditieve ‘Evoked Potentials’ van hogere centra**. 2009. Audiologieboek. Disponível em: <http://www.audiologieboek.nl/htm/hfd4/4-5-2.htm>. Acesso em: 27 maio. 2018.

LEWIS, D. R *et al.* Comitê Multiprofissional em saúde auditiva – COMUSA. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 76, n. 1, p. 121-8, 2010.

LIGHTFOOT, G. **The N1-P2 cortical auditory evoked potentials in threshold estimation. Insights in practice**. Feb. 2010. Disponível em: <https://www.audiologyonline.com/articles/n1-p2-cortical-auditory-evoked-851>. Acesso em: 27 maio. 2018.

LITTLE, V. M.; THOMAS, D. G.; LETTERMAN, M. R. Single-trial analyses of developmental trends in infant auditory event-related potentials. **Dev. Neuropsychol.**, v 16, n. 3, p. 455-478, Jun. 1999.

MAITRE, N.L. *et al.* Cortical speech sound differentiation in the neonatal intensive care unit predicts cognitive and language development in the first 2 years of life. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 55, n. 9, p. 834-839, Sep. 2013.

MATAS, C. G.; MAGLIARO, F. C. L. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. *In*: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 118-125.

MCPHERSON, D. L.; BALLACHANDA. B. B.; KAF, W. Middle and long latency evoked potentials. *In*: ROESER, R. J.; VALENTE, M.; DUNN, H. H. **Audiology: diagnosis**. New York: Thieme, 2008. p. 443-477.

MELO, A de. *et al.* Potencial evocado auditivo cortical em neonatos a termo e pré-termo: gênero e indicadores de risco para deficiência auditiva. **Audiol. Commun. Res.**, v. 21: e1645, p. 1-7, Oct. 2016a.

MELO, A de. *et al.* Potenciais evocados auditivos corticais em neonatos nascidos a termo e pré-termo. **CoDAS**, v. 28, n. 5, p. 491-96, Oct. 2016b.

MIKKOLA, K. *et al.* Auditory event-related potentials and cognitive function of preterm children at five years of age. **Clin. Neurophysiol.**, v. 118, n. 7, p. 1494–1502, Jul. 2007.

MORR, M. L. *et al.* Maturation of mismatch negativity in typically developing infants and preschool children. **Ear. Hear.**, 2002; v. 23, n. 2, p. 118–136, Apr. 2002.

NETTER, F. H. Fisiologia e neuroanatomia funciona. *In*: **A integração sensorial e os mecanismos de controle dos centros encefálicos**. São Paulo: Lemos Editorial; 1997, p. 54-56.

NIR, Y. *et al.* Auditory Responses and Stimulus-Specific Adaptation in Rat Auditory Cortex are Preserved Across NREM and REM Sleep. **Cereb. Cortex.**, v. 25, n. 5, p. 1362-1378, May. 2015.

NOVAK, G. P. *et al.* Cortical responses to speech sounds and their formants in normal infants: maturational sequence and spatiotemporal analysis. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v. 73, n. 4, p. 295-305, Oct. 1989.

OLIVEIRA, J. A. A. Fisiologia clínica da audição. *In*: COSTA, S. S.; CRUZ, O. L. M.; OLIVEIRA, J. A. A. **Otorrinolaringologia princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 71-87.

OLIVEIRA, L.S.; DIDONÉ, D.D.; DURANTE, A.S. Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, 2018. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.01.001.

OLIVEIRA, Lilian Sanches. **Potencial evocado auditivo cortical automatizado na avaliação audiológica infantil**. 82 f. Dissertação (Mestrado) – Programa Saúde da Comunicação Humana, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2016.

PAQUETTE, N. *et al.* Early electrophysiological markers of atypical language processing in prematurely born infants. **Neuropsychologia.**, v. 79, p. 21-32. Dec. 2015.

PASMAN, J.W. *et al.* Diagnostic and Predictive Value of Auditory Evoked Responses in Preterm Infants: II. Auditory Evoked Responses. **Pediatr. Res.**, v. 42, n. 5, p. 670-677, Nov. 1997.

PASMAN, J.W. *et al.* The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERs). **Early. Hum. Dev.**, v. 31, n. 2, p. 113-129, Dec. 1992.

PEARCE, W.; GOLDING, M.; DILLON, H. Cortical Auditory Evoked Potentials in the Assessment of Auditory Neuropathy: Two Case Studies. **J. Am. Acad. Audiol.**, v. 18, n. 5, p. 380-390, May. 2007.

PICTON, T. W. *et al.* Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v. 36, n. 2, p. 179-190, Feb. 1974.

PONTON, C. *et al.* Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. **Clin. Neurophysiol.**, v. 111, n. 2, p. 220–236, Feb. 2000.

PONTON, C. *et al.* Maturation of human central auditory system activity: Separating auditory evoked potentials by dipole source modeling. **Clin. Neurophysiol.**, v. 113, n. 3, p. 407–420, Mar. 2002.

PURDY, S.C. *et al.* Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing. **Clin. Neurophysiol.**, v. 124, n. 3, p. 474-480, Mar. 2013.

QI, R. *et al.* State-Dependent Changes in Auditory Sensory Gating in Different Cortical Areas in Rats. **Plos One.**, v. 10, n. 4, p. 1-12, abr. 2015.

RAPIN, I.; GRAZIANI, L. J. Auditory-evoked responses in normal, brain-damaged, and deaf infants. **Neurology.**, v. 17, n. 9, p. 881-894, Sep. 1967.

RECHIA, Inaê Costa. **Maturação da via auditiva e a aquisição da linguagem em crianças nascidas pré-termo tardio e a termo com e sem risco psíquico.** 195 f. Tese (Doutorado) – Distúrbios da Comunicação Humana, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.

RIBEIRO, F. M.; CARVALLO, R. M.; MARCOUX, A. M. Auditory steady-state evoked responses for preterm and term neonates. **Audiol. Neurootol.**, v. 15, n. 2, p. 97-110, 2010.

RIESGO, R. S. Anatomia da aprendizagem. *In:* ROTTA, N. T.; OHLWEILLER, L.; RIESGO, R. S. **Transtornos da aprendizagem: abordagem neurobiológica e multidisciplinar.** Porto Alegre: Artmed. 2^a ed. 2016. p. 9-27.

ROMERO, A. C. L.; FRIZZO, A. C. F.; ISAAC, M. L. Potencial cortical em bebês ouvintes. **Anais 30º Encontro Internacional de Audiologia.** Bauru. São Paulo. 2015.

ROMERO, Ana Carla Leite. **Potencial cortical auditivo em lactentes e crianças ouvintes.** 108 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

ROTTEVEEL, J. J. *et al.* The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. V. The auditory cortical response (ACR). **Hear. Res.**, v. 27, n. 1, p. 95-110, 1987a.

ROTTEVELL, J. J. *et al.* The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. IV. Composite group averages of the cortical auditory evoked responses (ACR). **Hear. Res.**, v. 27, n. 1, p. 85-93, 1987b.

SANCHES, L. *et al.* Behavioral state influence on cortical auditory potential in neonates. *In:* **HEARING ACROSS THE LIFESPAN – HEAL**, 2016, Cernobbio, Italy.

SCHIMMEL, H. The (+) reference: accuracy of estimated mean components in average response studies. **Science.**, v. 157, n. 3784, p. 92-94, Jul. 1967.

SENA-YOSHINAGA *et al.* Neonatal hearing screening with automated auditory brainstem response: using different technologies. **Audiol. Commun. Res.**, v. 19, n. 1, p.19-24, Jan/Mar, 2014.

SHAFER, V. L.; YU, Y. H.; WAGNER, M. Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years of age. **Int. J. Psychophysiol.**, v. 95, n. 2, p. 77-93, Feb. 2015.

SHARMA, A. *et al.* Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. **Clin. Neurophysiol.**, v. 104, n. 6, p. 540-545, Nov. 1997.

SHARMA, A.; DORMAN, M. F.; SPAHR, A. J. A Sensitive Period for the Development of the Central Auditory System in Children with Cochlear Implants: Implications for Age of Implantation. **Ear. Hear.**, v. 23, n. 6, p. 532-539, Dec. 2002a.

SHARMA, A.; DORMAN, M. F.; SPAHR, A. J. Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. **Neuro. Report**, v. 13, n. 10, p. 1365-68, Jul. 2002b.

SLEIFER, P *et al.* Auditory brainstem response in premature and full-term children. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.**, v. 71, n. 9, p. 1449-1456, Sep. 2007.

SLEIFER, P. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. *In*: Cardoso, M. C (Org.). **Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento**. Rio de Janeiro: Revinter, 2015. p. 171-194

STAFFORD, Rachel. **Behavioral and Electrophysiological Audibility of Speech Sounds in Noise by Normal Hearing Infants**. 33 f. Dissertation (Master) – Department of Linguistics Faculty of Human Sciences, Macquarie University, Sydney, 2011.

STAPELLS, D. R.; KURTZBERG, D. Evoked potential assessment of auditory system integrity in infants. **Clin. Perinatol.**, v. 18, n. 3, p. 497-518, Sep. 1991.

STERIADE, M.; MCCORMICK, D. A.; SEJNOWSKI, T. J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. **Science**, v. 262, n. 5134, p. 679-785, Oct. 1993.

SUPPIEJ, A. *et al.* Auditory processing during sleep in preterm infants: An event related potential study. **Early. Hum. Dev.**, v. 86, n. 12, p. 807-812, Dec. 2010.

SUPPIEJ, A. *et al.* Neonatal Cortical Auditory Evoked Potentials Are Affected by Clinical Conditions Occurring in Early Prematurity. **J. Clin. Neurophysiol.**, v. 32, n. 5, p. 419-423. 2015.

TALAVAGE, T. M. *et al.* Frequency-dependent responses exhibited by multiple regions in human auditory cortex. **Hear. Res.**, v. 150, n. 1-2, p. 225-244, Dec. 2000.

TEIXEIRA, C. *et al.* Sistema Auditivo Central. *In:* BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de Audiologia**. Rio de Janeiro: Santos, 2015. p. 9-14.

THERIEN, J. M. *et al.* Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 46, n. 12, p. 816-824, Dec. 2004.

TREMBLAY, K. L. *et al.* Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? **Front. Syst. Neurosci.**, v. 8, Feb. 2014.

WUNDERLICH, J. L.; CONE-WESSON, B. K.; SHEPHERD, R. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. **Hear. Res.**, v. 212, n. 1-2, p. 185–202, Feb. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Born Too soon – The Global Action Report on Preterm Birth. 2012. p. 126.

WUNDERLICH, J. L.; CONE-WESSON, B. K. Maturation of CAEP in infants and children: A review. **Hear. Res.**, v. 212, n. 1-2, p. 212-223, Feb. 2006.

7 ARTIGOS CIENTÍFICOS

Neste capítulo serão apresentados três artigos científicos elaborados na presente tese. Embora o Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul exija dois artigos científicos para a tese de doutorado, optou-se pela elaboração de um estudo adicional, visando melhor entendimento das respostas obtidas nos PEAC na população infantil. Os artigos serão apresentados em português e inglês, conforme exigências do programa, formatados de acordo com a revista selecionada.

No primeiro artigo foi analisada a influência do estado comportamental (sono leve ou alerta) nos resultados dos PEAC obtidos em neonatos. Este estudo prévio foi realizado a fim de se obter maiores informações e fidedignidade nas análises realizadas nos estudos posteriores.

No segundo artigo foi verificada e comparada a maturação auditiva central por meio do PEAC em nascidos a termo e pré-termo durante os três primeiros meses de vida, com objetivo de analisar possíveis diferenças entre os grupos no processo maturacional durante esse período de desenvolvimento.

Por fim, no terceiro artigo, foram obtidos os níveis mínimos de resposta cortical no grupo de nascidos a termo e pré-termo avaliados no período neonatal, a fim de verificar a possibilidade de obtenção dessas respostas.

7.1 ARTIGO 1 – VERSÃO PORTUGUÊS

EFEITO DO ESTADO ATENCIONAL NA DETECÇÃO AUTOMÁTICA DAS RESPOSTAS AUDITIVAS CORTICAIS EM NEONATOS

ESTADO COMPORTAMENTAL E POTENCIAL CORTICAL

Resumo

Objetivo: O objetivo desse estudo foi comparar a latência, amplitude e o nível mínimo de resposta do potencial evocado auditivo cortical P1i entre neonatos em estado de alerta e durante o sono leve. **Metodologia:** Vinte e cinco neonatos com emissões otoacústicas evocadas transientes presentes foram avaliados por meio do potencial evocado auditivo cortical (PEAC): 10 em estado de alerta e 15 durante o sono leve. Para pesquisa dos potenciais corticais utilizou-se o equipamento *Hearlab*, de um canal, no módulo *Cortical Tone Evaluation (CTE)*. O potencial P1i foi pesquisado de forma monoaural. A detecção do P1i foi feita de maneira automática pelo equipamento. A marcação da latência e amplitude foi realizada por três juízes e as respostas comparadas entre os grupos. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de neonatos para os valores de amplitude e latência em 80dBnNA e para o nível mínimo de resposta cortical nas quatro frequências testadas. **Conclusão:** Não houve influência do estado comportamental dos neonatos na avaliação do potencial cortical P1i.

Palavras-chave: Potenciais Evocados Auditivos; Sono; Audição; Neonatos; Eletrofisiologia.

Introdução

Os potenciais evocados auditivos corticais (PEAC) foram descobertos na década de 1930, sendo utilizados desde os anos de 1960 e 1970^(1,2). Contudo, com a descoberta dos potenciais evocados auditivos de curta latência e devido às dificuldades em obter as respostas do PEAC, essa avaliação não tem sido utilizada na prática clínica, especialmente em crianças menores de 12 meses de idade^(1,2). As dificuldades dessa avaliação em crianças pequenas são relacionadas principalmente com os aspectos maturacionais, os quais influenciam na interpretação dos resultados⁽¹⁾. Além disso, embora os neonatos permanecem a maior parte do tempo em sono⁽³⁾, a avaliação dos PEAC durante diferentes estágios comportamentais é controversa na literatura⁽⁴⁾.

Com o avanço da tecnologia, alguns equipamentos permitiram análise automática dos PEAC, facilitando sua utilização e tornando uma ferramenta importante na avaliação da chegada do estímulo acústico no córtex auditivo^(5,6). O equipamento *Hearlab System*, desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories (NAL)*, na Austrália, trouxe maior confiabilidade na avaliação dos PEAC, permitindo ao fonoaudiólogo repensar o uso dessa avaliação, tanto na pesquisa quanto na prática clínica. Nos potenciais evocados auditivos de curta latência as respostas são relativamente estáveis, porém nos potenciais evocados auditivos de longa latência a detecção pode ser prejudicada pela instabilidade das respostas, assim como pelo ruído residual. Dessa forma, métodos que reduzem esse ruído são necessários⁽⁷⁾.

Dentre as principais aplicações clínicas, a verificação das próteses auditivas⁽⁸⁾, implantes cocleares⁽⁹⁾, monitoramento do processo maturacional em diferentes populações⁽⁹⁻¹²⁾ e a pesquisa dos limiares auditivos corticais^(5,13) são os principais objetivos dessa avaliação.

Em adultos, os PEAC são definidos pelo complexo P1-N1-P2, sendo a latência e amplitude influenciadas pelas características físicas do estímulo acústico^(1,14). A amplitude está

relacionada com a magnitude da resposta, sendo medida em microvolts (μV), enquanto que a latência é relacionada com o surgimento da resposta após a apresentação do estímulo acústico, sendo medida em milissegundos(ms)⁽¹⁴⁾. Essas respostas se referem à quantidade de neurônios responsivos ao estímulo acústico, à quantidade de neurônios recrutados, à extensão da atividade e sincronia neural. Portanto, o complexo P1-N1-P2, está relacionado com a detecção do estímulo acústico em nível central, refletindo a atividade excitatória pós-sináptica em nível do tálamo e córtex auditivo primário, além das áreas de associação⁽¹⁴⁾.

Em crianças, as respostas corticais são classificadas por um pico predominante⁽¹⁵⁾, seguindo por uma deflexão⁽¹⁾. O pico predominante ocorre aproximadamente entre 90-300ms em crianças pequenas⁽¹⁵⁾. Outros estudos, envolvendo populações diferentes, como crianças com perda auditiva, e diferentes tipos de estímulo, tais como estímulos de fala, descrevem esse pico positivo como o mais visível no traçado, ocorrendo entre 200-300ms⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Esse componente pode ser evidenciado já nos primeiros anos de vida, devido ao fato de estar relacionado principalmente com a detecção do estímulo no córtex auditivo^(10,19,20). Pelo fato desse potencial ser considerado exógeno, o tipo de estímulo acústico tem influência na morfologia e nos resultados obtidos⁽¹⁾. O pico positivo tem sido comumente chamado de P2 e o pico negativo de N2. Contudo, os resultados dos estudos científicos devem ser interpretados cuidadosamente, já que a nomenclatura dos PEAC é variável entre os laboratórios de pesquisa pelo fato do traçado dos PEAC em crianças ser diferente do visualizado em adultos⁽⁴⁾.

Os PEAC podem ser eliciados por vários estímulos acústicos, sendo que estímulos *tone burst* em diferentes frequências podem refletir a organização e desenvolvimento dos geradores corticais⁽¹⁾, sendo importantes na investigação maturacional do sistema auditivo.

O estado comportamental das crianças durante as avaliações eletrofisiológicas é um fator importante na detecção das respostas. Para os potenciais evocados auditivos de curta latência é necessário que o indivíduo esteja em estado de sono⁽²¹⁾, enquanto que para os

potenciais evocados auditivos de média e longa latência há influência do estado comportamental, já que as avaliações dependem de habilidades como atenção e discriminação auditiva^(2,20).

Pelo fato de serem potenciais exógenos, os PEAC são relacionados com a detecção do estímulo auditivo no córtex auditivo primário. A influência do estado comportamental de crianças muito pequenas nos PEAC tem sido debatido na literatura⁽⁴⁾, porém há escassez de estudos em neonatos envolvendo esse assunto.

Neonatos passam a maior parte do tempo em estado de sono, recebendo informações auditivas mesmo nesse estado comportamental⁽³⁾. O período considerado de sono ativo e o chamado *quiet sleep* estão presente após as 35 semanas pós-concepcional e podem ser visualizado por meio da observação comportamental⁽²²⁾. A ativação cortical é diferente nesses dois estágios comportamentais. Durante o sono ativo a atividade cerebral é semelhante ao estado de alerta⁽²³⁾. Em contraste, durante o *quiet sleep* é observado declínio da atividade cortical⁽²⁴⁾. O sono ativo, também chamado de sono *REM (Rapid Eye Movement)* é o estágio de sono prevalente em neonatos⁽²⁵⁾.

Pesquisadores referem que os traçados eletroencefalográficos em neonatos durante o sono ativo são semelhantes daqueles em estado de alerta⁽²⁶⁾. Outros estudos também descrevem que o sono ativo/leve não afetaria as respostas relacionadas à detecção do estímulo no córtex auditivo⁽²⁷⁾. Contudo, pesquisadores⁽²⁰⁾ descrevem que o estado comportamental poderia influenciar na amplitude das respostas. Além disso, acrescentam⁽²⁰⁾ que os estímulos de fala evocam amplitudes maiores das respostas corticais em neonatos, devido à significância do estímulo acústico.

O conhecimento sobre a influência do estado comportamental dos neonatos nos PEAC é extremamente útil, pois permite ao clínico obter informações sobre a função cerebral desde o período neonatal.

A hipótese desse estudo é de que o estado comportamental não exerce influência nas respostas corticais obtidas em neonatos, já que as respostas são eliciadas a partir da detecção do estímulo acústico no córtex auditivo primário. A possibilidade de obter essas respostas durante o sono leve em neonatos, poderia facilitar a aplicabilidade dos PEAC nessa faixa etária, justificando esse estudo, já que há dificuldade de obtenção dos resultados quando os neonatos se encontram em estado de alerta, devido ao grande número de artefatos em equipamentos usuais.

Considerando o exposto, o objetivo desse estudo foi de comparar a latência, amplitude e o nível mínimo de resposta do potencial evocado auditivo cortical P1i entre neonatos em estado de alerta e durante o sono leve, a fim de verificar a influência desses dois estados comportamentais nas respostas obtidas.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, transversal, analítico e contemporâneo, de neonatos atendidos na Clínica de Fonoaudiologia de um hospital de ensino da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Esse estudo foi realizado em parceria entre a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, sendo aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as instituições, sob o número 44965015.8.1001.5334 e 40667415.0.0000.5479.

A amostra foi constituída de forma não probabilística e por conveniência. Participaram do estudo somente os neonatos cujos pais ou responsáveis, após receberem informações sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa, concordaram com os procedimentos a serem

realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), respeitando a resolução 466/12 que versa sobre pesquisa em seres humanos.

Foram selecionados para o estudo 25 nascidos a termo, com até 28 dias de vida, de ambos os gêneros, com emissões otoacústicas evocadas transientes presentes bilateralmente e sem indicadores de risco para perda auditiva, segundo o *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH, 2007)⁽²⁸⁾. Os recém-nascidos com perda auditiva, alterações neurológicas e/ou sindrômicos foram excluídos da pesquisa. Foram considerados termos os recém-nascidos com idade gestacional igual ou maior do que 37 semanas⁽²⁹⁾.

As avaliações foram realizadas em sala elétrica e acusticamente tratada e os neonatos permaneceram no colo dos responsáveis, os quais foram acomodados em uma poltrona confortável. Antes da realização dos exames, os neonatos foram submetidos à inspeção visual do meato acústico externo bilateralmente, garantindo ausência de obstrução.

As emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) foram pesquisadas em ambas as orelhas com estímulo *click* não-linear, janela de 20 ms, nas frequências de 1000, 1500, 2000, 3000 e 4000 Hz, com intensidade de aproximadamente 80 dBNPS. As EOAT foram consideradas presentes quando a relação sinal/ruído foi maior ou igual a 3 dB para a frequência de 1000Hz e 6 dB para as demais frequências, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas. O registro das EOAT foi realizado em local silencioso com o equipamento *Accuscreen*, da marca *Otometrics*.

Para pesquisa dos PEAC os 25 recém-nascidos foram divididos em dois grupos: 10 recém-nascidos permaneceram em estado de alerta (Grupo 1 – G1), sendo cinco do gênero masculino e cinco do gênero feminino, e 15 recém-nascidos permaneceram em sono leve (Grupo 2 – G2), sendo seis do gênero masculino e nove do gênero feminino.

O controle do estado comportamental foi realizado a partir da observação do comportamento dos neonatos por dois juízes, fonoaudiólogos, os quais monitoraram os

neonatos durante toda a avaliação. A identificação do estado comportamental dos neonatos foi realizada com base nos critérios descritos na Escala Neonatal de Avaliação Comportamental (Escala de Brazelton)⁽³⁰⁾. Tal escala possui seis estados comportamentais: Estado 1: sono profundo; Estado 2: sono leve, olhos fechados, algum movimento corporal; Estado 3: sonolento, abrindo e fechando os olhos; Estado 4: alerta, olhos abertos, movimentos corporais mínimos; Estado 5: totalmente alerta, movimentos corporais vigorosos; Estado 6: choro. Os neonatos do G1 permaneceram no estado 4, enquanto que os neonatos do G2 permaneceram entre o estado 2 e 3.

Para pesquisa do PEAC, foi utilizado o equipamento *Hearlab System*, de um canal, no módulo *Cortical Tone Evaluation* (CTE). Esse equipamento possui filtros específicos para controle dos artefatos, caso haja movimentação por parte da criança, garantindo a confiabilidade das respostas corticais. O nível de ruído residual foi controlado durante toda avaliação. Valores de ruído residual menor ou igual a 3,2 μV indicam boa qualidade do sinal. Valores entre 3,2 e 3,6 μV valores intermediários e valores superiores a 3,6 μV indicam má qualidade da gravação do sinal. Neste estudo, o valor máximo permitido para o ruído foi de 3,6 μV e por essa razão, os participantes com movimentação ou agitação extrema foram excluídos. Nesse estudo dois participantes foram excluídos por este motivo. O nível de ruído ambiental não excedeu 35dBA.

O estímulo *tone burst* de 40 ms foi apresentado por meio de fones de inserção, e as respostas verificadas nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz na intensidade de 80dBnNA, a fim de verificar a latência e amplitude das respostas. Logo após, foi pesquisado o nível mínimo em que a resposta cortical P1i era detectada automaticamente pelo equipamento. O lado analisado foi escolhido de forma aleatória. Cada participante foi avaliado em apenas um lado devido ao fato do equipamento ser de um canal e não permitir avaliação simultânea das orelhas. Além disso, devido à imaturidade cerebral no período neonatal, a dominância hemisférica não

foi verificada nesse estudo. A intensidade foi escolhida devido à melhor morfologia das respostas em forte intensidade^(19,31).

O eletrodo de referência foi fixado na mastoide direita (M2) ou esquerda (M1), o eletrodo ativo no vértex (Cz) e o terra na fronte (Fpz). Antes da fixação dos eletrodos a pele dos neonatos foi preparada com auxílio de gaze e pasta abrasiva (*Nuprep*®). A impedância foi mantida igual ou menor que 5 *Kohms* durante toda a avaliação.

Os parâmetros para pesquisa do potencial cortical P1i foram: estímulo *tone burst*, com polaridade alternada, intervalo interestímulo de 1,125ms, duração de 40ms, velocidade de 0,5 estimulação/segundo, *rise-fall* de 10ms, platô de 30ms, filtro passa-alto de 0,16Hz, passa-baixo de 0,30Hz e envelope *cosine*.

A presença ou ausência do potencial cortical P1i foi detectada de maneira automática pelo equipamento, o qual aplicou o teste *Hotelling's T2* para análise da relação sinal/ruído das respostas obtidas em cada frequência e em cada intensidade pesquisada.

Nesse caso, cada amostragem foi dividida em nove porções dentro do período de análise de 50ms cada em uma janela de até 500ms. A média de cada ponto foi testada por meio da análise multivariada de variância. O teste estatístico aplicado testou a hipótese da onda formada ser diferente de ruído aleatório. As respostas foram consideradas presentes quando o p-valor foi $\leq 5\%$, ou seja, quando a resposta era maior que o ruído. As respostas foram consideradas presentes com pelo menos 50 estímulos para cada frequência testada. As respostas auditivas corticais requerem um número menor de estímulos para serem evocadas devido à habituação do sistema nervoso central⁽⁷⁾. Quando a resposta foi considerada presente pelo equipamento com pelo menos 50 estímulos, a avaliação foi interrompida pelo avaliador.

Os traçados não foram replicados devido ao fato do equipamento possuir análise automática e não permitir a visualização de dois traçados simultaneamente. Esse protocolo está

de acordo com as recomendações⁽²⁾ para esse tipo de procedimento com equipamentos de análise automática.

A identificação e marcação da latência e amplitude do potencial foi realizada manualmente, devido ao fato do equipamento não realizar a marcação. A fim de garantir a confiabilidade dos resultados, três juízes com experiência em eletrofisiologia realizaram a marcação. Os examinadores foram orientados a marcar o P1i como sendo o primeiro pico positivo mais visível e observado dentro da janela de 500ms. A amplitude foi considerada a partir da linha de base (ponto zero) para o ponto de maior amplitude da onda. A efetividade desse equipamento de análise automática *versus* examinadores experientes em PEAC já foi analisada em outro estudo, evidenciando a confiabilidade da detecção automática realizada pelo equipamento⁽⁷⁾.

Os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 20.0 *software* para *Windows*. O teste *two-way ANOVA* com fator de correção para grupos e frequências foi realizado para as variáveis latência (milisegundos) e amplitude (microvolt).

Resultados

Os resultados descritivos das variáveis dos neonatos que participaram do estudo encontram-se descritos na tabela 1.

Para a variável latência, não houve diferença estatisticamente significativa para grupo ($p=0,44$), para frequência ($p=0,69$) e para interação entre grupo e frequência ($p=0,71$).

Em relação à amplitude não houve diferença estatisticamente significativa para grupo ($p=0,60$), para frequência ($p=0,41$) e para interação entre grupo e frequência ($p=0,50$).

Para o nível mínimo de resposta cortical também não houve diferença estatisticamente significativa para grupo ($p=0,82$), para frequência ($p=0,41$) e para interação entre grupo e frequência ($p=0,60$).

Discussão

Nesse estudo, foi possível detectar o potencial cortical P1i nos neonatos, tanto em sono leve quanto em estado de alerta. Esses resultados estão de acordo com outros estudos^(22,27,32,33), nos quais o P1 também foi detectado em diferentes estados comportamentais. Embora a atividade cortical seja diferente nos estágios de sono, a detecção do estímulo acústico no córtex auditivo primário seria similar entre o sono leve e estado de alerta, fato que permite que o potencial P1 seja detectado nesses estados comportamentais nessa faixa etária estudada.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis latência e amplitude. A média da latência do componente P1i em ambos os grupos esteve de acordo com os valores propostos na literatura científica para a população pediátrica^(12,17-19). Alguns autores⁽²⁰⁾ afirmam que a latência pode ser influenciada entre os diferentes estados comportamentais, apesar da morfologia ser similar. Esse fato não foi observado nesse estudo, porém sugere-se pesquisas futuras com uma amostra maior.

Em relação à amplitude, pesquisadores relatam que o estado comportamental e o tipo de estímulo acústico podem influenciar diretamente nessa variável, além dos estímulos de fala evocarem maiores amplitudes em neonatos devido à significância do estímulo⁽²⁰⁾. Na presente pesquisa, estímulos *tone burst* foram utilizados devido à disponibilidade do equipamento, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Não foram encontrados estudos similares para que os valores de amplitude encontrados nessa pesquisa

pudessem ser comparados, sendo que esses resultados podem ser utilizados como valores de referência para o protocolo utilizado.

O uso do equipamento *Hearlab System* nesse estudo, o qual permite análise automática das respostas, permitiu aos examinadores maior confiabilidade das respostas, concordando com outras pesquisas que também utilizaram esse equipamento, porém em diferentes populações^(18,31,34). O estado comportamental dos neonatos não influenciou nas respostas obtidas nas diferentes frequências analisadas, mesmo no nível mínimo de resposta cortical.

Estudos com objetivo de verificar o nível mínimo de resposta cortical na população infantil são escassos⁽²⁰⁾. Nesse estudo, a utilização de um equipamento de análise automática permitiu a identificação das respostas, as quais não sofreram influência do estado comportamental no período neonatal. Alguns pesquisadores referem que as respostas corticais poderiam ter melhor correlação com os limiares comportamentais, pelo fato de serem geradas no córtex auditivo. Contudo, estudos adicionais são necessários para melhor entendimento dessa afirmação na população infantil. Não foram encontrados estudos semelhantes para comparação dos resultados da presente pesquisa em relação ao estado comportamental dos neonatos e ao nível mínimo de resposta cortical.

O sono *REM* seria o ideal para avaliar os potenciais exógenos no período neonatal. Uma dessas razões se deve ao fato do nível de acetilcolina, um importante neurotransmissor/hormônio para manutenção do estado de alerta, ser similar durante o sono *REM* e vigília⁽³⁵⁾. Além disso, a hiperpolarização celular seria maior durante os primeiros estágios do sono, acarretando maiores respostas no potencial cortical.

Apesar dos resultados terem sido satisfatórios durante o primeiro mês de vida, o tempo de sono *REM* decresce com o aumento da idade⁽²⁵⁾, o que pode comprometer os resultados do potencial evocado auditivo cortical em crianças maiores. Vários estudos foram realizados com

crianças a partir de três meses de idade; entretanto, os PEAC foram obtidos com as crianças em estado de alerta^(13,19-21).

De forma geral, os resultados do presente estudo corroboram com outras pesquisas^(22,27,32,36), nas quais os PEAC foram obtidos durante o sono, embora em populações diferentes. Esses resultados também corroboram com um estudo recente⁽³⁷⁾, no qual os pesquisadores avaliaram neonatos durante o sono leve, reportando que é possível obter respostas auditivas corticais nesse estado comportamental. Outros pesquisadores⁽²²⁾, em estudo com modelo animal, descreveram que a habilidade de detecção auditiva é preservada nos diferentes estágios de sono, sugerindo, portanto, que a atividade sensorial do córtex auditivo primário é evocada por estímulos acústicos externos, tendo pouca relação com os diferentes estágios de sono. Essa afirmação pode ser, aparentemente, contemplada em humanos, já que essas respostas são relacionadas com a percepção sensorial dos sons⁽³⁷⁾. Tal fato justifica os resultados do presente estudo e corrobora com a hipótese inicial dessa pesquisa de que os potenciais corticais podem ser evidenciados durante o sono leve em neonatos.

A possibilidade de detecção das respostas corticais nesse estágio de sono permite que o acesso às funções centrais seja precisa já no período neonatal. O uso de um equipamento de análise automática nesse estudo permitiu confiabilidade na obtenção das respostas, as quais não foram influenciadas por artefatos, já que poderia ter se tornado um viés na comparação dos resultados. Esse fato permite que os PEAC sejam utilizados para acessar a maturação auditiva central^(12,37) e como um método adicional no diagnóstico audiológico já no período neonatal.

Nesse estudo, apenas o potencial cortical P1i foi analisado, já que é o predominante no traçado da população neonatal, porém a análise do componente N2 também é importante para entender os aspectos maturacionais das estruturas auditivas centrais, já que os componentes P1 e N2 são os dois componentes mais descritos na população pediátrica⁽³⁸⁾. Os componentes N1 e P2 são visualizados ao longo do processo maturacional⁽³⁸⁾.

Dessa forma, outros estudos com um tamanho amostral maior e análise de outros PEAC, como o N2, podem ser úteis para melhor compreender a influência dos estados comportamentais na obtenção das respostas no período neonatal. Talvez, neste estudo, não tenha sido identificada diferença entre os grupos devido à análise apenas do componente P1i. Esses potenciais ajudam o clínico a compreender os aspectos maturacionais do sistema auditivo e podem ser úteis na identificação precoce de possíveis alterações auditivas ao longo do desenvolvimento.

Conclusão

O estado comportamental dos neonatos avaliados nesse estudo não influenciou na obtenção do componente P1i, tanto em termos de latência quanto amplitude em 80dBnNA e no nível mínimo das respostas. Esse resultado contribui com a literatura científica de que o componente P1i pode ser visualizado mesmo durante o sono leve dos neonatos, facilitando sua aplicação nesse período.

Referências

1. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Maturation of CAEP in infants and children: A review. *Hear Res.* 2006;212(1-2):212-23.
2. British Society of audiology. Recommended procedure – cortical auditory evoked potential (CAEP) testing. 2016.
3. Cheour M, Martynova O, Näätänen R, Erkkola R, Sillanpää M, Kero P, et al. Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature.* 2002;415(6872):599-600.
4. Kushnerenko EV. Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy (Doctoral dissertation). Finland: University of Helsinki; 2003.
5. Dun BV, Dillon H, Seeto M. Estimating Hearing Thresholds in Hearing-Impaired Adults through Objective Detection of Cortical Auditory Evoked Potentials. *J Am Acad Audiol.* 2015;26(4):370-83.
6. Lightfoot G. Summary of the N1-P2 Cortical Auditory Evoked Potentials to Estimate the Auditory Threshold in Adults. *Sem Hear.* 2016;37(1):1-8.
7. Carter L, Golding M, Dillon H, Seymour J. The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques. *J Am Acad Audiol.* 2010;21(5):347-56.
8. Durante AS, Pucci B, Gudayol N, Freitas NR, Carvalho S, Almeida K, et al. Potencial Evocado Auditivo Cortical: avaliação da detecção da fala em adultos usuários de prótese auditiva. *CoDAS.* 2014;26(5):367-73.
9. Alvarenga KF, Vicente LC, Lopes RCF, Ventura LMP, Bevilacqua MC, Moret ALM. Desenvolvimento do potencial evocado auditivo cortical P1 em crianças com perda auditiva sensorioneural após o implante coclear: estudo longitudinal. *CoDAS.* 2013;25(6):521-26.

10. Sharma A, Cardon G, Henion K, Roland P. Cortical maturation and behavioral outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Audiol.* 2011;50(2):98–106.
11. Cardon G, Campbell J, Sharma A. Plasticity in the Developing Auditory Cortex: Evidence from Children with Sensorineural Hearing Loss and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *J Am Acad Audiol.* 2012;23(6):396-411.
12. Didoné DD, Garcia MV, Silveira AF. Long latency auditory evoked potentials in term and premature infants. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(1):16-20.
13. Chang H-W, Dillon H, Carter L, Dun BV, Young S-T. The relationship between cortical auditory evoked potentials (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss. *Int J Audiol.* 2012;51(9):663-70.
14. Almeqbel A. Speech evoked cortical auditory responses in children with normal hearing. *S Afr J Commun Disord.* 2013;60(1):38-43.
15. Sharma A, Dorman F. Central auditory development in children with cochlear implants: Clinical implications. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;64:66-88.
16. Cardon G, Sharma A. Central Auditory Maturation and Behavioral Outcome in Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder who Use Cochlear Implants *Int J Audiol.* 2013;52(9):577-86.
17. Sharma A, Martin K, Roland P, Bauer P, Sweeney MH, Gilley P, et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol.* 2005;16(8):564-73.
18. Dun BV, Carter L, Dillon H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. *Audiol Res.* 2012;2(1)e13: 65-76.
19. Purdy SC, Sharma M, Munro KJ, Morgan CLA. Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing. *Clinical Neurophysiol.* 2013;124(3):474-80.

20. Cone B, Whitaker R. Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2013;77(7):1162-73.
21. Cone B. Infant cortical electrophysiology and perception of vowel contrast. *International J Psychol.* 2015;95(2):65-76.
22. Nir Y, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Banks MI, Tononi G. Auditory Responses and Stimulus-Specific Adaptation in Rat Auditory Cortex are Preserved Across NREM and REM Sleep. *Cereb Cortex.* 2015;25(5):1362-78.
23. Shepherd A, Saunders K, McCulloch D. Effect of sleep state on the flash visual evoked potentials. A case study. *Doc Ophthalmol.* 1999;98(3):247-56.
24. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993;262(5134):679-85.
25. Eisermann M, Kaminska A, Moutard ML, Soufflet C, Plouin P. Normal EEG in Childhood: From neonates to adolescents. *Clin Neurophysiol.* 2013;43(1): 35-65.
26. De Weerd AW. *Atlas of EEG in the first months of life.* Elsevier: Amsterdam; 1995.
27. Suppiej A, Mento G, Zanardo V, Franzoi M, Battistella PA, Ermani M, et al. Auditory processing during sleep in preterm infants: An event related potential study. *Early Hum Dev.* 2010;86(12):807-12.
28. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007;120(4):898-921.
29. World Health Organization 2012. *Born too soon: the global action report on preterm birth.*
30. Brazelton TB. *Neonatal behavioral assessment scale.* London: Heinemann Medical; 1973. (Clinics in developmental medicine series, 50).
31. Oliveira LS; Didoné DD, Durante AS. Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 (in press). doi: 10.1016/j.bjorl.2018.01.001.

32. Rector DM, Schei JL, Rojas MJ. Mechanisms underlying state dependent surface-evoked response patterns. *Neuroscience*. 2009;159(1):115-26.
33. Issa EB, Wang X. Altered neural responses to sounds in primate primary auditory cortex during slow-sleep. *J Neurosci*. 2011;31(8):2965-73.
34. King A, Carter L, Dun BV, Zhang V, Pearce W, Ching T. Australian Hearing Aided Cortical Evoked Potentials Protocols. 2014.
35. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(11):578-86.
36. Qi R, Li M, Ma Y, Chen N. State-Dependent Changes in Auditory Sensory Gating in Different Cortical Areas in Rats. *Plos One*. 2015;10(4):1-12.
37. Suppiej A, Cainelli E, Cappellari A, Ermani M, Sartori S, Bisiacchi PS. Neonatal Cortical Auditory Evoked Potentials Are Affected by Clinical Conditions Occurring in Early Prematurity. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(5):419-23.
38. Silva LAF, Magliaro FCL, de Carvalho ACM, Matas CG. Maturação dos potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças ouvintes: revisão sistemática. *CoDAS*. 2017;29(3):e20160107.

Tabela 1- Idade gestacional e idade no momento da avaliação por grupo

	Idade gestacional (semanas) [mín-máx]	Idade no dia da avaliação (dias) [mín-máx]
G1(n=10)	39,5 [38 – 41]	10,9 [7 – 16]
G2(n=15)	39,8 [38 – 41]	9,8 [6 – 22]

Legenda: mín=mínimo; máx=máximo; G1=grupo 1; G2=grupo 2

Tabela 2- Média dos valores de latência do P1i na intensidade de 80 dBnNA por frequência e por grupo

Frequência	Média lat [mín-máx]		Média lat [mín-máx]	
	(ms)	DP	(ms)	DP
	G1 (n=10)		G2 (n=15)	
500Hz	230 [140-359]	61,02	251,53 [164-343]	43,39
1000Hz	220,60 [125-283]	52,56	246,67 [187-399]	57,03
2000Hz	247,2 [180-353]	57,82	249,93 [182-368]	48,68
4000Hz	244,3 [112-379]	82,29	246,20 [168-370]	50,67

Two-way Anova: grupo $p=0,44$; frequência $p= 0,69$

Legenda: lat=latência; mín=mínimo; máx=máximo; ms= milissegundos; DP= desvio padrão

Tabela 3- Valores médios da amplitude do P1i na intensidade de 80 dBnNA por frequência e por grupo

Frequência	Média amp		Média amp	
	G1[mín-máx] (n=10)	DP	G2[mín-máx] (n=15)	DP
500Hz	6,89 [1,11-12,71]	3,75	7,25 [1,39-18,78]	4,52
1000Hz	7,38 [2,45-12,57]	2,67	9,12 [3,84-21,83]	5,36
2000Hz	8,00 [4,07-12,81]	3,11	7,33 [2,6-14,49]	3,42
4000Hz	6,49 [2,5-10,65]	2,78	7,57 [2,77-15,95]	3,04

Two-way Anova: grupo $p=0,60$; frequência $p= 0,41$

Legenda: amp= amplitude; mín=mínimo; máx=máximo; uV= *microvolts*; DP= desvio padrão

Tabela 4 - Valores médios dos níveis mínimos da resposta cortical do P1i por frequência e por grupo

Frequência	Média G1		Média	
	[mín-max]	DP	G2 [mín-max]	DP
	(dBnNA)		(dBnNA)	
	(n=15)		(n=10)	
500Hz	20,5	11,41	21,33	8,96
	[0-35]		[5-35]	
1000Hz	21	9,94	25,67	7,76
	[0-30]		[5-30]	
2000Hz	26,50	10,01	26	9,67
	[5-35]		[0-35]	
4000Hz	27,50	3,16	27,67	5,94
	[20-35]		[15-35]	

Two-way Anova: grupo $p=0,82$; frequência $p= 0,41$

Legenda: mín=mínimo; máx=máximo; DP= desvio padrão

7.2 ARTIGO 1 – VERSÃO INGLÊS

EFFECT OF THE AROUSAL STATE ON AUTOMATIC DETECTION OF CORTICAL AUDITORY EVOKED RESPONSES IN NEONATES

AROUSAL STATE AND CORTICAL POTENTIAL

Abstract

Purpose: The aim of the present study was to compare latency, amplitude and thresholds of the cortical auditory evoked response P1i among newborns in an alert state and during light sleep.

Methods: Twenty-five neonates with normal transient evoked otoacoustic emissions were tested with cortical auditory evoked potentials (CAEP): 10 were in an alert state and 15 in light sleep during testing. For the investigation of cortical potentials, a single-channel HearLab equipment, Cortical Tone Evaluation module (CTE), was used. P1i was automatically detected by the equipment. Latency and amplitude were marked by three judges. The responses of the newborn in an alert state were compared with those in light sleep. **Results:** There was no statistically significant difference between the two groups of neonates for responses of P1i for latency and amplitude in 80dBHL and for thresholds for the four tested frequencies.

Conclusion: There was no influence of the neonates' behavioral state on the evaluation of the P1 auditory cortical potential.

Keywords: Evoked Potentials, Auditory; Sleep; Hearing; Infant, Newborn; Electrophysiology

Introduction

The Cortical Auditory Evoked Potentials (CAEP) were discovered in the 1930s and thoroughly researched in the 1960s and 1970s^(1,2). However, with the discovery of short-latency potentials, and due to difficulties in achieving the CAEP, such evaluation has not been frequently used in the clinical practice, especially in children under 12 months^(1,2). The difficulties of this assessment in very young children are mainly due to the maturational issues, which influence the interpretation of the results⁽¹⁾. In addition, although it is found that newborns learn during sleep⁽³⁾ the assessment auditory cortical evoked potentials during different behavioral stages on neonatal period is controversial in the literature⁽⁴⁾.

With the advancement of technology, some devices allow an automatic CAEP analysis, thus making it easier to use and an important tool in assessing the arrival of the acoustic stimulus in the auditory cortex^(5,6). The HearLab System equipment, developed by the National Acoustic Laboratories (NAL) in Australia, has brought greater reliability of cortical responses, allowing the audiologist to rethink the use of CAEP both in research and in the clinical practice. In early latency responses, the evoked potentials are relatively stable, but in late latency evoked potentials, detection can be impaired by the instability of the true evoked potential, as well as residual noise. So, methods that reduce residual noise are needed⁽⁷⁾.

Among the main clinical applications, the verification of hearing aids⁽⁸⁾, cochlear implants⁽⁹⁾, monitoring the maturational process in different populations⁽⁹⁻¹²⁾ and the investigation of the cortical threshold^(5,13) are the main objectives of this assessment.

In adults, the CAEP is defined as the complex P1-N1-P2, being that the latency and amplitude are influenced by the characteristics of the stimuli^(1,14). The amplitude refers to the magnitude of the response, being measured in microvolts (μV), whereas latency is referred as the response time after the acoustic stimulus, and is measured in milliseconds (msec)⁽¹⁴⁾.

These responses refer to the amount of neurons responsive to a sound stimuli, the number of neurons recruited, the extend of neural activation and neural synchrony. Thus, the P1-N1-P2 complex reflects the detection of the acoustic stimulus at central level, reflecting the excitatory postsynaptic potentials at the level of the thalamus and higher auditory cortex, being the primary auditory cortex and association areas⁽¹⁴⁾.

In children, the response is classified by a peak of greater prominence⁽¹⁵⁾, followed by a broad negative trough⁽¹⁾. The obligatory cortical auditory evoked potential is mainly comprised of the positive peak, that occurring between approximately 90-300ms in infancy and early childhood⁽¹⁵⁾. Other studies, involving different populations, like children with hearing loss, and with different types of stimuli, like speech stimuli, describes that this positive peak, which is the most visible component, occurs at about 200-300ms⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. This component can be evidenced as early as in the first years of life in children due to the fact that it is related mainly to the detection of the stimulus in the auditory cortex^(10,19,20). Due to the fact that these potentials are exogenous, the type of stimulus influences the morphology and results obtained⁽¹⁾. The positive peak has most commonly been labeled as P2 and the later negative deflection as N2. However, results between studies should be carefully interpreted, since the nomenclatures vary between laboratories and the children's cortical potentials are different from those seen in adults⁽⁴⁾.

The CAEP can be elicited with a variety of stimuli, but the use of tone burst of different frequencies may reflect the organization of cortical generators and their development⁽¹⁾, being important in the maturational auditory investigation.

The behavioral state of children during the electrophysiological assessments is an important factor for detection of auditory responses. For short-latency auditory evoked potentials it is necessary for the individual to be in a state of sleep⁽²¹⁾, while there is influence

of the behavioral state for cortical and middle auditory evoked potentials, since assessments depend on skills such as attention and auditory discrimination^(2,20).

Because it is an exogenous potential, the cortical auditory response is related to the detection of the acoustic stimulus in the primary auditory cortex⁽²²⁾. The behavioral status of very young children during evaluation of cortical auditory evoked potentials has been debated in the literature⁽⁴⁾ but there is a shortage of studies involving this topic in neonates.

Newborns spend amount of time sleeping and the auditory information may enter the brain even in this state⁽³⁾. The period of active and quiet sleep is present after 35 weeks post-conception, and can be detected by behavioral observation⁽²³⁾. The brain activation is markedly different in the two sleep states: during active sleep the neonatal brain is similar to wakefulness⁽²⁴⁾. By contrast, during quiet sleep, a decreased cortical activation is observed⁽²⁴⁾. The active, only called light or REM (Rapid Eye Movement) sleep is the prevailing sleep stage in the newborn⁽²⁵⁾.

The electroencephalographic patterns in neonates in active sleep cannot be differentiated from those of awake state⁽²⁶⁾. Other study also describes that light/active sleep would not affect the response related to the detection of the stimulus in the auditory cortex⁽²⁷⁾. In contrast, researchers⁽²⁰⁾ report that the behavioral state can have an influence on amplitude. Besides that, they⁽²⁰⁾ add that the speech stimuli evoke larger responses amplitudes in neonates due to the significance of the stimulus.

The knowledge about the influence of the behavioral state of the neonate on the cortical auditory potential is extremely useful, as it allows one to obtain information about the brain function since the neonatal period.

The hypothesis guiding this study is that the behavioral state exerts no influence on the cortical responses in neonates, since the cortical auditory evoked potential is elicited upon detection of the acoustic stimulus in the primary auditory cortex. The possibility of obtaining

cortical responses during light sleep in neonates, which could facilitate the applicability of CAEP in this age group, justifies this study, since responses are very difficult to be obtained due to the large number of artifacts that arise from employing usual equipment when assessing neonates who remain in the waking state.

Considering the above, this study aimed to compare the P1i auditory cortical potential responses among newborns in an alert state and during light sleep in order to assess the influence these two behavioral stages exert over responses.

Methods

This is an observational, cross-sectional, analytical and contemporary study on neonates treated at the Audiology and Speech Therapy Clinic at the Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo teaching hospital.

This study was conducted through a partnership between Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, and approved by the Research Ethics Committees at both institutions under register number 44965015.8.1001.5334 and 40667415.0.0000.5479.

The sample was consisted in a non-probabilistic fashion, as per convenience. Only neonates whose parents or guardians, after receiving information on the objectives and methodology of the study, agreed to the procedures to be performed and who signed the Voluntary and Informed Consent Form (VICF), complying with the resolution 466/12 on research involving human subjects, participated in the study.

The study enrolled 25 full-term neonates with up to 28 days of life, of both sexes, with bilaterally present transient evoked otoacoustic emissions and without risk indicators for hearing loss, in accordance with the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH, 2007)⁽²⁸⁾.

Neonates with hearing loss, neurological disorders and/or syndromes were excluded from the study. Newborns with a gestational age equal to or greater than 37 weeks were considered to be full-term neonates⁽²⁹⁾.

The evaluations were undertaken at an electrically and acoustically treated room, and the neonates were held on the lap of their parents/guardians, who were seated in a comfortable armchair. Prior to the conduction of the tests, the neonates underwent visual inspection of the external acoustic meatus bilaterally, and the ear canals were not obstructed.

Transient-evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) were measured in both ears with a nonlinear click stimulus, 20-ms window, at 1000, 1500, 2000, 3000 and 4000 Hz, with an intensity of approximately 80 dB SPL. TEOAEs were considered present when the signal/noise ratio was greater than or equal to 3 dB for the frequency of 1000 Hz and 6 dB for all other frequencies, in at least three of the five frequencies measured. The recording of TEOAEs was made in quiet place with an Otometrics AccuScreen device.

For the investigation of CAEP, 25 newborns were divided into two groups: 10 newborns remained in an alert state (Group 1 – G1), five males and five females, and 15 newborns remained in light sleep (Group 2 – G2), six males and nine females.

The behavioral state of neonates was controlled by two judges, who monitored the newborns throughout the evaluation. The identification of the behavioral state of neonates was based on the criteria described in the Neonatal Behavioral Assessment Scale (Brazelton Scale)⁽³⁰⁾. This scale has six behavioral states: State 1: deep sleep; State 2: light sleep, closed eyes, some body movement; State 3: sleepy, eyes opening and closing; State 4: awake, open eyes, minimum body movements; State 5: fully awake, vigorous body movements; State 6: crying. The G1 neonates remained between states 4, whereas the G2 neonates remained between states 2 and 3.

For the investigation of cortical potentials, a single-channel Hearlab equipment, Cortical Tone Evaluation module (CTE), was used. This equipment has specific filters for controlling artifacts as the child moves her or his body, thereby ensuring the reliability of cortical responses. The residual noise was controlled during all assessment and the Hearlab incorporates a display which indicates the quality of the cortical response recorded in relation to the noise level of the signal. A residual noise level value less or equal to 3.2 μV indicates a good quality recording; a value between 3.2 and 3.6 μV indicates a slightly compromised recording and a value higher than 3.6 μV indicates a poor quality recording. In this study, the maximum value allowed for noise was 3.6 μV and for this reason participants with extreme agitation and excess movement were excluded. In this study two participants were excluded for this reason. The ambient noise level did not exceed 35 dB A.

The stimuli was a 40-msec tone burst presented through insert earphones, and the responses were then measured at the frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz in the intensity of 80 dBnHL in order to assess response latency and amplitude. After, the threshold was searched and automatically detected by the equipment. The side to be assessed was randomly chosen. Each participant was evaluated on only one side due to the fact that the equipment was of one channel, and did not allow the simultaneous evaluation of both ears. Besides that, due to brain immaturity in the neonatal period, the hemispheric dominance was not taken into account in the present study. The intensity was chosen in order to obtain a better morphology of the responses, since the amplitude is greater at higher intensity^(19,31).

The reference electrode was placed on the right (M2) or left (M1) mastoid whereas the active electrode was placed on the vertex (Cz) and the ground electrode, on the forehead (Fpz). Prior to attaching the electrodes to the skin of neonates, it was prepared with the aid of gauze and an abrasive paste (Nuprep[®]). The impedance was maintained at or below 5 kohms throughout the assessment.

The parameters for assessing cortical auditory evoked potentials were: stimuli tone burst, with an alternating polarity, interstimulus interval of 1.125 msec, duration of 40 msec, 0.5 stimulation/sec, rise-fall of 10 msec, plateau of 30 msec, filter high-pass: 0.16 Hz; Low-pass: 0.30 Hz and cosine envelope.

The presence or absence of cortical responses (P1i) was automatically analyzed by the equipment, which applies Hotelling's T2 statistical analyses to analyze the signal/noise ratio of the responses obtained at each one of the frequencies measured. In this case, each sample was divided into nine portions within the analysis period of 50ms each in a window of up to 500ms. The mean of each point was tested using the multivariate analysis of variance. The applied statistical test tested the waveform hypothesis to be different from random noise. Responses were considered present when the obtained p-value was less than or equal to 0.05, that is, when the response was greater than the noise. We used at least 50 accepted stimuli to evoke cortical responses. The cortical auditory evoked potentials require less stimuli when compared to a short latency evoked potential, since the habituation of responses in central auditory system⁽⁷⁾. When the response was obtained and considered statistically significant by the equipment, with at least 50 stimuli, the evaluator paused the test.

One recording was performed for each frequency due to the fact that it is an automatic analysis equipment and does not allow the visualization of two tracings simultaneously. This protocol is in agreement with the recommendations of procedures for research of the CAEP⁽²⁾, which cites this type of assessment in equipment with automatic analysis.

The identification and marking of potential latency and amplitude was performed manually because the equipment does not have the latency and amplitude marking. In order to ensure the reliability of the results, three judges with experience in hearing electrophysiology marked the results. The examiners were oriented to mark the P1i as the first highest positive and visible peak that could be observed in 500ms window. The amplitude was measured from

the baseline (zero point) to the point of greatest amplitude of the peak. The effectiveness of an automated statistic detection versus experienced examiners in detecting the presence of infant CAEP has already been studied in another research, evidencing the reliability of the automatic responses⁽⁷⁾.

The data were tabulated in Excel and analyzed with the aid of the Statistical Package for Social Sciences version 20.0 software for Windows. A two-way ANOVA with the between factor Group and with a repeated measure for factor Frequency was performed for the two dependent variables latency (msec) and amplitude (microVolt).

Results

The descriptive variables of the neonates who participated in the study are shown in Table 1.

For latency, there was no significant effect for Group ($p=0.44$); no significant effect for Frequency ($p=0.69$); and no significant effect for interaction between Group and Frequency ($p=0.71$).

For amplitude, there was no significant effect for Group ($p=0.60$); no significant effect for Frequency, ($p=0.41$); and no significant effect for interaction between Group and Frequency ($p=0.50$).

For thresholds, there was also no significant effect for Group ($p=0.82$), for Frequency ($p=0.41$) and interaction between Group and Frequency ($p=0.60$).

Discussion

In this study, it was possible to detect the P1i wave in newborns both in light sleep and wakefulness. These results are consistent with other studies^(22,27,32,33), in which the P1 component was detected during different behavioral states. Although the cortical activity is different for each stage of sleep, the detection of the acoustic stimulus in the primary auditory cortex would be similar during both sleep and wakefulness, by which fact the P1 potential could be detected in these behavioral states in the age group studied.

There was no statistically significant difference between the groups assessed for latency and amplitude. The latency averages of the P1i component of both groups were observed to be in agreement with the values proposed in the literature for the pediatric population^(12,17-19). Some authors⁽²⁰⁾ go on to indicate that latency can be influenced, even though the morphology of the waveform may be similar across different behavioral states. This was not observed in this study, but we suggest further research be conducted with a larger sample size.

With regard to the amplitude, researchers report that both the behavioral state and the type of acoustic stimulus can have a direct influence on this variable, and speech stimuli evoke larger responses amplitudes in neonates due to the significance of the stimuli⁽²⁰⁾. In this study, tone burst stimuli were used due to equipment availability, and there was observed no difference across behavioral states between the two groups. No similar studies were found that would allow for a comparison of the amplitude values in the neonatal period, which might be used as references to the protocol used.

The use of the Hearlab System equipment in this study, which provides automatic analysis, allowed the examiners greater reliability, in agreement with other studies that have also relied on such equipment, but with different populations^(18,31,34). The behavioral state of

neonates did not have an influence on the responses obtained at the different frequencies investigated, even in obtaining auditory thresholds.

Studies with the objective of verify the minimum level of cortical response in infant population are scarce⁽²⁰⁾. In this study, the use of an automatic analysis equipment allowed the identification of the responses, which were not influenced by the behavioral state in the neonatal period. Some researchers report that cortical responses may have a better correlation with behavioral thresholds because they are generated in the auditory cortex. However, additional studies are needed to better understand this assertion in the child population. No similar studies were found to compare the results of the present study in relation to the behavioral state of neonates and the minimum level of cortical response.

REM would be ideal for assessing the exogenous potentials in the neonatal period. One of the reasons derives from the fact that acetylcholine levels, an important neurotransmitter/hormone for maintaining wakefulness, are similar during REM sleep and wakefulness⁽³⁵⁾. Furthermore, cell hyperpolarization would be greater during the early stages of sleep, thus leading to higher cortical-potential responses.

Although the results were satisfactory during the first month of life, REM sleep time decreases with increasing age⁽²⁵⁾, which could compromise the results from the cortical auditory assessment in older children. Several studies have been conducted in children from three months; however, the CAEP results were obtained with the children in an alert state^(13,19-21).

In general, the results of this study corroborate those obtained by other studies^(22,27,32,36), in which cortical potentials were identified during sleep, albeit in different populations. The results are also in agreement with those of a recent study⁽³⁷⁾, in which researchers assessed newborns during light sleep and report that it is possible to obtain cortical responses in that behavioral state. Other researchers⁽²²⁾, in an animal model, describe that the hearing detection ability is preserved across the different stages of sleep, therefore suggesting that the primary

sensory cortex activity is evoked by external acoustic stimuli, with little relation to the waking state. This statement apparently can be contemplated in humans, since this response are related to sensory perception of sounds⁽³⁷⁾. These statements justifies the results of this study and supports the initial hypothesis that the assessment of cortical potentials can be carried out during light sleep in newborns.

The possibility of detecting cortical responses in this sleep stage allows the assessment of core functions to be accurate as early as in the neonatal period. The use of an automatic analysis device in this study ensured the reliability of cortical responses, which were not influenced by artifacts, which, in turn, could have become a bias when comparing the results. This fact permits CAEP to be used for assessing the central auditory maturation^(12,37) and as an additional audiological diagnostic method as early as in the neonatal period.

In this study, only the P1i potential was analyzed because it is the most evident in the neonatal tracing, but the N2 component analysis is also interesting for understanding the maturational aspects of the central auditory structures, since in pediatric population P1 and N2 are the two most described components⁽³⁸⁾. The components N1 and P2 are seen throughout the process maturational⁽³⁸⁾.

Thus, other studies with a larger sample and analysis of other cortical auditory evoked potentials, such as N2, may be useful to better understand the influence of behavioral states in the neonatal period. Perhaps, in this study, no difference between maturational states was identified due to the analysis of only the P1i component. These potentials help the clinician understand the maturational aspects of the auditory system and may be useful in the early identification of possible auditory changes throughout development.

Conclusion

The behavioral states of the neonates assessed in this study did not interfere with the achievement of the P1 potential, both in terms of latency and amplitude in 80dBHL and in obtaining auditory thresholds. This result contributes with the scientific literature that the P1i component can be visualized even in light sleep during the neonatal period, facilitating its application during this period.

References

1. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Maturation of CAEP in infants and children: A review. *Hear Res.* 2006;212(1-2):212-23.
2. British Society of audiology. Recommended procedure – cortical auditory evoked potential (CAEP) testing. 2016.
3. Cheour M, Martynova O, Näätänen R, Erkkola R, Sillanpää M, Kero P, et al. Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature.* 2002;415(6872):599-600.
4. Kushnerenko EV. Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy (Doctoral dissertation). Finland: University of Helsinki; 2003.
5. Dun BV, Dillon H, Seeto M. Estimating Hearing Thresholds in Hearing-Impaired Adults through Objective Detection of Cortical Auditory Evoked Potentials. *J Am Acad Audiol.* 2015;26(4):370-83.
6. Lightfoot G. Summary of the N1-P2 Cortical Auditory Evoked Potentials to Estimate the Auditory Threshold in Adults. *Sem Hear.* 2016;37(1):1-8.
7. Carter L, Golding M, Dillon H, Seymour J. The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques. *J Am Acad Audiol.* 2010;21(5):347-56.
8. Durante AS, Pucci B, Gudayol N, Freitas NR, Carvalho S, Almeida K, et al. Potencial Evocado Auditivo Cortical: avaliação da detecção da fala em adultos usuários de prótese auditiva. *CoDAS.* 2014;26(5):367-73.
9. Alvarenga KF, Vicente LC, Lopes RCF, Ventura LMP, Bevilacqua MC, Moret ALM. Desenvolvimento do potencial evocado auditivo cortical P1 em crianças com perda auditiva sensorioneural após o implante coclear: estudo longitudinal. *CoDAS.* 2013;25(6):521-26.

10. Sharma A, Cardon G, Henion K, Roland P. Cortical maturation and behavioral outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Audiol.* 2011;50(2):98–106.
11. Cardon G, Campbell J, Sharma A. Plasticity in the Developing Auditory Cortex: Evidence from Children with Sensorineural Hearing Loss and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *J Am Acad Audiol.* 2012;23(6):396-411.
12. Didoné DD, Garcia MV, Silveira AF. Long latency auditory evoked potentials in term and premature infants. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(1):16-20.
13. Chang H-W, Dillon H, Carter L, Dun BV, Young S-T. The relationship between cortical auditory evoked potentials (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss. *Int J Audiol.* 2012;51(9):663-70.
14. Almeqbel A. Speech evoked cortical auditory responses in children with normal hearing. *S Afr J Commun Disord.* 2013;60(1):38-43.
15. Sharma A, Dorman F. Central auditory development in children with cochlear implants: Clinical implications. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;64:66-88.
16. Cardon G, Sharma A. Central Auditory Maturation and Behavioral Outcome in Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder who Use Cochlear Implants *Int J Audiol.* 2013;52(9):577-86.
17. Sharma A, Martin K, Roland P, Bauer P, Sweeney MH, Gilley P, et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol.* 2005;16(8):564-73.
18. Dun BV, Carter L, Dillon H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. *Audiol Res.* 2012;2(1)e13: 65-76.
19. Purdy SC, Sharma M, Munro KJ, Morgan CLA. Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing. *Clinical Neurophysiol.* 2013;124(3):474-80.

20. Cone B, Whitaker R. Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2013;77(7):1162-73.
21. Cone B. Infant cortical electrophysiology and perception of vowel contrast. *International J Psychol.* 2015;95(2):65-76.
22. Nir Y, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Banks MI, Tononi G. Auditory Responses and Stimulus-Specific Adaptation in Rat Auditory Cortex are Preserved Across NREM and REM Sleep. *Cereb Cortex.* 2015;25(5):1362-78.
23. Shepherd A, Saunders K, McCulloch D. Effect of sleep state on the flash visual evoked potentials. A case study. *Doc Ophthalmol.* 1999;98(3):247-56.
24. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993;262(5134):679-85.
25. Eisermann M, Kaminska A, Moutard ML, Soufflet C, Plouin P. Normal EEG in Childhood: From neonates to adolescents. *Clin Neurophysiol.* 2013;43(1): 35-65.
26. De Weerd AW. *Atlas of EEG in the first months of life.* Elsevier: Amsterdam; 1995.
27. Suppiej A, Mento G, Zanardo V, Franzoi M, Battistella PA, Ermani M, et al. Auditory processing during sleep in preterm infants: An event related potential study. *Early Hum Dev.* 2010;86(12):807-12.
28. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007;120(4):898-921.
29. World Health Organization 2012. *Born too soon: the global action report on preterm birth.*
30. Brazelton TB. *Neonatal behavioral assessment scale.* London: Heinemann Medical; 1973. (Clinics in developmental medicine series, 50).
31. Oliveira LS; Didoné DD, Durante AS. Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 (in press). doi: 10.1016/j.bjorl.2018.01.001.

32. Rector DM, Schei JL, Rojas MJ. Mechanisms underlying state dependent surface-evoked response patterns. *Neuroscience*. 2009;159(1):115-26.
33. Issa EB, Wang X. Altered neural responses to sounds in primate primary auditory cortex during slow-sleep. *J Neurosci*. 2011;31(8):2965-73.
34. King A, Carter L, Dun BV, Zhang V, Pearce W, Ching T. Australian Hearing Aided Cortical Evoked Potentials Protocols. 2014.
35. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(11):578-86.
36. Qi R, Li M, Ma Y, Chen N. State-Dependent Changes in Auditory Sensory Gating in Different Cortical Areas in Rats. *Plos One*. 2015;10(4):1-12.
37. Suppiej A, Cainelli E, Cappellari A, Ermani M, Sartori S, Bisiacchi PS. Neonatal Cortical Auditory Evoked Potentials Are Affected by Clinical Conditions Occurring in Early Prematurity. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(5):419-23.
38. Silva LAF, Magliaro FCL, de Carvalho ACM, Matas CG. Maturação dos potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças ouvintes: revisão sistemática. *CoDAS*. 2017;29(3):e20160107.

Table 1- Gestational age and age on the date of the assessment, by group

	Gestational age (weeks) [min-max]	Age on the day of the assessment (days) [min-max]
G1(n=10)	39.5 [38 – 41]	10.9 [7 – 16]
G2(n=15)	39.8 [38 – 41]	9.8 [6 – 22]

Legend: min=minimum; max=maximum; G1=group1; G2=group 2.

Table 2 - P1i mean latency values at the intensity of 80 dB HL by frequency and group

Frequency	Average lat [min- max] (msec)		Average lat [min- maxi] (msec)	
	G1 (n=10)	SD	G2 (n=15)	SD
500Hz	230 [140-359]	61.02	251.53 [164-343]	43.39
1000Hz	220.60 [125-283]	52.56	246.67 [187-399]	57.03
2000Hz	247.2 [180-353]	57.82	249.93 [182-368]	48.68
4000Hz	244.3 [112-379]	82.29	246.20 [168-370]	50.67

Two-way Anova: group $p=0.44$; frequency $p= 0.69$

Legend: lat=latency; min=minimum; max=maximum; msec= milliseconds; SD= standard deviation

Table 3- P1i mean amplitude values at the intensity of 80 dB HL by frequency and group

Frequency	Mean amp		Mean amp G2[min-	
	G1[min-max] (n=10)	SD	max] (n=15)	SD
500Hz	6.89 [1.11-12.71]	3.75	7.25 [1.39-18.78]	4.52
1000Hz	7.38 [2.45-12.57]	2.67	9.12 [3.84-21.83]	5.36
2000Hz	8.00 [4.07-12.81]	3.11	7.33 [2.6-14.49]	3.42
4000Hz	6.49 [2.5-10.65]	2.78	7.57 [2.77-15.95]	3.04

Two-way Anova: group $p=0.60$; frequency $p= 0.41$

Legend: amp= amplitude; min=minimum; max=maximum; uV= microvolts; SD= standard deviation

Table 4 - Thresholds of P1i potential by frequency and group

Frequency	Average G1		Average	
	[min-max](dB HL)	Standard Deviation	G2 [min- max](dB HL)	Standard Deviation
	(n=15)		(n=10)	
500Hz	20.5 [0-35]	11.41	21.33 [5-35]	8,96
1000Hz	21 [0-30]	9.94	25.67 [5-30]	7.76
2000Hz	26.5 [5-35]	10.01	26 [0-35]	9.67
4000Hz	27,5 [20-35]	3.16	27.67 [15-35]	5.94

Two-way Anova: group p=0.82; frequency p= 0.41

Legend: min=minimum; max=maximum

7.3 ARTIGO 2 – VERSÃO PORTUGUÊS

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL P1i COMO BIOMARCADOR NA MATURAÇÃO AUDITIVA CENTRAL EM TERMOS E PRÉ-TERMOS

Objetivo: Analisar e comparar a maturação auditiva cortical por meio do potencial evocado auditivo cortical P1i durante os três primeiros meses de vida de nascidos a termo e pré-termo.

Métodos: Participaram do estudo 17 crianças nascidas a termo e 18 nascidas pré-termo, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal. O potencial cortical P1i foi pesquisado durante o primeiro e terceiro mês de vida. Utilizou-se o equipamento *Hearlab System*, com pesquisa das respostas com estímulo *tone burst* nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz. Os neonatos permaneceram em sono leve ou acordados, enquanto que durante o terceiro mês de vida permaneceram em estado de alerta. As variáveis de latência e amplitude da resposta cortical foram analisadas manualmente por três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição. Os resultados foram comparados com os testes *ANOVA* e *Bonferroni*. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as análises. **Resultados:** Os valores de latência encontrados na avaliação realizada no primeiro mês de vida foram estatisticamente maiores do que os do terceiro mês de vida e os valores de latência do grupo de nascidos pré-termo foram maiores quando comparados com o grupo de nascidos termo, independentemente da frequência e tempo de avaliação. Os valores de latência da frequência de 4000Hz foram significativamente maiores do que na frequência de 500Hz. Os valores de amplitude no terceiro mês de vida foram significativamente maiores quando comparados com o primeiro mês de vida. **Conclusão:** A maturação auditiva central foi observada em ambos os grupos, porém os resultados sugerem maturação mais lenta das estruturas auditivas centrais em decorrência da prematuridade durante os três primeiros meses de vida.

Descritores: potenciais evocados auditivos; recém-nascido prematuro; lactente; desenvolvimento infantil; eletrofisiologia.

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma em cada dez crianças nascem prematuras no mundo, sendo que um milhão vão à óbito todo ano em decorrência de complicações. Das que sobrevivem, muitas são acometidas por problemas de aprendizagem, visuais e auditivos [1]. Mesmo na ausência de lesões cerebrais, os problemas cognitivos e de linguagem são frequentes. Uma em cada três crianças apresentam alterações de linguagem [2]; e por conta disso, as mesmas deveriam ser monitoradas a fim de identificar perdas de audição e/ou alterações auditivas centrais precocemente [3], incluindo as alterações relacionadas ao processo maturacional das estruturas relacionadas à audição [4,5].

A maturação auditiva central pode ser prejudicada com o nascimento pré-termo [6,7]. O terceiro trimestre gestacional é importante para a maturação do sistema auditivo, já que ocorre a mielinização do VIII par craniano até o tronco cerebral [8]. Com o nascimento pré-termo, esse processo é interrompido e continua no ambiente extra-uterino, sendo que ainda há dúvidas se esse fato acelera ou retarda o desenvolvimento das vias auditivas [7]. Em [9], autores sugerem que essa interrupção somada ao ambiente externo, que na maioria das vezes tem influência do ambiente hospitalar, gera uma desorganização para as vias auditivas e, conseqüentemente alterações no desenvolvimento auditivo, de linguagem e processamento auditivo central. Outros estudos evidenciam essas alterações no processo maturacional e as correlacionam com alterações neurológicas [10, 11].

Nesse sentido, a eletrofisiologia da audição é de grande importância nos períodos do desenvolvimento infantil, por permitir ao clínico entender e acompanhar a maturação das estruturas auditivas. Apesar dos estudos com potenciais evocados auditivos de tronco encefálico serem de grande valia para o entendimento dessas condições e evidenciarem diferenças no padrão maturacional de nascidos pré-termo [6, 7], a utilização dos potenciais

evocados auditivos de longa latência permite a verificação das condições das estruturas auditivas mais centrais [12], fato que vem tornando essa avaliação uma ferramenta adicional no estudo da maturação auditiva. Algumas pesquisas foram realizadas em nascidos pré-termo [10, 11, 13-18] já que as condições do sistema nervoso central dessa população parecem afetar as respostas desses potenciais evocados auditivos [11,16]. Além disso, o desenvolvimento cortical do lobo temporal é umas das principais áreas vulneráveis com o nascimento pré-termo, sendo que sua funcionalidade pode ser evidenciada por meio dos potenciais evocados auditivos corticais (PEAC) [19].

Os PEAC, representados pelo complexo P1-N1-P2, fazem parte dos potenciais evocados auditivos de longa latência, sendo que em crianças pequenas o componente P1 é o principal visualizado no traçado, e vem sendo considerado como um biomarcador neurofisiológico do desenvolvimento auditivo [20]. Esse potencial pode ser evocado com diferentes estímulos acústicos, desde tons puros até estímulos de fala [21], dependendo dos objetivos do pesquisador. Estímulos de tons puros podem refletir a organização e desenvolvimento cortical de diferentes áreas auditivas centrais, sendo importantes na investigação maturacional desta via [22].

A detecção precoce das alterações funcionais do sistema auditivo em populações consideradas de risco, como os nascidos pré-termo, é importante para que se possa desenvolver estratégias intervencionais [5]. Apesar dos estudos descritos, a utilização dos PEAC em lactentes ainda é recente e carece de pesquisas, principalmente em populações consideradas de risco para alterações no desenvolvimento das vias auditivas. O estudo dos PEAC permite o acesso às estruturas auditivas centrais, e pode ser usado para investigar a maturação das vias relacionadas à audição.

Recentemente, pesquisas envolvendo o estudo dos PEAC na população infantil com uso de equipamentos de análise automática, como o *Hearlab System*, tem auxiliado na obtenção das respostas, especialmente em crianças [23- 25]. Pesquisadores tem demonstrado que a

análise subjetiva é a mais utilizada, porém pode ser vulnerável à erros de interpretação e, dessa forma, equipamentos de análise automática são importantes, especialmente na população pediátrica [23, 26].

O *Hearlab System* é um equipamento de análise automática que foi desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* na Austrália, tendo alta sensibilidade na detecção das respostas auditivas corticais e redução do ruído e artefatos, já que os PEAC são menos estáveis e mais influenciados pelo ruído quando comparados aos potenciais evocados auditivos de curta latência [27]. Pesquisas já foram realizadas com esse equipamento em pacientes usuários de aparelhos de amplificação sonora [23, 24], implantes cocleares [28] e na obtenção de limiares auditivos corticais [29], demonstrando a efetividade desse equipamento. Além disso, em crianças muito pequenas, a análise automática auxilia o clínico na interpretação dos resultados, já que há grande influência do processo maturacional na visualização da morfologia dos PEAC.

Com base no exposto, o objetivo desse estudo foi de utilizar um equipamento de análise automática para verificar e comparar a maturação auditiva central por meio do potencial cortical P1i em nascidos termo e pré-termo durante os três primeiros meses de vida, com a hipótese de que exista efeito de grupo no processo maturacional durante esse período de desenvolvimento.

Métodos

Trata-se de um estudo de corte longitudinal e observacional, realizado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul em parceria com Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas instituições sob os protocolos 44965015.8.1001.5334 e 51349315.6.1001.5479.

Participaram do estudo somente os neonatos e lactentes, cujos pais ou responsáveis, após receberem informações sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa, concordaram com

os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A amostra por conveniência constituiu-se de nascidos termos e pré-termos oriundos do ambulatório conjunto e da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do hospital da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Os participantes foram avaliados durante o primeiro e terceiro mês de vida, a fim de verificar os aspectos da maturação auditiva central durante esse período de desenvolvimento.

No ambulatório conjunto, os pais ou responsáveis foram abordados e convidados a participar da pesquisa. Quando consentiam, a data de avaliação era fornecida pela pesquisadora. Além disso, os prontuários dos participantes foram analisados, com o intuito de verificar os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Para os participantes da UTIN, a seleção dos sujeitos foi realizada, inicialmente, por meio da verificação dos prontuários, também com objetivo de constatar os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, os pais ou responsáveis foram contatados, orientados quanto à pesquisa e, caso houvesse interesse e consentimento, a data da avaliação era fornecida.

Inicialmente foram contatados 114 sujeitos, sendo que 48 não aceitaram participar. Durante o primeiro mês foram avaliados 66 neonatos e destes, 37 retornaram para segunda avaliação durante o terceiro mês de vida. Devido à impossibilidade de realização do exame, 2 lactentes foram excluídos, sendo a amostra final constituída por 17 nascidos a termo (grupo controle) e 18 pré-termo (grupo estudo). Foram considerados pré-termo os recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 36 semanas [1].

Os sujeitos que participaram da pesquisa eram de ambos os sexos, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal (TAN) bilateralmente, por meio das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco

Encefálico Automático (PEATE-A), procedimentos realizados anteriormente à alta hospitalar [3].

A pesquisa das EOAT e/ou PEATE-A foi realizada com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca GN *Otometrics*, bilateralmente. Para o PEATE-A os eletrodos foram fixados no vértex (ativo), na posição da vértebra C7 (referência) e no zigomático (terra). Respostas obtidas em 35dBNA com estímulo clique foram consideradas satisfatórias [30]. Para as EOAT considerou-se como resultado satisfatório/positivo relação sinal/ruído maior ou igual a 3dB para frequência de 1000Hz e 6dB para as demais frequências acima de 1000Hz, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas, bilateralmente [31].

Como critérios de inclusão para o grupo de nascidos termo adotou-se os seguintes fatores: ter idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, ausência de indicadores de risco para perda auditiva segundo o *Joint Committee on Infant Hearing* [3], em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN, registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada e colaboração dos sujeitos na realização do exame. Para o grupo de nascidos pré-termo foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter idade gestacional menor ou igual a 36 semanas, em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN, registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada, colaboração dos sujeitos na realização do exame.

Foram excluídos da pesquisa os sujeitos com alterações neurológicas, com síndromes, com registro do exame de qualidade ruim e os que não colaboraram para realização do exame. Para o grupo de pré-termos também foram excluídos os sujeitos com síndromes associadas à deficiência auditiva, histórico familiar de deficiência auditiva, anomalias congênitas, desordens neurológicas, infecção congênita, meningite bacteriana e transfusão sanguínea [32].

Sobre o grupo de nascidos pré-termo, um sujeito foi classificado como prematuro extremo, dez como moderados e sete como limítrofes. Uma análise estatística prévia (Análise

de Variância – ANOVA) não evidenciou diferenças entre as diferentes classificações da idade gestacional para as variáveis analisadas nesse estudo e, dessa forma, os nascidos pré-termo foram agrupados e constituíram um único grupo.

Na primeira etapa da avaliação, os sujeitos de ambos os grupos foram avaliados entre 38 e 43 semanas de idade pós-concepcional, e para a segunda etapa entre 49 e 57 semanas, considerando a idade corrigida para o grupo de recém-nascidos pré-termo.

Todos os sujeitos foram reavaliados por meio das EOAT e submetidos à pesquisa dos potenciais evocados auditivos corticais durante o primeiro e terceiro mês de vida. Na presente pesquisa foi analisado o potencial cortical P1, caracterizado por um pico entre 150 e 400ms, o qual foi denominado de P1i (P= positivo, 1= primeiro pico, i=infantil). Tal nomenclatura foi utilizada a fim de diferenciar o P1 descrito no traçado de indivíduos adultos [14]. Ressalta-se que devido ao tipo de estímulo utilizado, *tone burst*, apenas um pico positivo foi observado no traçado eletrofisiológico, refletindo as características do estímulo acústico.

Para a pesquisa do P1i utilizou-se o equipamento *Hearlab System* desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* (NAL), na Austrália. Utilizou-se o módulo *Cortical Tone Evaluation* (CTE) para a pesquisa das respostas nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz em 80dBnNA, de forma monoaural, sendo a escolha do lado aleatória. O equipamento foi calibrado em dBNA.

Cada sujeito realizou a avaliação em apenas um lado, sendo o mesmo mantido entre a primeira e a segunda avaliação, devido ao fato do equipamento ser de um canal, não permitindo a avaliação simultânea em ambas as orelhas. O lado escolhido foi de acordo com a posição do neonato no colo da mãe, mantendo o conforto de ambos. Uma análise prévia dos resultados durante esse período de avaliação não evidenciou diferenças entre os lados avaliados para as variáveis analisadas. Tal protocolo e resultados também foram descritos em outro estudo [33].

As respostas foram pesquisadas por via aérea, com fones de inserção ER-3A. A escolha do tipo de estímulo deve-se à disponibilidade do equipamento e pelo fato de que o uso de estímulos *tone burts* podem refletir a organização e desenvolvimento cortical de diferentes áreas auditivas centrais, sendo importante na investigação maturacional [22]. O equipamento foi previamente calibrado conforme as especificações técnicas, por um profissional habilitado.

O procedimento foi realizado em sala acústica e eletricamente tratada. Os pais ou responsáveis permaneceram sentados em uma poltrona confortável, com os participantes posicionados, confortavelmente, no colo. A temperatura do ambiente de avaliação foi controlada e mantida em 24°C e o ruído ambiental não excedeu 35dB(A).

Os eletrodos foram fixados no vértex (Cz), o eletrodo terra na frente (Fpz), e os eletrodos de referência nas mastóides direita ou esquerda (M2 ou M1), após a limpeza da pele com pasta abrasiva *Nuprep*[®]. A impedância dos mesmos não excedeu 5kohms.

Para realização da pesquisa eletrofisiológica os neonatos permaneceram em sono leve [33] ou em alerta durante o primeiro mês de vida, enquanto que os lactentes permaneceram em estado de alerta durante o terceiro mês de vida. Para garantir o estado comportamental dos neonatos utilizou-se a escala de Brazelton (1973) [34]. O estado de alerta durante o terceiro mês foi mantido por meio de instrumentos lúdicos apresentados à criança. No primeiro mês de vida, uma análise estatística prévia, realizada com 15 neonatos em sono leve e 10 em vigília não evidenciou diferença estatisticamente significativa para as variáveis analisadas ($p > 0,4$; ANOVA). Por conta disso e pelo fato dos neonatos permanecerem a maior parte do tempo em sono leve, tomou-se a decisão de avaliá-los também nesse estado comportamental durante o primeiro mês de vida.

Os parâmetros para pesquisa foram: estímulo *tone burst*, com polaridade alternada, envelope *cosine*, intervalo interestímulo de 1,125ms, duração de 40ms, velocidade de 0,5Hz,

rise-fall de 10ms, platô de 30ms, filtro passa-alto de 0,16Hz e passa-baixo de 0,30Hz, de acordo com o manual do equipamento [35].

O nível de ruído foi controlado durante toda avaliação. O nível máximo de rejeição de estímulos considerado foi de 20% do total dos estímulos. O equipamento possui um controle favorável de artefatos e permite ao fonoaudiólogo o monitoramento. Valores de ruído residual menor ou igual a 3,2 μV indicam boa qualidade do sinal. Valores entre 3,2 e 3,6 μV valores intermediários e valores superiores a 3,6 μV indicam má qualidade da gravação do sinal [35]. Neste estudo, o valor máximo permitido para o ruído foi de 3,6 μV e, por essa razão, dois participantes com agitação extrema e excesso de movimento foram excluídos.

A presença ou ausência do potencial cortical P1i foi detectada de maneira automática pelo equipamento, o qual aplicou o teste *Hotelling's T2* para análise da relação sinal/ruído das respostas obtidas em cada frequência. Nesse caso, cada amostragem foi dividida em nove porções dentro do período de análise de 50ms cada em uma janela de até 500ms. A média de cada ponto foi testada por meio da análise multivariada de variância. O teste estatístico aplicado testou a hipótese da onda formada ser diferente de ruído aleatório. As respostas foram consideradas presentes quando o p-valor foi $\leq 5\%$, ou seja, quando a resposta era maior que o ruído e com pelo menos 50 estímulos para cada frequência testada. Ressalta-se que as respostas auditivas corticais requerem um número menor de estímulos para serem evocadas devido à habituação do sistema nervoso central [36]. Quando a resposta foi considerada presente pelo equipamento com pelo menos 50 estímulos, a avaliação foi interrompida pelo avaliador.

Os traçados não foram replicados devido ao fato do equipamento possuir análise automática e não permitir a visualização de dois traçados simultaneamente. Esse protocolo está de acordo com as recomendações da *British Society of Audiology* (2016) [36] para esse tipo de procedimento com equipamentos de análise automática.

Os parâmetros de latência e amplitude de cada onda para cada frequência, as quais foram avaliados nesse estudo, foram considerados manualmente por três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição, já que essa marcação não era realizada pelo equipamento. As avaliações foram realizadas às cegas, sem influência da marcação dos resultados segundo o grupo. Os examinadores foram orientados a realizar a marcação do P1i no maior pico positivo observável dentro da janela de 500ms. A amplitude foi considerada a partir da linha de base (ponto zero) para o ponto de maior amplitude da onda. A figura 1 exemplifica a resposta obtida durante o primeiro e terceiro mês de vida em sujeitos da pesquisa.

Os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 20.0. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados: Teste t de *Student*, Qui-quadrado, ANOVA e teste *Bonferroni*. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as análises.

Resultados

Os dados descritivos da amostra estão descritos na tabela 1.

Na tabela 2 é possível visualizar que os valores de latência obtidos na avaliação realizada no primeiro mês de vida foram significativamente maiores quando comparado ao terceiro mês de vida ($p=0,001$), independente da frequência e grupo avaliado. Além disso, os valores de latência do grupo de nascidos pré-termo foram maiores quando comparados com o grupo de nascidos termo, independente da frequência e tempo de avaliação ($p<0,001$).

A latência para a frequência de 4000Hz foi significativamente maior quando comparada com 500Hz, independentemente do momento de avaliação e do grupo ($p=0,008$ para o grupo termo e $p=0,038$ para o grupo pré-termo). O valor de latência para a frequência de 1000Hz no primeiro mês de vida foi maior quando comparado com 500Hz no terceiro mês,

independente do grupo. Além disso, a latência de 4000Hz no primeiro mês de vida foi maior do que 2000Hz no primeiro mês, e maior que as demais frequências no terceiro mês, independentemente do grupo (tabela 2).

Também foi observado que os valores de latência para a frequência de 1000Hz e 4000Hz no grupo de pré-termos foram maiores do que a latência das frequências de 500, 1000 e 2000Hz (tabela 2).

Na tabela 3 é possível visualizar que os valores de amplitude no terceiro mês de vida foram significativamente maiores quando comparados ao primeiro mês de vida ($p < 0,001$), independentemente da frequência e grupo avaliado.

Para o grupo de nascidos termo, todos os sujeitos apresentaram respostas tanto no primeiro quanto no terceiro mês de vida, enquanto que no grupo de nascidos pré-termo dois sujeitos não apresentaram respostas no primeiro mês de vida para 1000Hz e 2000Hz e um sujeito para 500Hz e 4000Hz. Pelo fato das respostas não terem sido detectadas durante o primeiro mês de vida, não foi possível comparar com as respostas obtidas no terceiro mês de vida para esses sujeitos. Apesar da análise da presença ou ausência das respostas não ser objetivo desse estudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,324$ para 500Hz e 4000Hz e $p = 0,157$ para 1000Hz e 2000Hz), não influenciando os resultados analisados nesse estudo.

Discussão

Nesse estudo foi possível avaliar a maturação auditiva central durante os três primeiros meses de nascidos a termo e pré-termo por meio do potencial evocado auditivo cortical denominado P1i para diferentes estímulos tonais. A literatura científica descreve que esse potencial é um biomarcador neurofisiológico, sendo viável no estudo do desenvolvimento

auditivo típico e atípico de crianças [37]. Além disso, a utilização de diferentes estímulos para evocar as respostas são importantes, pois refletem a organização e desenvolvimento dos geradores auditivos corticais [22].

Deve ser destacado que ambos os grupos tiveram a mesma idade média nas avaliações, sendo que para o grupo pré-termo foi utilizada a idade corrigida. A correção da idade, foi baseada nos objetivos do presente estudo, que visou a verificação da funcionalidade das estruturas auditivas centrais, durante o mesmo período de desenvolvimento entre os grupos e baseada em outros estudos [38, 39].

Nesse estudo, observou-se diminuição dos valores de latência para todas as frequências utilizadas para evocar o componente P1i do primeiro para o terceiro mês de vida em ambos os grupos e independentemente da frequência. Esses resultados corroboram com a literatura científica, na qual autores referem que esse componente é o principal visualizado no traçado infantil, sendo que sua latência diminui conforme a maturação auditiva central [20, 37, 40]. Acredita-se que o sítio gerador desse componente seja o giro de *Heschl's*, localizado no córtex auditivo primário [41]. Portanto, as modificações visualizadas na latência referem-se ao processamento mais rápido do estímulo sonoro no córtex auditivo primário em função da mielinização das vias auditivas.

Apesar da diminuição da latência do componente P1i em ambos os grupos, a maturação das estruturas auditivas centrais foi diferente para os mesmos, já que os valores de latência do grupo de nascidos pré-termo foram maiores quando comparados com o grupo de nascidos a termo, independentemente da frequência e período de avaliação. Esses resultados sugerem um desenvolvimento típico nos nascidos a termo e uma maturação mais lenta para os nascidos pré-termo, apesar da idade corrigida. Esses resultados corroboram com a literatura científica que, apesar de diferentes metodologias, também evidenciaram diferenças no processo maturacional de nascidos pré-termo avaliados por meio dos PEAC [10,17] e correlacionaram

essas diferenças com alterações de linguagem e/ou cognitivas ao longo do desenvolvimento [10].

Esses resultados também corroboram com um estudo [42] no qual os autores analisaram diferentes potenciais evocados auditivos corticais durante o primeiro e terceiro mês de vida de nascidos termo e pré-termo. Apesar das diferenças metodológicas, as quais são comuns nos estudos envolvendo PEAC, os autores também verificaram valores de latência maiores durante o terceiro mês de vida nos nascidos pré-termo, sugerindo imaturidade auditiva central, apesar da idade corrigida.

Em uma recente revisão de literatura, Moossavi e Panahi (2017) [5] descreveram mudanças ao longo do desenvolvimento de nascidos pré-termo [7,19]. Achados evidenciam redução do volume cerebral quando comparados com nascidos a termo na mesma idade corrigida, especialmente no lobo temporal, o que implica em alterações de memória e linguagem [19]. Esses estudos suportam os resultados encontrados na presente pesquisa, já que o componente P1i é gerado no lobo temporal.

Os resultados dessa pesquisa também corroboram com um estudo recente de metanálise [7], no qual os autores analisaram estudos com Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE) em termos e pré-termos avaliados entre 37 e 46 semanas de idade gestacional (idade termo). Os autores verificaram que existem diferenças no processo maturacional entre os grupos e que os nascidos pré-termo apresentam um atraso nos intervalos interpicos das ondas do PEATE, refletindo a maturação atípica ao longo da via auditiva. Os pesquisadores sugerem que estudos sejam realizados a fim de verificar se essas diferenças permanecem ao longo do desenvolvimento. Também afirmam que essa imaturidade provavelmente se estenda em níveis centrais, fato que foi constatado na presente pesquisa durante o período de desenvolvimento estudado.

O uso de diferentes estímulos para evocar as respostas foi importante para verificar a maturação tonotópica [22]. Nesse estudo, os valores de latência da frequência de 4000Hz foram significativamente maiores quando comparados com a frequência de 500Hz, independentemente do momento de avaliação e grupo. Autores referem que a habilidade do sistema nervoso central para discriminar tons puros de 4000Hz é pior quando comparada com 500Hz antes dos três meses de idade. Após esse período, isso é revertido, e a discriminação para estímulos de 4000Hz é melhor do que 500Hz [43]. Portanto, os valores de latência maiores em 4000Hz quando comparados com 500Hz verificados nesse estudo, podem estar relacionados com a faixa etária dos sujeitos avaliados [43].

Entretanto, em relação à comparação de frequências, observou-se que a latência de 1000 Hz no primeiro mês de vida foi significativamente superior à latência de 500 Hz no terceiro mês de vida, sugerindo maturação das regiões centrais relacionadas a 500 Hz. Outros autores [22] também evidenciaram melhores respostas dos PEAC quando evocados com frequências mais graves em comparação com as frequências mais agudas, justificando os achados do presente estudo. Além disso, os valores de latência de 4000Hz foram maiores do que 2000Hz no primeiro mês de vida e maiores do que as demais frequências no terceiro mês de vida, independentemente do grupo avaliado. Esse resultado complementa os demais, já que nesse estudo foi evidente que as respostas corticais para frequências mais agudas apresentaram latências maiores quando comparadas com os estímulos mais graves, principalmente no primeiro mês de vida, já que a imaturidade do sistema auditivo central é mais evidente, corroborando com outras pesquisas [22, 43].

Quando comparados os grupos, os valores de latência dos neonatos pré-termo na frequência de 1000 Hz e 4000 Hz foram maiores em comparação aos nascidos termo e das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz. Conforme já exposto, os nascidos pré-termo apresentam um atraso maturacional quando comparados com os nascidos a termo, o que justifica esses

resultados. Não foram encontrados estudos na literatura científica para comparar o fato dessa diferença ter sido verificada em apenas duas frequências. Acredita-se que esse resultado possa estar relacionado com a possível desorganização tonotópica central nesse grupo, no momento avaliado. Além disso, deve ser ressaltado que os nascidos pré-termo geralmente são expostos à ambientes com reduzida qualidade acústica quando comparados com os nascidos a termo, comprometendo a neuroplasticidade do sistema auditivo [5,9]. Nesse estudo alguns recém-nascidos pré-termo permaneceram na UTIN, fato que pode ter influenciado nos resultados, como sugerido pelos autores citados, já que a superexposição à ruídos de alta frequência desses ambientes pode provocar a desorganização dos circuitos auditivos corticais [5,9].

Em relação à amplitude do componente P1i (ou seja, a magnitude da atividade elétrica no córtex auditivo primário), comportamento similar entre os grupos foi observado durante o primeiro e terceiro mês de vida, independentemente da frequência. Aumento da amplitude foi verificado do primeiro para o terceiro mês de vida em todas as frequências avaliadas. Esses resultados corroboram com outros estudos [13, 37] que também descreveram aumento da amplitude desse potencial nos primeiros meses de vida. Um estudo [13] verificou diferenças na amplitude dos potenciais corticais analisados durante o terceiro mês de vida, sendo menor para os nascidos pré-termo, sugerindo riscos para alterações cognitivas nessa população. Nesse estudo os valores de amplitude não diferiram entre os grupos. Acredita-se que esse resultado esteja relacionado com a grande variação em μV observada nos grupos. Portanto, para a presente pesquisa, os valores de latência foram mais confiáveis para estabelecer diferenças maturacionais entre os grupos.

Além das diferenças quantitativas, a análise subjetiva dos traçados também permitiu identificar mudanças do primeiro para o terceiro mês de vida em ambos os grupos, sendo que no primeiro mês a morfologia do componente P1i mostrou-se mais arredondada, enquanto que no terceiro mês a mesma mostrou melhor formação do componente. Tal fato corrobora com

outro estudo [12], no qual a autora verificou melhora da morfologia do traçado ao longo do processo maturacional. Além disso, os autores da presente pesquisa também evidenciaram diferenças nos traçados dos grupos, sendo melhores nos nascidos a termo, o que também corrobora com a imaturidade do sistema auditivo nervoso central de nascidos pré-termo na faixa etária avaliada.

Nesse estudo, observou-se que alguns nascidos pré-termo não apresentaram respostas em algumas frequências isoladas durante o primeiro mês de vida. Essa diferença não foi estatisticamente significativa e não influenciou nos resultados das comparações realizadas para as variáveis latência e amplitude. Apesar do ambiente e das condições dos sujeitos terem sido controladas, esse resultado chama atenção e pode estar associado com duas possíveis justificativas. Primeiro, que estudos em adultos verificaram que alguns sujeitos não exibiram grandes respostas dos PEAC, mesmo o estímulo sendo audível pelos sujeitos, sendo a resposta eletrofisiológica pior do que a comportamental [25, 35]. A segunda, e talvez a justificativa mais plausível para essa ausência de respostas no grupo de nascidos pré-termo está relacionada com a influência maturacional nos PEAC. Autores [44] descreveram mudanças no traçado, os quais variaram do nível I ao V, demonstrando que a imaturidade neurológica está relacionada com a polaridade negativa do componente P1, e que, conforme a maturação ocorre, essa polaridade torna-se positiva. Pelo fato desses sujeitos apresentarem respostas durante o terceiro mês de vida, acredita-se que, devido à imaturidade neurológica ser maior no primeiro mês de vida, o componente P1 não apresentou amplitude suficiente para ser detectado automaticamente pelo equipamento, determinando assim ausência de resposta.

O estado comportamental dos sujeitos é importante durante a obtenção dos PEAC. Nesse estudo os neonatos permaneceram em sono leve ou em alerta, enquanto que os lactentes de três meses permaneceram em vigília. Pelo fato dos neonatos permanecerem a maior parte do tempo em estado de sono, torna-se difícil mantê-los acordados para avaliação. Outros estudos

também realizaram a avaliação dos PEAC no primeiro mês de vida durante o sono leve [12,16,45]. Durante o sono leve no período neonatal os níveis de acetilcolina, um importante neurotransmissor/hormônio para manutenção do estado de alerta é similar com o estado de vigília [46]. Esse fato pode justificar a realização da pesquisa dos PEAC nesse estado comportamental no período neonatal.

Embora esses resultados sejam satisfatórios durante o primeiro mês de vida, o tempo de sono *REM* diminui conforme o aumento da idade [47], o que pode comprometer os resultados dos PEAC em crianças. Por esse motivo, durante o terceiro mês de vida, os lactentes desse estudo foram avaliados em estado de alerta, corroborando com outras pesquisas realizadas em crianças [21,23,48].

A partir desse estudo foi possível verificar que a maturação das estruturas auditivas centrais pode ser estudada por meio do potencial cortical P1i, tornando-se uma ferramenta adicional. Além disso, diferenças no processo maturacional foram verificadas entre nascidos a termo e pré-termo durante os três primeiros meses de vida, sugerindo, conforme os resultados descritos, que a velocidade maturacional em nível central é mais lenta nos nascidos pré-termo, apesar da idade corrigida. A literatura sugere que essas diferenças encontradas durante o período inicial de desenvolvimento podem acarretar alterações cognitivas e/ou de linguagem [10,11].

Pesquisas adicionais durante os primeiros anos de vida são necessárias para melhor entender o impacto dessas diferenças entre os grupos observadas durante os três primeiros meses de vida. Estudos longitudinais podem verificar se há recuperação espontânea dessas respostas durante o desenvolvimento ou se já são preditivas de alterações do processamento auditivo central.

Conclusão

Observou-se diminuição dos valores de latência do componente P1i nos três primeiros meses de vida, tanto no grupo de nascidos a termo quanto pré-termos, porém com efeito de grupo, sendo essa mais sistemática no grupo de nascidos a termo. Esses resultados sugerem maturação mais lenta das estruturas do sistema auditivo central devido à prematuridade durante os três primeiros meses de vida.

Referências

- [1] Born Too Soon, The Global Action Report on Preterm Birth, World Health Organization, 2012, pp. 1-126.
- [2] N. Paquette, P. Vannasing, J. Tremblay, F. Lefebvre, M.S. Roy, M. McKerral, A. Gallagher, Early electrophysiological markers of atypical language processing in prematurely born infants, *Neuropsychologia*. 79 (2015) 21–32.
- [3] Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs, *Pediatrics*, 120 (2007) 898–921.
- [4] J.W. Pasman, J.J. Rotteveel, B. Maassen, R. de Graaf, Y. Visco, Diagnostic and Predictive Value of Auditory Evoked Responses in Preterm Infants: II. Auditory Evoked Responses, *Pediatr. Res.* 42 (1997) 670-677.
- [5] A. Moossavi, R. Panahi, The effects of preterm birth on neural development, language acquisition, and auditory system, *Aud. Vest. Res.* 26 (2017) 117-124.
- [6] R.M.G. Angrisani, A.P.D. Bautzer, C.G. Matas, M.F. Azevedo, Auditory brainstem response in neonates: influence of gender and weight/gestational age ratio, *Rev. Paul. Pediatr.* 31 (2013) 494-500.
- [7] L.W. Stipdonk, N. Weisglas-Kuperus, M.C.J. Franken, K. Nasserinejad, J. Dudink, A. Goedegebure, Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis, *Dev. Med. Child. Neurol.* 58 (2016) 1009-1015.
- [8] S. Coenraad, M.S. Toll, H.L.J. Hoeve, A. Goedegebure, Auditory brainstem response morphology and analysis in very preterm neonatal intensive care unit infants, *Laryngoscope*. 121 (2011) 2245-2249.

- [9] A. Lahav, E. Skoe, An acoustic gap between the NICU and womb: A potential risk for compromised neuroplasticity of the auditory system in preterm infants, *Front. Neurosci.* 8 (2014) 1-8.
- [10] N. L. Maitre, W.E. Lambert, J.L. Aschner, A.P. Key, Cortical speech sound differentiation in the neonatal intensive care unit predicts cognitive and language development in the 2 years of life, *Dev. Med. Child. Neurol.* 55 (2013) 834-839.
- [11] H. Hövel, E. Partanen, E. Tideman, K. Stjernqvist, L. Hellström-Westas, M. Houtilainen, V. Fellman, Auditory event-related potentials are related to cognition at preschool age after very preterm birth, *Pediatr. Res.* 77 (2015) 570-578.
- [12] E. Kushnerenko, Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy, Doctoral dissertation, Department of Psychology, 2003, pp. 1-97.
- [13] V. Fellman, E. Kushnerenko, K. Mikkola, R. Ceponiene, J. Leipälä, R. Näätänen, Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction?, *Pediatr. Res.* 56 (2004) 291-297.
- [14] P.S. Bisiacchi, G. Mento, A. Suppiej, Cortical auditory processing in preterm newborns: An ERP study, *Biol. Psychol.* 82 (2009) 176-185.
- [15] D.D. Didoné, M.V. Garcia, A.F. da Silveira, Long latency auditory evoked potential in term and premature infants, *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 18 (2014) 16-20.
- [16] A. Suppiej, E. Cainelli, A. Cappellari, M. Ermani, S. Sartori, P.S. Bisiacchi, Neonatal Cortical Auditory Evoked Potentials Are Affected by Clinical Conditions Occurring in Early Prematurity, *J. Clin. Neurophysiol.* 32 (2015) 419-423.

- [17] N. Paquette, P. Vannasing, J. Tremblay, F. Lefebvre, M.S. Roy, M. McKerral, F. Lepore, M. Lassonde, A. Gallagher, Early electrophysiological markers of atypical language processing in prematurely born infants, *Neuropsychologia*. 79 (2015) 21-32.
- [18] A. Melo, P. Sleifer, I.C. Rechia, E.P.V. Biaggio, Cortical auditory evoked potentials in full term and preterm neonates : gender and risk factors for hearing impairment, *Audiol. Commun. Res.*21 (2016) 1-7.
- [19] T. Nishida, T. Kusaka, K. Isobe, I. Sonoko, K. Okubo, T. Iwase, K. Kawada, M. Namba, T. Imai, S. Itoh, Extrauterine environment affects the cortical responses to verbal stimulation in preterm infants, *Neurosci. Lett.* 443 (2008) 23-26.
- [20] A. Sharma, M. Dorman, A. Spahr, A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation, *Ear. Hear.* 23 (2002) 532-539.
- [21] B. Cone, R. Whitaker, Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77 (2013) 1162-1173.
- [22] J.L. Wunderlich, B.K. Cone-Wesson, Maturation of CAEP in infant and children: A review, *Hear Res.* 212 (2006) 212-223.
- [23] H.W. Chang, H. Dillon, L. Carter, B. Van Dun, S.T. Young, The relationship between cortical auditory evoked potential (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss, *Int. J. Audiol.* 51 (2012) 663-670.
- [24] V. Dun, L. Carter, H. Dillon, Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds, *Audiol. Res.* 12 (2012) 65-76.
- [25] V. Dun, H. Dillon, M. Seeto, Estimating hearing threshold in hearing-impaired adults through objective detection of cortical auditory evoked potentials, *J. Am. Acad. Audiol.* 26 (2015) 370-383.
- [26] G. Lightfoot The N1-P2 cortical auditory evoked potentials in threshold estimation,

Insights in practice. (2010).

[27] L. Carter, M. Golding, H. Dillon, J. Seymour, The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques, *J. Am. Acad. Audiol.* 21 (2010) 347-357.

[28] J. Kosaner, V. Dun, O. Yigit, M. Gultekin, S. Bayguzina, Clinically recorded cortical auditory evoked potentials from paediatric cochlear implant users fitted with electrically elicited stapedius reflex thresholds, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 108 (2018) 100-112.

[29] A. A. Alanazi, N. Nicholson, S. R. Atcherson, P. Martin, The hearlab cortical tone evaluation (cte) protocol: a clinical feasibility study, *J. Hear. Sci.* 6 (2017) 54-62.

[30] T.A. Sena-Yoshinaga, M.G. Almeida, I.F. Côrtes-Andrade, D.R. Lewis, Neonatal hearing screening with automated auditory brainstem response : using different technologies, *Audiol. Commun. Res.* 19 (2014) 19-24.

[31] R. Mota, M. Carvalho, S.G.G. Sanches, M.S. Costa, A.S. Durante, Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates, *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 81 (2015) 491-497.

[32] F.M. Ribeiro, R.M. Carvalho, A.M. Marcoux, Auditory Steady-State Evoked Responses for Preterm and Term Neonates, *Audiol. Neurotol.* 15 (2010) 97-110.

[33] L.S. Oliveira, D.D. Didoné, A.S. Durante, Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates, *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.01.001>

[34] T.B. Brazelton, Neonatal behavioral assessment scale, Heinemann Medical, London, 1973.

[35] Hearlab System Operator's manual, 2010, pp. 1-126.

[36] British Society of audiology, Recommended procedure, Cortical Auditory Evoked Potential (CAEP) testing, 2016, pp. 1.-37.

[37] V.L. Shafer, Y.H. Yu, M. Wagner, Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years

of age, *Int. J. Psychophysiol.* 95 (2015) 77-93.

[38] J.J. Rotteveel, R. de Graaf, D.F. Stegeman, E.J. Colon, Y.M. Visco, The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. V. The auditory cortical response (ACR), *Hear. Res.* 27 (1987) 95-110.

[39] J.M. Therien, C.T. Worwa, F.R. Mattia, R.A. de Regnier, Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants, *Dev Med Child Neurol.* 46 (2004) 816-824.

[40] A. Sharma, N. Kraus, T.J. Mcgee, T.G. Nicol, Developmental changes in P1 and N1 central auditory, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 104 (1997) 540-545.

[41] C.W. Ponton, J.J. Eggermont, B. Kwong, M. Don, Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials, *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000) 220-236.

[42] J.W. Pasma, J.J. Rotteveel, R. de Graaf, D.F. Stegeman, Y.M. Visco, The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERS), *Early. Hum. Dev.* 31 (1992) 113-129.

[43] L.W. Olsho, E.G. Koch, C.F. Halpin, Level and age effects in infant frequency discrimination, *J. Acoust. Soc. Am.* 82 (1987) 454-464.

[44] D. Kurtzberg, P.L. Hitpert, J.A. Kreuzer, H.G. Vaughan Jr, Differential maturation of cortical auditory evoked potentials to speech sounds in normal full term and very low-birthweight infants, *Dev. Med. Child. Neurol.* 26 (1984) 466-475.

[45] A. Suppiej, G. Mento, V. Zanardo, M. Franzoi, P.A. Battil Stella, M. Ermani, et al. Auditory processing during sleep in preterm infants: An event related potential study, *Early. Hum. Dev.* 86 (2010) 807-812.

[46] B.E. Jones, From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates, *Trends. Pharmacol. Sci.* 26 (2005) 578-86.

[47] M. Eisermann, A. Kaminska, M.L. Moutard, C. Soufflet, P. Plouin, Normal EEG in Childhood: From neonates to adolescents, *Clin. Neurophysiol.* 43 (2013) 35-65.

[48] S.C. Purdy, M. Sharma, K.J. Munro, C.L.A. Morgan, Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing, *Clinical Neurophysiol.* 124 (2013) 474-480.

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	Amostra total (n=35)	Termo (n=17)	Pré-termo (n=18)	p-valor
Idade gestacional (semanas)	Média	39,76	33,46	<0,001*
	Mínimo	38	29	
	Máximo	41	36	
	Desvio padrão	0,90	2,22	
Idade na primeira avaliação (semanas)	Média	41,40	40,08	0,686*
	Mínimo	39	38	
	Máximo	43	43	
	Desvio padrão	1,24	1,22	
Idade na segunda avaliação (semanas)	Média	52,52	51,94	0,306*
	Mínimo	51	49	
	Máximo	55	57	
	Desvio padrão	1,37	1,89	
Orelha	Direita	10	11	0,890**
	Esquerda	7	7	
Gênero	Feminino	8	6	0,407**
	Masculino	9	12	

* Teste t de *Student*; ** Teste Qui-quadrado; nível de significância adotado: $p \leq 5\%$

Tabela 2- Comparação dos valores de latência do P1i, de acordo com a frequência, momento de avaliação e grupo

Fator	Nível do fator	Frequência								Efeito	p-valor	Teste <i>Bonferroni</i>
		500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz				
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP			
Momento da avaliação	1° mês	235,90	37,00	237,52	43,29	227,28	29,11	263,66	61,94	Momento da avaliação	<0,001*	1° > 3° mês
	3° mês	204,29	37,65	220,14	40,87	213,51	42,40	216,03	46,74	Grupo	<0,001*	Pré-termo > Termo
Grupo	Termo	214,71	40,70	208,65	30,37	213,44	33,60	221,56	51,91	Momento da avaliação *	0,276	
	Pré-termo	223,03	40,09	249,97	44,10	226,90	40,56	255,80	61,60	Grupo	0,008*	4000Hz > 500Hz
Momento da avaliação *	1° mês *	233,06	38,66	221,12	25,93	229,94	29,44	245,88	56,08	Frequência *	0,047*	1° 1000Hz > 3° 500Hz; 1° 4000Hz > 1° 2000Hz, 3° 500Hz, 3° 1000Hz, 3° 2000Hz, 3° 4000Hz
Grupo	Termo									Momento da avaliação		
Momento da avaliação *	1° mês*	239,92	35,78	260,75	52,80	223,50	29,51	288,83	63,33	Frequência *	0,038*	Pré-termo 1000Hz > Termo 500Hz, Termo 1000Hz, Termo 2000Hz; Pré-termo 4000Hz > Termo 500Hz, Termo 1000Hz, Termo 2000Hz, Pré-termo 500Hz
Grupo	Pré-termo									Grupo		
Momento da avaliação *	3° mês *	196,35	34,71	196,18	29,99	196,94	29,71	197,24	33,99	Frequência *	0,447	
Grupo	Termo									Momento da avaliação *		
Momento da avaliação *	3° mês*	211,78	39,72	242,78	37,11	229,17	47,22	233,78	50,94	Grupo		
Grupo	Pré-termo											

* ANOVA e Teste *Bonferroni*; DP: desvio padrão; nível de significância adotado: $p \leq 5\%$

Tabela 3 - Comparação dos valores de amplitude do P1i de acordo com a frequência, momento da avaliação e grupo

Fator	Nível do fator	Frequência								Efeito	p-valor	Teste <i>Bonferroni</i>
		500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz				
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP			
Momento da avaliação	1° mês	6,97	3,18	7,91	3,71	6,81	2,92	5,78	2,92	Momento da avaliação	<0,001*	3° > 1°
	3° mês	8,89	3,95	9,21	4,30	9,44	4,99	10,24	5,56			
Grupo	Termo	7,60	3,72	8,11	4,10	7,89	4,30	7,21	3,79	Momento da avaliação * Grupo	0,786	
	Pré-termo	8,49	3,73	9,20	4,02	8,65	4,46	9,37	6,04			
Momento da avaliação *	1° mês *	6,27	2,99	7,60	3,95	6,78	2,76	5,56	2,45	Frequência * Momento da avaliação	0,067	
Grupo	Termo											
Momento da avaliação *	1° mês * Pré-termo	7,95	3,30	8,36	3,45	6,84	3,25	6,10	3,58	Frequência * Grupo	0,824	
Grupo	3° mês *											
Momento da avaliação *	3° mês * Pré-termo	8,93	3,98	8,63	4,29	9,01	5,27	8,86	4,22	Frequência * Momento da avaliação*	0,472	
Grupo	3° mês * Pré-termo	8,85	4,04	9,77	4,36	9,85	4,82	11,55	6,44			

* ANOVA e Teste *Bonferroni*; DP: desvio padrão; nível de significância adotado: $p \leq 5\%$

Figuras

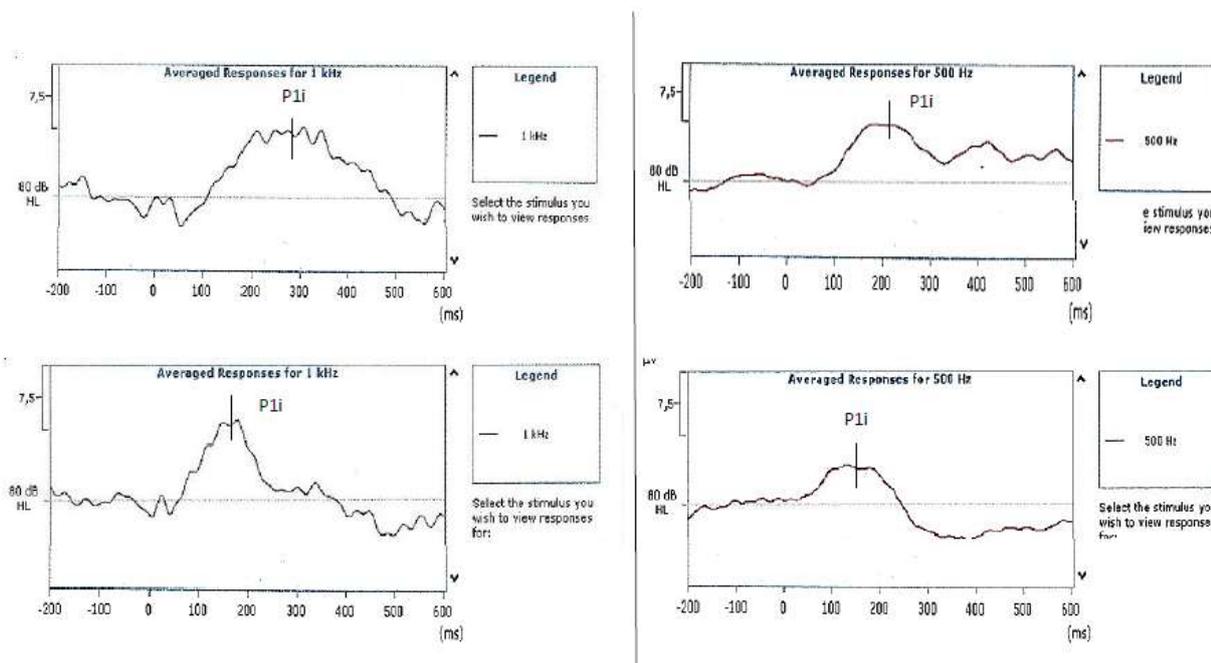


Figura 1 - Exemplo do potencial cortical P1i durante o primeiro mês (imagens superiores) e durante o terceiro mês (imagens inferiores) em sujeitos da presente pesquisa

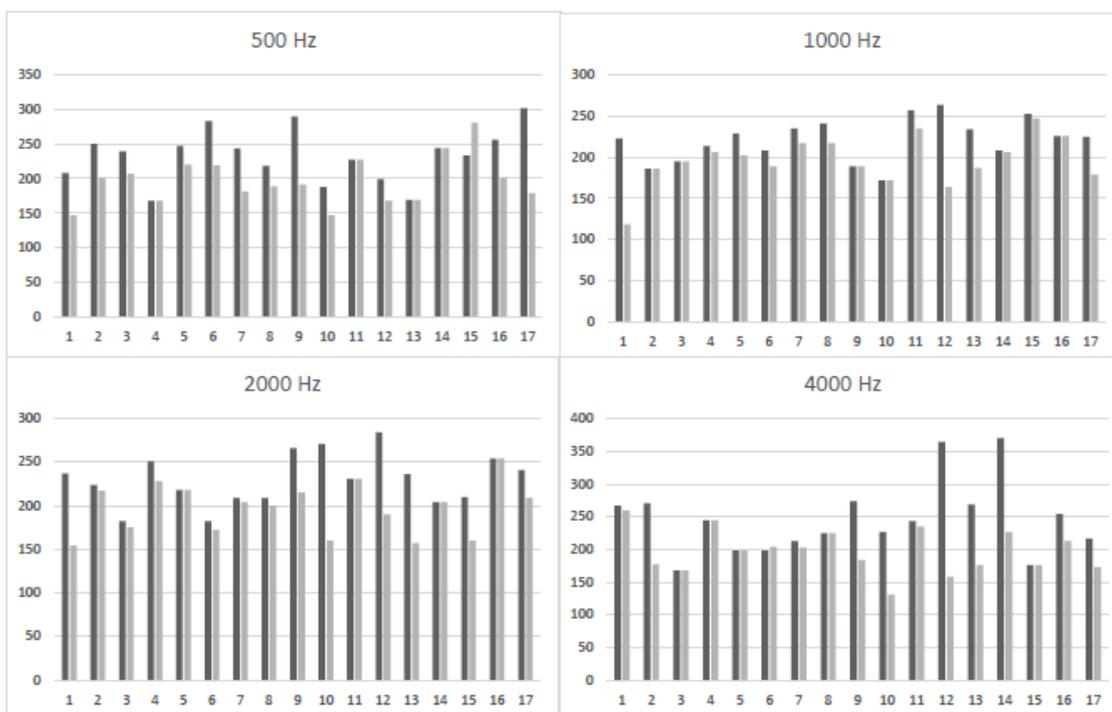


Figura 2 - Gráfico da latência para os diferentes estímulos nos nascidos a termo. A barra preta indica a latência durante o primeiro mês de vida e a cinza durante o terceiro mês de vida

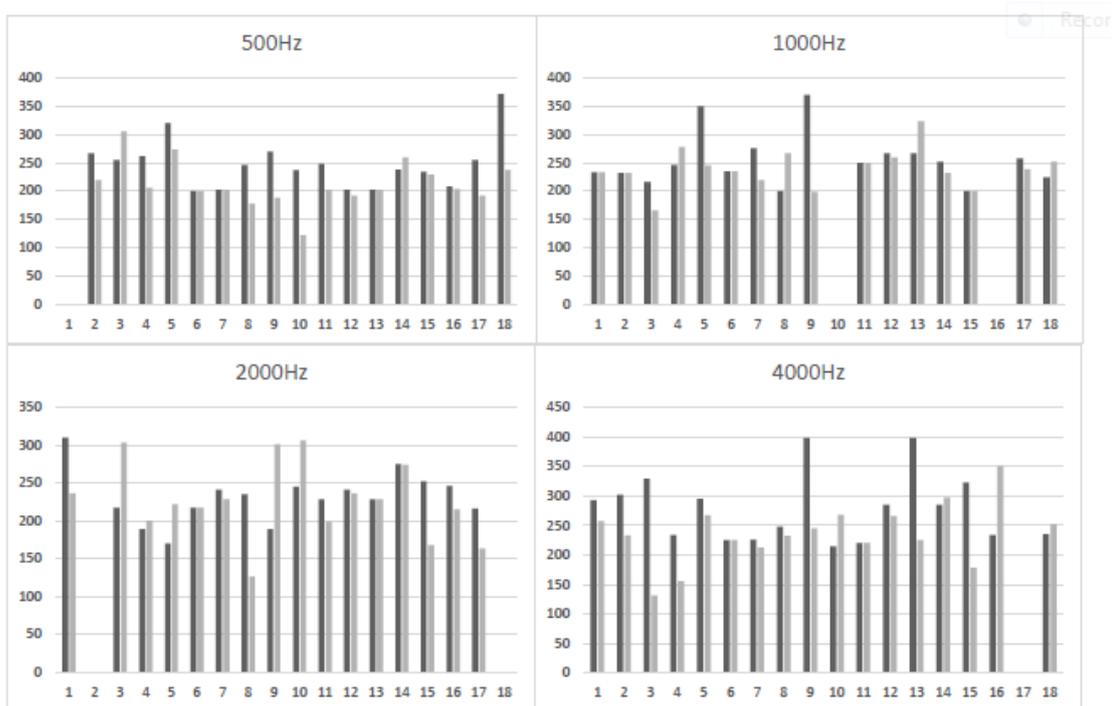


Figura 3 - Gráfico da latência para os diferentes estímulos nos nascidos pré-termo. A barra preta indica a latência durante o primeiro mês de vida e cinza durante o terceiro mês de vida

7.4 ARTIGO 2 – VERSÃO INGLÊS

CORTICAL AUDITORY EVOKED POTENTIAL P1i AS A BIOMARKER OF CENTRAL AUDITORY MATURATION IN TERM AND PRETERM

Abstract

Objectives: To analyze and compare central auditory maturation through cortical auditory P1i potential in full-term and preterm newborns during the first three months of life. **Methods:** We studied 17 full-term and 18 preterm infants, with a positive result in Neonatal Hearing Screening. Cortical auditory potential P1i was investigated during the first and third months of life. The Hearlab System was used to investigate the responses with tone burst stimuli at the frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz. Neonates remained in a light sleep or on alert, while during the third month of life they remained on alert. The latency and amplitude variables of the cortical response were analyzed manually by three judges with experience in electrophysiology. The results were compared with ANOVA, and Bonferroni test. The significance level of 5% was adopted for all analyses. **Results:** The latency values found in the assessment performed in the first month of birth were significantly higher than those found in the third month and the latency values of the preterm birth group were higher when compared to the full-term group, regardless of frequency and time of evaluation. The frequency latency values of 4000 Hz were significantly higher than those of the 500 Hz. The amplitude values found in the assessment performed in the third month of birth were significantly higher than those found in the first month. **Conclusion:** Cortical auditory maturation was observed in both groups, but the results suggest a slower maturation of the auditory structures due to prematurity during the first three months of life.

Keywords: evoked potentials, auditory; infant, premature; infant; child development; electrophysiology.

Introduction

According to data from the World Health Organization (WHO), one in ten children are born prematurely in the world, with one million dying every year due to complications. Of those who survive, many are affected by learning, visual, and auditory problems [1]. Even in the absence of brain lesions, cognitive and language problems are common. One in three children have language abnormalities [2]; therefore, they should be monitored in order to identify early hearing loss and/or central auditory changes [3], including changes related to the maturational process of structures related to hearing [4,5].

Central auditory maturation may be impaired by preterm birth [6,7]. The third gestational trimester is important for maturation of the auditory system, because this is when myelination of the cranial nerve VIII pair to the brainstem occurs [8]. With preterm birth, this process is interrupted and continues in the extrauterine environment, but doubt still exists as to whether this fact accelerates or delays the development of the auditory pathways [7]. In [9], the authors suggest that this interruption, in addition to the external environment, which most often is influenced by the hospital environment, generates disorganization of the auditory pathways. Consequently, changes occur in auditory development, language, and central auditory processing. Other studies provide evidence of these changes in the maturational process and correlate them with neurological alterations [10, 11].

In this sense, the electrophysiology of hearing is of great importance in the stages of child development because it allows a clinician to understand and monitor the maturation of the auditory structures. Although studies of brainstem auditory-evoked potentials are of great value for the understanding of these conditions and evidence differences in the maturational pattern of preterm births [6, 7], the use of long-latency auditory-evoked potentials allows verification of the conditions of the most central auditory structures [12], a fact that has made this evaluation

an additional tool in the study of auditory maturation. Some research has been carried out on preterm births [10, 11, 13-18] to examine the conditions of the central nervous systems of this population that seem to affect the responses to these auditory-evoked potentials [11,16]. In addition, the cortical development of the temporal lobe is one of the main vulnerable areas with preterm birth, and its functionality can be evidenced through cortical auditory-evoked potential (CAEP) [19].

CAEP, represented by the complex P1-N1-P2, is part of the long-latency auditory-evoked potentials. In small children the P1 component is the main visualized area in the tracing, and it has been considered a neurophysiological biomarker of auditory development [20]. This auditory potential can be evoked with different acoustic stimuli, from pure tones to speech stimuli [21], depending on the researcher's objectives. Pure tone stimuli may reflect the organization and cortical development of different central auditory areas that are important in the maturational investigation of this pathway [22].

The early detection of functional alterations of the auditory system in populations considered at risk, such as preterm births, is important for the development of intervention strategies [5]. Despite the studies described, the use of CAEP in infants is still recent and requires research, especially in populations considered at risk for alterations in the development of auditory pathways. Studying CAEP allows access to central auditory structures, and it can be used to investigate the maturation of auditory pathways.

Currently, research involving the study of CAEP in the infant population and the use of automatic analysis device, such as the Hearlab System, has helped to obtain results, especially in young children [23- 25]. Researchers have reported that subjective analysis is still the most used technique, but may be vulnerable to misinterpretation and, therefore, automatic analysis equipment is important, especially in the child population [23, 26].

The Hearlab System is an automatic analysis device developed by the National Acoustic Laboratories in Australia and has high sensitivity for detecting cortical responses and reducing noise and artifacts because the CAEP were more unstable and influenced by noise when compared to short-latency auditory-evoked potentials [27]. Research has already been carried out with this equipment in hearing aid [23, 24] and cochlear implant [28] users and in obtaining auditory cortical threshold [29], demonstrating the effectiveness of this equipment. Therefore, in very young children, the automatic analysis of cortical responses may help a clinician in the interpretation of the results because of the great influence of the maturational process in the morphology of CAEP.

Based on the above, the objective of the present study was to use an automatic device to analyze and compare central auditory maturation through cortical P1i potential in full-term and preterm newborns during the first three months of life, with the hypothesis that a group effect exists in the maturational process during this period of development.

Methods

This is a longitudinal and observational study carried out by the Universidade Federal do Rio Grande do Sul in partnership with the Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. This study was approved by the Research Ethics Committees of both universities under the protocols 44965015.8.1001.5334 and 40667415.0.0000.5479.

Only newborns and infants participated in the study. Their parents or guardians, after receiving information about the objectives and methodology of the research, agreed to the procedures to be performed and signed the Free and Informed Consent Term.

The convenience sample consisted of full-term and preterm babies from the outpatient clinic and the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of hospital of Faculdade de Ciências

Médicas da Santa Casa de São Paulo. Participants were assessed during the first and third month of life in order to verify aspects of central auditory maturation during this developmental period.

In the maternity hospital, the parents or guardians were approached and invited to participate in the research. When they agreed, the evaluation date was provided by the researcher. In addition, the participants' charts were analyzed with the purpose of verifying the inclusion and exclusion criteria of the present study. For the participants of the NICU, the subjects' selection was performed, initially, through the verification of the medical records, also with the purpose of verifying the inclusion and exclusion criteria. After this stage, the parents or guardians were contacted, informed about the research, and, if there was interest and consent, the evaluation date was provided.

Initially, 114 subjects were contacted, and 48 did not agree to participate. During the first month, 66 neonates were evaluated. Of these, 37 returned for the second evaluation during the third month of life. Due to the impossibility of the examination, two infants were excluded, and the final sample consisted of 17 full-term infants (control group) and 18 preterm infants (study group). Newborns were considered preterm if they had gestational age less than or equal to 36 weeks [1]. The subjects who participated in the research were of both sexes and had positive results in the Neonatal Hearing Screening test bilaterally, through transient-evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) and/or automated brainstem auditory-evoked response procedures performed prior to hospital discharge [3]. The TEOAEs and/or automated brainstem auditory-evoked responses were examined using a Madsen Accuscreen device (GN Otometrics, Kastrup, Denmark). For automated brainstem auditory-evoked responses, the electrodes were fixed at the vertex (active), at the position of the C7 vertebra (reference), and at the zygomatic. Results obtained at 35 dBHL with click stimuli were considered satisfactory [30]. A satisfactory/positive TEOAE result was considered to be a signal-to-noise ratio greater than or

equal to 3 dB for a frequency of 1000 Hz and 6 dB for frequencies above 1000 Hz (at least three of the five frequencies surveyed) bilaterally [31].

The following inclusion criteria were used for full-term infants: gestational age greater than or equal to 37 weeks, absence of risk indicators for hearing loss according to the Joint Committee on Infant Hearing (2007) [3], in good health, a positive result in Neonatal Hearing Screening test, electrophysiological record of adequate morphological quality, and cooperation of the subjects in the test. For the group of preterm births, the following inclusion criteria were adopted: gestational age less than or equal to 36 weeks, in good health, a positive result in Neonatal Hearing Screening test, electrophysiological record of adequate morphological quality, and cooperation of subjects in test. Subjects with neurological abnormalities, syndromes, and poor quality examination records, and those who did not cooperate during the exam, were excluded from the study. Subjects with hearing impairment syndromes, family history of hearing impairment, congenital anomalies, neurological disorders, congenital infection, bacterial meningitis, and blood transfusion were also excluded from the preterm group [32].

Among the group of preterm births, one subject was classified as extremely premature, ten as moderate, and seven as borderline. A previous statistical analysis (analysis of variance; ANOVA) did not show differences between the different gestational age classifications for the variables analyzed in this study and, therefore, the preterm births constituted a single group.

In the first stage of the evaluation, the subjects in both groups were evaluated between 38 and 43 weeks postconceptional age, and for the second stage between 49 and 57 weeks, considering the corrected age for the group of preterm newborns.

All subjects were reassessed by means of TEOAEs and submitted to the investigation of CAEP during the first and third months of life. In the present research the cortical potential P1 was analyzed, characterized by a peak between 150 and 400 ms, which was denominated

P1i (P = positive, 1 = first peak, and i = infant). Such nomenclature was used in order to differentiate the P1 described in the tracing of adult individuals [14]. It should be noted that due to the type of stimulus used (tone burst), only a positive peak was observed in the electrophysiological tracing, reflecting the characteristics of the acoustic stimulus.

For the research of the P1i, Hearlab System equipment developed by the National Acoustic Laboratories in Australia was used. The cortical tone evaluation module was used for the examination of CAEP in the frequencies of 500, 1000, 2000, and 4000 Hz at 80 dBHL, monaural, after choosing of a random side. The equipment was calibrated in dBHL. Each subject performed the evaluation on only one side, and the same side was maintained between the first and second evaluation because the equipment had one channel and did not allow simultaneous evaluation in both ears. The side chosen was according to the position of the neonate in the lap of the mother, maintaining the comfort of both. A previous statistical analysis of the results during this evaluation period did not show differences between the evaluated sides for the analyzed variables. Such protocol and results were also described in another study [33].

The CAEP was examined by air conduction, with inserted ER-3A headphones. The choice of stimulus type was due to the availability of the equipment and the fact that the use of tone burst stimuli can reflect the organization and cortical development of different central auditory areas that are important in the maturational investigation [22]. The equipment had previously been calibrated by a qualified professional according to the technical specifications.

The procedure was performed in an acoustically and electrically treated room. The parents or guardians sat in a comfortable chair, with the participants comfortably positioned on their laps. The temperature of the evaluation environment was controlled and maintained at 24°C and the ambient noise did not exceed 35 dB (A).

The electrodes were fixed in the following positions: active electrode in vertex (Cz) (middle line of head), the ground electrode at the forehead (Fpz), and the reference electrodes

on the right or left mastoid (M2 or M1) after cleansing the skin with Nuprep abrasive paste. Their impedance did not exceed 5 kohms.

In order to perform the electrophysiological research, the neonates remained in a light sleep during [33] or on alert in the first month of life, whereas infants remained on alert during the third month of life. To guarantee the behavioral status of the newborns, the Brazelton scale (1973) [34] was used. The alert state during the third month was maintained through play instruments presented to the children. In the first month of life, a previous analysis was performed with 15 neonates in light sleep and 10 on alert, and no statistically significant difference was observed for the variables analyzed (P value on ANOVA > 0.4). Because of this, and because neonates spend most of their time in light sleep, it was decided to evaluate them in these behavioral state during the first month of life.

The parameters for the research were tone burst stimulus, alternating polarity, cosine envelope, 1.125 ms stimulus interval, duration of 40 ms, velocity of 0.5 Hz, 10 ms rise-fall, 30 ms plateau, high pass filter of 0.16 Hz, and low pass of 0.30 Hz, according to the equipment manual [35].

The noise level was monitored throughout the evaluation. The maximum level of stimulus rejection considered was 20% of total stimuli. The equipment has a favorable control of artifacts and allows the audiologist to be monitored. Residual noise values less than or equal to 3.2 μV indicate good signal quality. Values between 3.2 and 3.6 μV were intermediate values and values greater than 3.6 μV indicate poor signal recording quality [35]. In this study, the maximum value allowed for noise was 3.6 μV and, for this reason, two participants with extreme agitation and excessive movement were excluded.

The presence or absence of P1i cortical potential was automatically detected by the equipment, which applied Hotelling's T2 test to analyze the signal-to-noise ratio of the responses obtained at each frequency. In this case, each sample was divided into nine portions

within the analysis period of 50 ms each in a window of up to 500 ms. The mean of each point was tested using the multivariate ANOVA. The applied statistical test determined whether the waveform hypothesis was different from random noise. Responses were considered present when the P value was $\leq 5\%$; that is, when the response was greater than the noise and with at least 50 stimuli for each frequency tested. It should be emphasized that cortical auditory responses require a smaller number of stimuli to be evoked due to the habituation of the central nervous system [36]. When the response was considered present by the equipment with at least 50 stimuli, the evaluation was interrupted by the evaluator.

The tracings were not replicated due to the fact that the equipment has automatic analysis and does not allow the visualization of two tracings simultaneously. This protocol is in accordance with the recommendations of the British Society of Audiology (2016) [36] for this type of procedure with automatic analysis equipment.

The latency and amplitude parameters of each wave for each frequency that was evaluated in this study were manually considered by three judges with experience in electrophysiology, because this marking was not performed by the equipment. The evaluations were performed blindly, without influence of the marking of the results according to the group. The examiners were instructed to perform the P1i marking on the highest positive peak observable within the 500 ms window. The amplitude was considered from the baseline (zero point) to the point of greatest amplitude of the wave. Figure 1 exemplifies the response obtained during the first and third months of life in subjects of the research.

The data were tabulated in Excel spreadsheets and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program version 20.0. The following statistical tests were used: Student's t -test, chi-square test, ANOVA, and Bonferroni test. The significance level of 5% was adopted for all analyses.

Results

The data described in the sample are shown in Table 1.

Table 2 shows that the latency values found in the evaluation performed in the first month of birth were significantly higher than those found in the third month ($P < 0.001$), regardless of the frequency and the evaluation group. In addition, the latency values of the preterm birth group were higher when compared to the full-term group, regardless of frequency and time of evaluation ($P < 0.001$).

The frequency latency values of 4000 Hz were significantly higher than those of the 500 Hz frequency, regardless of the moment of evaluation and the group ($P = 0.008$ for the term group and $P = 0.038$ for the preterm group). The latency value of 1000 Hz in the first month was greater than 500 Hz in the third month, regardless of the assessment group. Also, the 4000 Hz latency in the first month was greater than 2000 Hz in the first month, and higher than all frequencies in the third month, regardless of the group (Table 2).

It was observed that the latency values of the preterm group for the frequencies of 1000 Hz and 4000 Hz were higher than latency values for frequencies of 500, 1000, and 2000 Hz (Table 2).

Table 3 shows that the amplitude values found in the evaluation performed in the third month of birth were significantly higher than those found in the first month ($P < 0.001$), regardless of the frequency and the evaluation group.

For full-term group, all subjects presented responses in the first and third months of life, whereas in the preterm group, two subjects did not present responses in the first month for 1000 Hz and 2000 Hz, and one subject for 500 Hz and 4000 Hz. As the responses were not detected in the first month of life, they could not be compared with the subject in the third month of life. Although the analysis of the presence and absence of the responses was not the objective of this

study, these differences were not statistically significant between groups when analyzed using the chi-square test ($P = 0.324$ for 500 Hz and 4000 Hz, $P = 0.157$ for 1000 Hz and 2000 Hz), and thus did not influence the results analyzed.

Discussion

In this study, it was possible to evaluate the central auditory maturation during the first three months of full-term and preterm infants through the CAEP P1i for different tonal stimuli. The scientific literature describes how this potential is a neurophysiological biomarker that is feasible in the study of typical and atypical auditory development of children [37]. In addition, the use of different stimuli to evoke the responses is important because they reflect the organization and development of cortical auditory generators [22].

It should be noted that both groups had the same mean age in the evaluations, and for the preterm group the corrected age was used. Age correction was based on the objectives of the present study, which aimed to verify the functionality of the central auditory structures during the same period of development between groups and based on other studies [38, 39].

In this study, a decrease in latency values was observed for all frequencies used to evoke the P1i component from the first to the third month of life in both groups and regardless of frequency. These results corroborate with the scientific literature, which reports that this component is the main visualized area in the children's tracing and decreases its latency according to central auditory maturation [20, 37, 40]. It is believed that the site that generates this component is the Heschl's gyrus, located in the primary auditory cortex [41]. Thus, the latency modifications refer to the faster processing of the sound stimulus in the primary auditory cortex as a function of myelination of the auditory pathways.

Despite the decrease in latency of the P1i component, in both groups, the maturation of central auditory structures was different between groups, because it was verified that latency values of the preterm birth group were higher when compared to the full-term group, regardless of frequency and time of evaluation. This suggests typical development in the full-term group and slower maturation in the preterm group, despite corrected age. These results corroborate with the scientific literature that, despite different methodologies, shows evidence of changes during the maturational process of preterm births evaluated through CAEP [10,17] and correlates them with language and/or cognitive changes throughout development [10]. These results also corroborate with a study [42] in which the authors analyzed different cortical auditory potentials in the first and third months of life between full-term and preterm infants. Despite the methodological differences, which are common among studies involving CAEP, the authors also found greater differences in latencies of potentials during the third month of life, suggesting central auditory system immaturity in the preterm group, despite the corrected age.

In a literature review, Moossavi and Panahi (2017) [5] wrote a study that pointed out changes along the developmental timeline of preterm infants [7,19]. Findings show reduced brain volume when compared to full-term births at the same corrected age, especially in the temporal lobe, which implies changes in memory and language [19]. These studies support the results found in the preterm births of the present study, since the P1i component is generated in the temporal lobe.

The results of this study also agree with a recent meta-analysis [7], in which the authors analyzed studies with brainstem auditory-evoked potentials of term and preterm newborns evaluated at 37-46 weeks of gestational age (term). The authors verified that differences exist in the maturational process of these groups, and the preterm neonates present delays in the interpeak intervals of brainstem auditory-evoked potentials, reflecting atypical maturation

along the auditory pathway. The authors suggest that studies be conducted to verify whether such differences are sustained throughout the maturational process. The researchers also say that this immaturity probably extends to central auditory levels, a fact that was verified in the present study during the period of development evaluated.

The use of different stimuli to evoke the responses was important to verify the tonotopic maturation [22]. In this study, the latency values of the 4000 Hz frequency were significantly higher than those of the 500 Hz frequency, regardless of the moment of evaluation and the group. Authors report that the ability of the central auditory nervous system to discriminate pure tones of 4000 Hz is worse when compared to 500 Hz before the age of three months. After this age group, this is reversed, and children tend to discriminate better pure tones of 4000 Hz when compared to 500 Hz tones [43]. Thus, the higher latency in the 4000 Hz frequency when compared to 500 Hz, regardless of the group and the age of evaluation, may be related to the age range of the subjects, which were evaluated until three months of life [43].

Nevertheless, in relation to the frequency comparison, it was observed that the 1000 Hz latency in the first month of life was statistically higher than the 500 Hz latency in the third month of life, suggesting maturation of the central regions related to 500 Hz. Other authors [22] also showed better responses of cortical potentials when evoked from more low frequency stimuli when compared to high frequencies, justifying the findings of this study. Also, the latency value at 4000 Hz was higher than 2000 Hz in the first month of life and higher than all frequencies in the third month, regardless of the group evaluated. This result complements the others, because in this study it was evident that the cortical auditory responses to the higher tones had a higher latency when compared to low tones, especially in the first month of life, because the central nervous system auditory immaturity is more evident, agreeing with previous studies [22, 43].

When comparing groups, the latency values of preterm neonates at the frequency of 1000 Hz and 4000 Hz were higher than those born at term compared to the frequencies of 500, 1000, and 2000 Hz. As already explained, the preterm infants presented a maturational delay when compared to the full-term births, which justifies these results. No studies were found to compare the fact that the difference was only found in two frequencies. It is believed that this may be related with the possible central tonotopic disorganization of this group at this age. In addition, it should be emphasized that preterm infants are usually exposed to environments that often present a reduced quality of acoustic stimulation when compared to full-term infants, compromising neuroplasticity of the auditory system [5,9]. In this study, some newborns remained in NICU, a fact that may have influenced the results, as suggested by authors, because overexposure to high frequency noise in this period of development can disrupt the functional organization of auditory cortical circuits [5,9].

In relation to the amplitude of the P1i component (i.e., the magnitude of the electrical activity in the primary auditory cortex), a similar behavior was observed in both groups during the first and third months of life, regardless of frequency. An increase was observed from the first to the third month in all frequencies evaluated. This fact corroborates with some studies [13, 37] that also describe increased amplitude for the P1 potential in the first months of life. A study [13] verified differences in the amplitude of the cortical potentials analyzed during the third month of life, which was lower for the preterm neonates, suggesting risks for cognitive alterations in this population. In this study, the amplitude values did not differ between groups. It is believed that this result is due to the large variation in μV in groups. Thus, in this study, latency values were more reliable for predicting maturational differences between full-term and preterm infants.

Besides the quantitative differences, the subjective analysis of the tracings also allowed identification of changes from the first to the third month of life in both groups, and in the first

month the morphology of the P1i component was more rounded, whereas in the third month the same showed better formation of the component. This fact corroborates with a study [12] in which the author verified improvement of the morphology of the tracing throughout the maturational process. In addition, the authors of the present study observed differences in the morphology of the tracings that proved to be better in the full term, which also corroborates the immaturity of the central nervous auditory pathway of preterm births at this age.

In this study, it was observed that some preterm births did not present responses in the first month of life on some isolated frequencies. This difference was not statistically significant and did not influence the results of the comparisons made for the latency and amplitude variables. Despite the environment and the condition of the subjects being controlled, this result calls attention to and may be associated with two possible justifications. First is that studies in adults have shown that a small proportion of people do not exhibit a strong CAEP even when stimulus is audible; the electrophysiological response is worse than the behavioral [25, 35]. The second and perhaps most plausible justification for the fact that this absence of response occurred only in the preterm group is related to the fact of the maturational influence on CAEP. Authors [44] described changes in the trace, which varies from level I to V, demonstrating that neurological immaturity is related to the negative polarity of the P1 component and that as maturation occurs, the polarity becomes positive. Because these subjects presented responses in the third month of life, it is believed that due to neurological immaturity being greater in the first month of life, the P1 component did not exhibit sufficient amplitude to be detected automatically by the equipment, which determined the absence of response.

The arousal state of the subjects is important to obtaining the CAEP. In this study, neonates were evaluated in light sleep, whereas infants at three months of age were assessed while alert. Because neonates spend most of their time sleeping, it is difficult to keep them awake during the evaluation. Other studies also conducted the evaluation of CAEP during light

sleep in the neonatal period [12,16,45]. During light sleep in the neonatal period the acetylcholine levels, an important neurotransmitter/hormone for maintaining wakefulness, are similar with wakefulness [46]. This fact would justify the possibility of conducting CAEP research in this neonatal arousal state.

Although the results were satisfactory during the first month of life, REM sleep time decreases with increasing age [47], which could compromise the results from the cortical auditory assessment in older children. Because of this, during the third month of life the individuals were evaluated while alert, which is in agreement with other researchers [21,23,48].

From the present research it was possible to verify that the maturation of the central auditory structures can be studied through the cortical potential P1i, which is an additional tool. In addition, differences were observed in the maturational processes of full-term and preterm births during the first three months of life, suggesting, from all described results, that the maturational velocity at the central level is slower in the preterm births, even at the corrected age. The literature suggests that these changes identified in the early developmental period can lead to changes in language and/or cognition [10,11].

Further studies during the first years of life are needed to better understand the impact of these observed differences up to three months of life. Longitudinal studies may verify if there is spontaneous recovery of these responses during development or if they are already predictive of changes in central auditory processing.

Conclusion

A decrease was observed in the latency of the P1i component in the of full-term and preterm infant groups during the first three months of life, with group effect, which was more

systematic in the group of full-term births. The results suggest a slower maturation of the central auditory structures due to prematurity during the first three months of life.

References

- [1] Born Too Soon, The Global Action Report on Preterm Birth, World Health Organization, 2012, pp. 1-126.
- [2] N. Paquette, P. Vannasing, J. Tremblay, F. Lefebvre, M.S. Roy, M. McKerral, A. Gallagher, Early electrophysiological markers of atypical language processing in prematurely born infants, *Neuropsychologia*. 79 (2015) 21–32.
- [3] Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs, *Pediatrics*, 120 (2007) 898–921.
- [4] J.W. Pasman, J.J. Rotteveel, B. Maassen, R. de Graaf, Y. Visco, Diagnostic and Predictive Value of Auditory Evoked Responses in Preterm Infants: II. Auditory Evoked Responses, *Pediatr. Res.* 42 (1997) 670-677.
- [5] A. Moossavi, R. Panahi, The effects of preterm birth on neural development, language acquisition, and auditory system, *Aud. Vest. Res.* 26 (2017) 117-124.
- [6] R.M.G. Angrisani, A.P.D. Bautzer, C.G. Matas, M.F. Azevedo, Auditory brainstem response in neonates: influence of gender and weight/gestational age ratio, *Rev. Paul. Pediatr.* 31 (2013) 494-500.
- [7] L.W. Stipdonk, N. Weisglas-Kuperus, M.C.J. Franken, K. Nasserinejad, J. Dudink, A. Goedegebure, Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis, *Dev. Med. Child. Neurol.* 58 (2016) 1009-1015.
- [8] S. Coenraad, M.S. Toll, H.L.J. Hoeve, A. Goedegebure, Auditory brainstem response morphology and analysis in very preterm neonatal intensive care unit infants, *Laryngoscope*. 121 (2011) 2245-2249.
- [9] A. Lahav, E. Skoe, An acoustic gap between the NICU and womb: A potential risk for

compromised neuroplasticity of the auditory system in preterm infants, *Front. Neurosci.* 8 (2014) 1-8.

[10] N. L. Maitre, W.E. Lambert, J.L. Aschner, A.P. Key, Cortical speech sound differentiation in the neonatal intensive care unit predicts cognitive and language development in the 2 years of life, *Dev. Med. Child. Neurol.* 55 (2013) 834-839.

[11] H. Hövel, E. Partanen, E. Tideman, K. Stjernqvist, L. Hellström-Westas, M. Houtilainen, V. Fellman, Auditory event-related potentials are related to cognition at preschool age after very preterm birth, *Pediatr. Res.* 77 (2015) 570-578.

[12] E. Kushnerenko, Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy, Doctoral dissertation, Department of Psychology, 2003, pp. 1-97.

[13] V. Fellman, E. Kushnerenko, K. Mikkola, R. Ceponiene, J. Leipälä, R. Näätänen, Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction?, *Pediatr. Res.* 56 (2004) 291-297.

[14] P.S. Bisiacchi, G. Mento, A. Suppiej, Cortical auditory processing in preterm newborns: An ERP study, *Biol. Psychol.* 82 (2009) 176-185.

[15] D.D. Didoné, M.V. Garcia, A.F. da Silveira, Long latency auditory evoked potential in term and premature infants, *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 18 (2014) 16-20.

[16] A. Suppiej, E. Cainelli, A. Cappellari, M. Ermani, S. Sartori, P.S. Bisiacchi, Neonatal Cortical Auditory Evoked Potentials Are Affected by Clinical Conditions Occurring in Early Prematurity, *J. Clin. Neurophysiol.* 32 (2015) 419-423.

- [17] N. Paquette, P. Vannasing, J. Tremblay, F. Lefebvre, M.S. Roy, M. McKerral, F. Lepore, M. Lassonde, A. Gallagher, Early electrophysiological markers of atypical language processing in prematurely born infants, *Neuropsychologia*. 79 (2015) 21-32.
- [18] A. Melo, P. Sleifer, I.C. Rechia, E.P.V. Biaggio, Cortical auditory evoked potentials in full term and preterm neonates : gender and risk factors for hearing impairment, *Audiol. Commun. Res.*21 (2016) 1-7.
- [19] T. Nishida, T. Kusaka, K. Isobe, I. Sonoko, K. Okubo, T. Iwase, K. Kawada, M. Namba, T. Imai, S. Itoh, Extrauterine environment affects the cortical responses to verbal stimulation in preterm infants, *Neurosci. Lett.* 443 (2008) 23-26.
- [20] A. Sharma, M. Dorman, A. Spahr, A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation, *Ear. Hear.* 23 (2002) 532-539.
- [21] B. Cone, R. Whitaker, Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77 (2013) 1162-1173.
- [22] J.L. Wunderlich, B.K. Cone-Wesson, Maturation of CAEP in infant and children: A review, *Hear Res.* 212 (2006) 212-223.
- [23] H.W. Chang, H. Dillon, L. Carter, B. Van Dun, S.T. Young, The relationship between cortical auditory evoked potential (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss, *Int. J. Audiol.* 51 (2012) 663-670.
- [24] V. Dun, L. Carter, H. Dillon, Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds, *Audiol. Res.* 12 (2012) 65-76.
- [25] V. Dun, H. Dillon, M. Seeto, Estimating hearing threshold in hearing-impaired adults through objective detection of cortical auditory evoked potentials, *J. Am. Acad. Audiol.* 26 (2015) 370-383.
- [26] G. Lightfoot The N1-P2 cortical auditory evoked potentials in threshold estimation,

Insights in practice. (2010).

[27] L. Carter, M. Golding, H. Dillon, J. Seymour, The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques, *J. Am. Acad. Audiol.* 21 (2010) 347-357.

[28] J. Kosaner, V. Dun, O. Yigit, M. Gultekin, S. Bayguzina, Clinically recorded cortical auditory evoked potentials from paediatric cochlear implant users fitted with electrically elicited stapedius reflex thresholds, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 108 (2018) 100-112.

[29] A. A. Alanazi, N. Nicholson, S. R. Atcherson, P. Martin, The hearlab cortical tone evaluation (cte) protocol: a clinical feasibility study, *J. Hear. Sci.* 6 (2017) 54-62.

[30] T.A. Sena-Yoshinaga, M.G. Almeida, I.F. Côrtes-Andrade, D.R. Lewis, Neonatal hearing screening with automated auditory brainstem response : using different technologies, *Audiol. Commun. Res.* 19 (2014) 19-24.

[31] R. Mota, M. Carvalho, S.G.G. Sanches, M.S. Costa, A.S. Durante, Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates, *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 81 (2015) 491-497.

[32] F.M. Ribeiro, R.M. Carvalho, A.M. Marcoux, Auditory Steady-State Evoked Responses for Preterm and Term Neonates, *Audiol. Neurotol.* 15 (2010) 97-110.

[33] L.S. Oliveira, D.D. Didoné, A.S. Durante, Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates, *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.01.001>

[34] T.B. Brazelton, Neonatal behavioral assessment scale, Heinemann Medical, London, 1973.

[35] Hearlab System Operator's manual, 2010, pp. 1-126.

[36] British Society of audiology, Recommended procedure, Cortical Auditory Evoked Potential (CAEP) testing, 2016, pp. 1.-37.

[37] V.L. Shafer, Y.H. Yu, M. Wagner, Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years

of age, *Int. J. Psychophysiol.* 95 (2015) 77-93.

[38] J.J. Rotteveel, R. de Graaf, D.F. Stegeman, E.J. Colon, Y.M. Visco, The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. V. The auditory cortical response (ACR), *Hear. Res.* 27 (1987) 95-110.

[39] J.M. Therien, C.T. Worwa, F.R. Mattia, R.A. de Regnier, Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants, *Dev Med Child Neurol.* 46 (2004) 816-824.

[40] A. Sharma, N. Kraus, T.J. Mcgee, T.G. Nicol, Developmental changes in P1 and N1 central auditory, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 104 (1997) 540-545.

[41] C.W. Ponton, J.J. Eggermont, B. Kwong, M. Don, Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials, *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000) 220-236.

[42] J.W. Pasman, J.J Rotteveel, R. de Graaf, D.F. Stegeman, Y.M. Visco, The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERS), *Early. Hum. Dev.* 31 (1992) 113-129.

[43] L.W. Olsho, E.G. Koch, C.F. Halpin, Level and age effects in infant frequency discrimination, *J. Acoust. Soc. Am.* 82 (1987) 454-464.

[44] D. Kurtzberg, P.L. Hitpert, J.A. Kreuzer, H.G. Vaughan Jr, Differential maturation of cortical auditory evoked potentials to speech sounds in normal full term and very low-birthweight infants, *Dev. Med. Child. Neurol.* 26 (1984) 466-475.

[45] A. Suppiej, G. Mento, V. Zanardo, M. Franzoi, P.A. Battilstella, M. Ermani, et al. Auditory processing during sleep in preterm infants: An event related potential study, *Early. Hum. Dev.* 86 (2010) 807-812.

[46] B.E. Jones, From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates, *Trends. Pharmacol. Sci.* 26 (2005) 578-86.

[47] M. Eisermann, A. Kaminska, M.L. Moutard, C. Soufflet, P. Plouin, Normal EEG in Childhood: From neonates to adolescents, *Clin. Neurophysiol.* 43 (2013) 35-65.

[48] S.C. Purdy, M. Sharma, K.J. Munro, C.L.A. Morgan, Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing, *Clinical Neurophysiol.* 124 (2013) 474-480.

Table 1 - Characterization of the sample

Variables	Total sample (n=35)	Term (n=17)	Preterm (n=18)	<i>P</i> -value
Gestacional age (weeks)	Average	39.76	33.46	<0.001*
	Minimum	38	29	
	Maximum	41	36	
	Standard Deviation	0.90	2.22	
Age at first evaluation (weeks)	Average	41.40	40.08	0.686*
	Minimum	39	38	
	Maximum	43	43	
	Standard Deviation	1.24	1.22	
Age at second evaluation (weeks)	Average	52.52	51.94	0.306*
	Minimum	51	49	
	Maximum	55	57	
	Standard Deviation	1.37	1.89	
Ear	Right	10	11	0.890**
	Left	7	7	
Gender	Female	8	6	0.407**
	Male	9	12	

* Student's *t*-test; ** chi-square test; significance level adopted: $p \leq 5\%$

Table 2 - Comparison of latency values of P1i, according to frequency, moment of evaluation and group

Factor	Level of Factor	Frequency								Effect	P-value	Bonferroni test
		500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz				
		Average	SD	Average	SD	Average	SD	Average	SD			
Moment of evaluation	1st	235.90	37.00	237.52	43.29	227.28	29.11	263.66	61.94	Moment of evaluation	<0.001*	1st > 3rd
	3rd	204.29	37.65	220.14	40.87	213.51	42.40	216.03	46.74			Group
Group	Term	214.71	40.70	208.65	30.37	213.44	33.60	221.56	51.91	Moment of evaluation * Group	0.276	
	Preterm	223.03	40.09	249.97	44.10	226.90	40.56	255.80	61.60			Frequency
Moment of evaluation * Group	1st * Term	233.06	38.66	221.12	25.93	229.94	29.44	245.88	56.08	Frequency * Moment of evaluation	0.047*	1st 1000Hz > 3rd 500Hz; 1st 4000Hz > 1st 2000Hz, 3rd 500Hz, 3rd 1000Hz, 3rd 2000Hz, 3rd 4000Hz
Moment of evaluation * Group	1st * Preterm	239.92	35.78	260.75	52.80	223.50	29.51	288.83	63.33	Frequency * Group	0.038*	Preterm 1000Hz > Term 500Hz, Term 1000Hz, Term 2000Hz; Preterm 4000Hz > Term 500Hz, Term 1000Hz, Term 2000Hz, Preterm 500Hz
Moment of evaluation * Group	3rd * Term	196.35	34.71	196.18	29.99	196.94	29.71	197.24	33.99	Frequency * Moment of evaluation * Group	0.447	
Moment of evaluation * Group	3rd * Preterm	211.78	39.72	242.78	37.11	229.17	47.22	233.78	50.94			

*Repeated Measures ANOVA and Bonferroni test; SD: standard deviation; Significance level adopted: $p \leq 5\%$

Table 3 - Comparison of amplitude values of P1i, according to frequency, moment of evaluation and group

Factor	Level of Factor	Frequency								Effect	P-value	Bonferroni
		500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz				
		Average	SD	Average	SD	Average	SD	Average	SD			
Moment of evaluation	1st	6.97	3.18	7.91	3.71	6.81	2.92	5.78	2.92	Moment of evaluation	<0.001*	3rd > 1st
	3rd	8.89	3.95	9.21	4.30	9.44	4.99	10.24	5.56			
Group	Term	7.60	3.72	8.11	4.10	7.89	4.30	7.21	3.79	Moment of evaluation * Group	0.786	
	Preterm	8.49	3.73	9.20	4.02	8.65	4.46	9.37	6.04			
Moment of evaluation * Group	1st * Term	6.27	2.99	7.60	3.95	6.78	2.76	5.56	2.45	Frequency * Moment of evaluation	0.067	
Moment of evaluation * Group	1st * Preterm	7.95	3.30	8.36	3.45	6.84	3.25	6.10	3.58	Frequency * Group	0.824	
Moment of evaluation * Group	3rd * Term	8.93	3.98	8.63	4.29	9.01	5.27	8.86	4.22	Frequency * Moment of evaluation * Group	0.472	
Moment of evaluation * Group	3rd * Preterm	8.85	4.04	9.77	4.36	9.85	4.82	11.55	6.44			

*Repeated Measures ANOVA and Bonferroni test; SD: standard deviation; Significance level adopted: $p \leq 5\%$

Figures

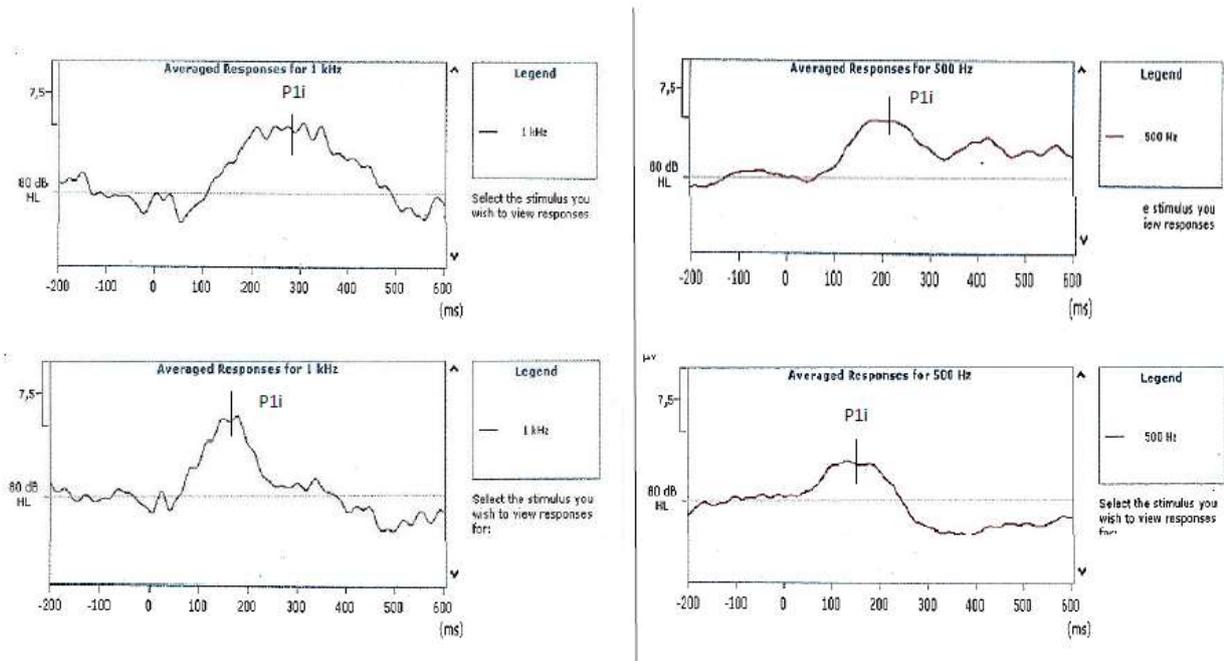


Figure 1 - Example of cortical potential P1i of the first (upper images) for the third month of life (inferior images) in subjects of the present research

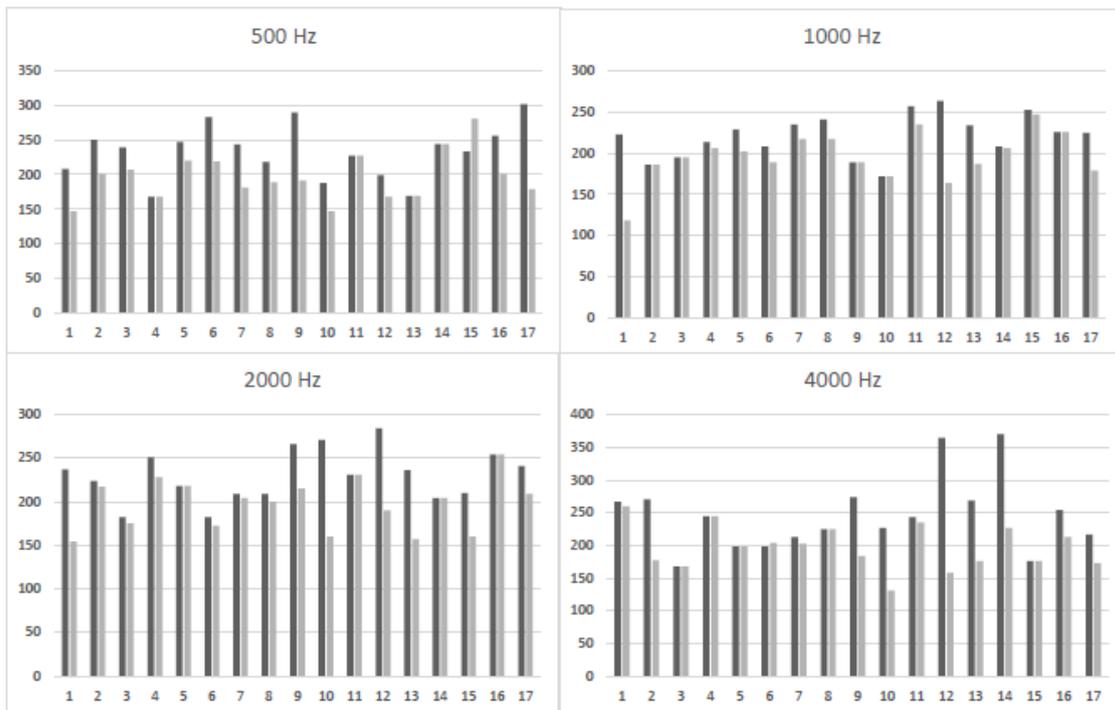


Figure 2 - Latency graph for the different stimuli in full-term infants. The black bar indicates the latency in the first month and the gray bar in the third month of life

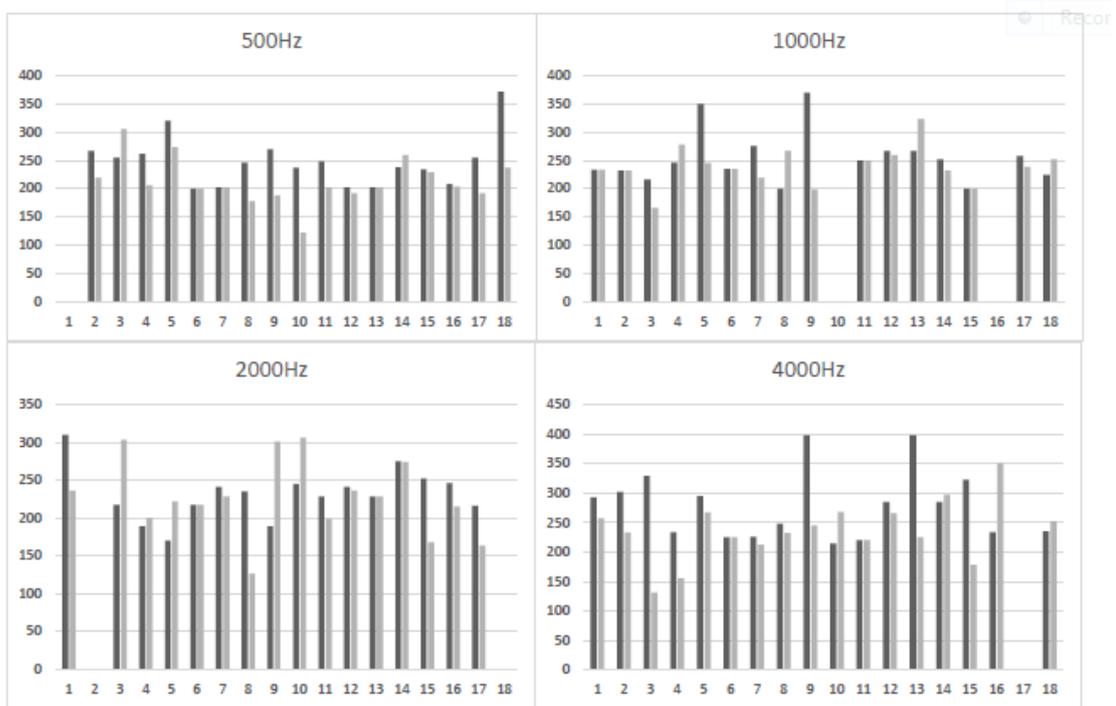


Figure 3- Latency graph for the different stimuli in preterm infants. The black bar indicates the latency in the first month and the gray bar in the third month of life

7.5 ARTIGO 3 – VERSÃO PORTUGUÊS

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL NA AVALIAÇÃO DE NEONATOS: UM ESTUDO SOBRE O NÍVEL MÍNIMO DE RESPOSTA EM NASCIDOS TERMO E PRÉ-TERMO

Resumo

Introdução: A pesquisa do nível mínimo de resposta cortical vem sendo alvo de diferentes estudos em adultos. Devido às questões maturacionais, pouco se sabe sobre essas respostas em neonatos. Com o avanço tecnológico, equipamentos de análise automática surgiram com objetivo de retomar essa avaliação em populações específicas. Dessa forma, novos estudos são necessários para que se possa verificar a viabilidade da utilização desse potencial auditivo na obtenção de níveis mínimos de respostas na população infantil. **Objetivo:** Verificar e comparar a latência e amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical em neonatos a nascidos termo e pré-termo. **Métodos:** Estudo transversal, comparativo em que participaram 59 neonatos, sendo 35 nascidos a termo e 24 nascidos pré-termo, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal. Utilizou-se o equipamento *Hearlab System*, com pesquisa do potencial P1i com estímulo *tone burst* nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz. A pesquisa do nível mínimo de resposta variou de 80 à 0 dBnNA, sendo detectado automaticamente. Os resultados foram comparados entre os grupos, avaliando-se a latência e amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical. **Resultados:** Os valores médios obtidos para o nível mínimo de resposta cortical no grupo de nascidos termo foi de $26 \pm 8,81$; $26,14 \pm 6,97$; $29 \pm 7,65$; e $29,43 \pm 7,04$ dBnNA e para os nascidos pré-termo de $31,96 \pm 10,41$; $34,13 \pm 11,34$; $33,64 \pm 11,03$ e $37,73 \pm 11,92$ dBnNA, para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz, respectivamente.

Houve diferença entre os grupos para a variável latência em 4000Hz e para os níveis mínimos de respostas em 500, 1000 e 4000Hz, com valores maiores para os nascidos pré-termo.

Conclusão: Foi possível obter os valores de latência e amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical em neonatos nascidos a termo e pré-termo, sendo os resultados diferentes entre os grupos, com valores maiores para os nascidos pré-termo.

Palavras-chave: recém-nascido; eletrofisiologia; limiar auditivo; potenciais evocados auditivos.

Introdução

Os potenciais evocados auditivos corticais (PEAC) foram descobertos e utilizados na pesquisa de limiar eletrofisiológico na década de 60 e 70. Devido à algumas dificuldades técnicas e com a descoberta dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, essa avaliação foi abandonada por diversos pesquisadores e, até os dias de hoje não é realizada na prática clínica com esse objetivo, pois ainda carece de estudos.

Alguns pesquisadores acreditam que a utilização dos PEAC tem vantagens em relação aos potenciais evocados auditivos de curta latência, tais como, promover informações sobre funções auditivas centrais^{1,2}, amplitude maior das respostas devido à proximidade dos eletrodos com a fonte geradora, e melhor correlação com os limiares auditivos comportamentais^{3,4}. Além disso, em populações específicas, como nos casos de neuropatia auditiva, a pesquisa de limiar eletrofisiológico utilizando os PEAC seria o único procedimento eletrofisiológico confiável na obtenção das respostas, pelo fato dos potenciais de curta latência demandarem de sincronia neural^{5,6}.

A maturação dos PEAC ocorre no final da adolescência, e o traçado eletrofisiológico é composto pelo complexo P1-N1-P2. A visualização desse complexo em intensidades diversas torna possível a obtenção dos limiares eletrofisiológicos corticais nessa faixa etária^{1,2,6}.

Em crianças, a imaturidade do sistema nervoso central faz com que a morfologia dos PEAC seja diferente da visualizada em adultos, com variações da latência e amplitude ao longo do desenvolvimento^{7,8}. O traçado é composto, predominantemente, por um pico positivo e uma deflexão⁹, com latências variando de 200-250ms para o pico positivo e de 350-450ms para a deflexão¹⁰. Estudos realizados na população infantil demonstram que os PEAC podem ser utilizados na verificação das próteses auditivas e implantes cocleares¹¹⁻¹⁴ e no estudo maturacional do sistema nervoso central de populações específicas^{15,16}. A obtenção de níveis

mínimos de respostas corticais na população infantil ainda é pouco estudada em decorrência da maturação auditiva central, já que para alguns estudiosos pode dificultar a obtenção das respostas^{3,4}. Em contrapartida, pesquisadores tem verificado os PEAC em diferentes níveis de intensidade em crianças para entender melhor sua aplicabilidade⁵, incluindo em lactentes¹⁷ e na população neonatal¹⁸. Sua utilização em crianças pequenas é útil, pois pode-se obter respostas em estado de alerta ou durante o sono leve em neonatos^{9,17,18}. Autores¹⁹ acrescentam que o uso dos PEAC na estimativa do limiar auditivo em crianças pequenas de difícil testagem comportamental ou que não podem ser sedadas, é uma possibilidade na avaliação audiológica, porém ainda pouco explorada na literatura científica.

O desenvolvimento de equipamentos de análise automática dos PEAC permitiu ao clínico repensar o uso dessa avaliação, inclusive na obtenção do nível mínimo de resposta cortical em diferentes faixas etárias. Pesquisadores relatam que a análise subjetiva ainda é a mais utilizada, porém pode ser vulnerável à erros de interpretação^{3,12}. O *HearLab System* é um equipamento de análise automática, o qual foi desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* (NAL), na Austrália, sendo que possui alta sensibilidade para detecção das respostas corticais e redução de ruídos e artefatos, redução essa, necessária na pesquisa dos PEAC, devido ao fato das respostas serem mais instáveis e influenciadas pelo ruído quando comparadas aos potenciais evocados auditivos de curta latência²⁰.

A sensibilidade de detecção das respostas corticais do equipamento *Hearlab System* é alta quando comparada com examinadores experientes. Autores²⁰ verificaram a efetividade da resposta automática do *Hearlab System* com examinadores experientes em PEAC e concluíram que tanto o equipamento de análise automática quanto os examinadores tiveram alta sensibilidade na detecção das respostas.

Dentre as aplicações clínicas do *Hearlab System* destaca-se a pesquisa do nível mínimo de resposta cortical pelo módulo *cortical tone evaluation* (CTE). Em estudo recente, autores²

evidenciaram médias das respostas eletrofisiológicas em adultos com audição normal em 18,23dBNA para 500Hz, 15,9dBNA para 1000Hz, 15,97dBNA para 2000Hz e 17dBNA para 4000Hz. Outros pesquisadores¹⁸ obtiveram médias das respostas eletrofisiológicas em neonatos de 24,8dBNA para 500Hz, 25dBNA para 1000Hz, 28dBNA para 2000Hz e 29,4dBNA para 4000Hz, evidenciando elevação do nível mínimo de resposta cortical em comparação com um estudo realizado em adultos² devido às questões maturacionais. Outros estudiosos¹⁷ relataram que é possível obter respostas em lactentes, mesmo em intensidades baixas, evidenciando a utilidade dos PEAC para diversas aplicações clínicas.

Pelo fato das questões maturacionais influenciarem nos potenciais evocados auditivos, a avaliação dos PEAC se faz necessária em diferentes faixas etárias e populações, como os nascidos pré-termo. Dessa forma, a análise automática das respostas tem contribuído para o melhor entendimento e fidedignidade das mesmas quando obtidas em crianças menores de três meses¹⁸, período crucial para o diagnóstico audiológico precoce. Além disso, as respostas corticais seriam as ideais para pesquisa do nível mínimo de respostas nos casos de neuropatia auditiva e alterações neurológicas⁵.

Sendo assim, devido à escassez de estudos e pela necessidade de melhor entendimento da possibilidade de obtenção do nível mínimo de resposta cortical na população neonatal de nascidos termo e pré-termo, as quais podem ser influenciadas pelas questões maturacionais, justifica-se a presente pesquisa.

Com base do exposto, o objetivo desse estudo foi de verificar e comparar a latência e amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical de neonatos nascidos a termo e pré-termo.

Métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal e observacional, realizado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul em parceria com a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas Universidades sob os protocolos 44965015.8.1001.5334 e 51349315.6.1001.5479. A pesquisa foi realizada na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pois é a única no Brasil que possui o equipamento *Hearlab System*.

Participaram do estudo somente os neonatos, cujos pais ou responsáveis, após receberem informações sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa, concordaram com os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A amostra por conveniência constituiu-se de nascidos termos e pré-termos oriundos do ambulatório conjunto e da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Os participantes foram avaliados durante o primeiro mês de vida.

No ambulatório conjunto, os pais ou responsáveis foram abordados e convidados a participar da pesquisa. Quando consentiam, a data de avaliação era fornecida pela pesquisadora. Além disso, os prontuários dos participantes foram analisados, com o intuito de verificar os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Para os participantes da UTIN, a seleção dos sujeitos foi realizada, inicialmente, por meio da verificação dos prontuários, também com objetivo de constatar os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, os pais ou responsáveis foram contatados, orientados quanto à pesquisa e, caso houvesse interesse e consentimento, a data da avaliação era fornecida.

Inicialmente foram contatados 114 sujeitos, sendo que 48 não aceitaram participar. Durante o primeiro mês foram avaliados 66 neonatos. Após análise dos resultados, sete sujeitos foram excluídos devido à resultados inconclusivos devido à falta de colaboração dos neonatos e, conseqüentemente, nível excessivo de ruído durante a avaliação, sendo a amostra final constituída por 59 sujeitos, 35 nascidos a termo e 24 nascidos pré-termo. Foram considerados pré-termo os recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 36 semanas²¹. Os sujeitos que participaram da pesquisa eram de ambos os sexos, com resultado positivo na Triagem Auditiva Neonatal (TAN) bilateralmente, por meio das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-A), procedimentos realizados anteriormente à alta hospitalar, conforme as recomendações dos comitês nacionais²² e internacionais²³ para presença ou ausência dos indicadores de risco para perda auditiva, sendo que os neonatos sem indicadores de risco foram submetidos à pesquisa das EOAT e os neonatos com indicadores de risco à pesquisa das EOAT e PEATE-A.

A pesquisa das EOAT e/ou PEATE-A foi realizada com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca GN *Otometrics*, bilateralmente. Para o PEATE-A os eletrodos foram fixados no vértex (ativo), na posição da vértebra C7 (referência) e no zigomático (terra). Respostas obtidas em 35dBNA com estímulo clique foram consideradas satisfatórias²⁴. Para as EOAT considerou-se como resultado satisfatório/positivo relação sinal/ruído maior ou igual a 3dB para frequência de 1000Hz e 6dB para as demais frequências, em pelo menos três das cinco frequências pesquisadas, bilateralmente²⁵.

Como critérios de inclusão para o grupo de nascidos termo adotou-se os seguintes fatores: ter idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, ausência de indicadores de risco para perda auditiva^{22,23}, em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN e registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada. Para o grupo de nascidos pré-termo foram

adotados os seguintes critérios de inclusão: ter idade gestacional menor ou igual a 36 semanas, em boas condições de saúde, com resultado positivo na TAN e registro eletrofisiológico de qualidade morfológica adequada.

Foram excluídos da pesquisa os sujeitos com alterações neurológicas, com síndromes, e os que não colaboraram para realização do exame. Para o grupo de pré-termos também foram excluídos os sujeitos com síndromes associadas à deficiência auditiva, histórico familiar de deficiência auditiva, anomalias congênitas, desordens neurológicas, infecções congênitas, meningite bacteriana e transfusão sanguínea, conforme sugerido por autores²⁶.

Nesse estudo, 10 nascidos pré-termos não apresentaram indicadores de risco para perda auditiva e 14 apresentaram algum indicador de risco, tais como permanência em UTIN por mais de cinco dias, uso de ototóxicos, peso inferior à 1500 gramas ao nascimento e necessidade de ventilação mecânica. Uma análise estatística prévia foi realizada e não evidenciou diferenças entre os grupos para todas as variáveis desse estudo (latência, amplitude e nível mínimo de resposta em todos os estímulos acústicos testados) (*analysis of variance*, ANOVA, $P > 0,05$). Dessa forma, todos os sujeitos foram considerados em um único grupo.

Os neonatos de ambos os grupos foram avaliados entre 38 e 43 semanas de idade pós-concepcional, sendo a mesma corrigida para os nascidos pré-termo.

Na presente pesquisa o potencial cortical P1 foi analisado, sendo caracterizado por um pico positivo entre 150 a 400ms, o qual foi denominado P1i (P= positivo, 1= primeiro pico, i= infantil). Essa nomenclatura foi utilizada para diferenciar o P1 descrito no traçado de adultos²⁷. Ressalta-se que devido ao tipo de estímulo utilizado (*tone burst*) apenas um pico positivo foi observado no traçado, refletindo as características do estímulo acústico.

Para a pesquisa do P1i utilizou-se o equipamento *Hearlab System* desenvolvido pela *National Acoustic Laboratories* (NAL), na Austrália. Utilizou-se o módulo *Cortical Tone Evaluation* (CTE) para a pesquisa das respostas nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz

em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical nessas frequências, de forma monoaural, sendo a escolha do lado aleatória. O lado escolhido foi de acordo com a posição do neonato no colo da mãe, mantendo o conforto de ambos. Estudos^{2,18,28} não evidenciam diferenças hemisféricas para os potenciais corticais.

As respostas foram pesquisadas por via aérea, com fones de inserção ER-3A. O equipamento foi previamente calibrado em dBNA, conforme as especificações técnicas, por um profissional habilitado. Ressalta-se que para esse estudo, não foi pesquisado o nível mínimo de resposta cortical por via óssea, já que não era o objetivo principal e devido à demora no procedimento, já que a pesquisa do nível mínimo de resposta foi realizada em quatro frequências. Contudo, pesquisas adicionais estão sendo realizadas no mesmo laboratório.

O procedimento foi realizado em sala acústica e eletricamente tratada. Os pais ou responsáveis permaneceram sentados em uma poltrona confortável, com os participantes posicionados, confortavelmente, no colo. A temperatura do ambiente de avaliação foi controlada e mantida em 24°C e o ruído ambiental não excedeu 35dB(A).

Os eletrodos foram fixados no vértex (Cz), o eletrodo terra na frente (Fpz), e os eletrodos de referência nas mastoides direita ou esquerda (M2 ou M1), após a limpeza da pele com pasta abrasiva *Nuprep*[®]. A impedância dos mesmos não excedeu 5kohms.

Para realização da pesquisa eletrofisiológica os neonatos permaneceram em sono leve ou em alerta com movimentos corporais mínimos, conforme outros estudos^{9,18}. Para garantir o estado comportamental dos neonatos utilizou-se a escala de Brazelton (1973)²⁹. Tal escala possui seis estados comportamentais: Estado 1: sono profundo; Estado 2: sono leve, olhos fechados, algum movimento corporal; Estado 3: sonolento, abrindo e fechando os olhos; Estado 4: alerta, olhos abertos, movimentos corporais mínimos; Estado 5: totalmente alerta, movimentos corporais vigorosos; Estado 6: choro. Foram incluídos no estudo, os neonatos em estado 2, 3 e 4.

Os parâmetros para pesquisa do potencial cortical P1i foram: estímulo *tone burst*, com polaridade alternada, envelope cosine, intervalo interestímulo de 1,125ms, duração de 40ms, velocidade de 0,5Hz, *rise-fall* de 10ms, platô de 30ms, filtro passa-alto de 0,16Hz e passa-baixo de 0,30Hz, de acordo com as especificações do manual do equipamento *Hearlab System*³⁰.

O nível de ruído foi controlado durante toda avaliação. O nível máximo de rejeição de estímulos considerado foi de 20% do total dos estímulos. O equipamento possui um controle favorável de artefatos e permite ao fonoaudiólogo o monitoramento. Valores de ruído residual menor ou igual a 3,2 μV indicam boa qualidade do sinal. Valores entre 3,2 e 3,6 μV valores intermediários e valores superiores a 3,6 μV indicam má qualidade da gravação do sinal. Neste estudo, o valor máximo permitido para o ruído foi de 3,6 μV .

A presença ou ausência do potencial cortical P1i foi detectada de maneira automática pelo equipamento, o qual aplicou o teste *Hotelling's T2* para análise da relação sinal/ruído das respostas obtidas em cada frequência e em cada intensidade pesquisada. Esse tipo de análise considera um critério de passa/falha para cada resposta pesquisada. Nesse caso, cada amostragem foi dividida em nove porções dentro do período de análise de 50ms cada em uma janela de até 500ms. A média de cada ponto foi testada por meio da análise multivariada de variância. O teste estatístico aplicado testou a hipótese da onda formada ser diferente de ruído aleatório. As respostas foram consideradas presentes quando o p-valor foi $\leq 5\%$, ou seja, quando a resposta era maior que o ruído. As respostas foram consideradas presentes com pelo menos 50 estímulos para cada frequência testada. Ressalta-se que as respostas auditivas corticais requerem um número menor de estímulos para serem evocadas devido à habituação do sistema nervoso central⁴. Quando a resposta foi considerada presente pelo equipamento com pelo menos 50 estímulos, a avaliação foi interrompida pelo avaliador.

Os traçados não foram replicados devido ao fato do equipamento possuir análise automática e não permitir a visualização de dois traçados simultaneamente. Esse protocolo está

de acordo com as recomendações⁴ para esse tipo de procedimento com equipamentos de análise automática.

Os parâmetros de latência e amplitude em 80dBnNA de cada onda para cada frequência, as quais foram avaliadas nesse estudo, foram considerados manualmente por três juízes com experiência em eletrofisiologia da audição, já que essa marcação não era realizada pelo equipamento. As avaliações foram realizadas às cegas, de forma independente e sem influência da marcação dos resultados segundo o grupo. Os examinadores foram orientados a realizar a marcação do P1i no maior pico positivo observável dentro da janela de 500ms em 80dBnNA. A amplitude foi considerada a partir da linha de base (ponto zero) para o ponto de maior amplitude da onda.

Para pesquisa do nível mínimo de resposta cortical iniciou-se na intensidade de 80dBnNA. Logo após a intensidade foi diminuída para 30dBnNA. No caso de ausência de resposta, aumentou-se a intensidade em incrementos de 5dBnNA até alcançar o nível mínimo de resposta cortical. Caso a resposta estivesse presente em 30dBnNA, a intensidade do estímulo era diminuída para 15dBnNA, logo após para 5dBnNA e para 0dBnNA. No caso de ausência de resposta, a intensidade era elevada em incrementos de 5dBnNA, até o nível mínimo de detecção da resposta cortical. O nível mínimo de resposta cortical foi considerado de acordo com a presença ou ausência de resposta verificada de forma automática pelo equipamento. Esse protocolo foi proposto por um estudo³¹, com pequenas modificações descritas em outra pesquisa¹⁸, a fim de facilitar a identificação das respostas.

A figura 1 exemplifica a pesquisa do potencial cortical em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta em sujeitos da pesquisa.

As variáveis de latência, amplitude em 80dBNA e o nível mínimo de resposta cortical foram comparadas entre os grupos, sendo os dados foram tabulados em planilhas do *Excel* e analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0.

Utilizou-se os seguintes testes estatísticos: Teste T de *Student*, *U Mann-Whitney* e Teste Qui quadrado para as comparações entre os grupos. Além disso, realizou-se análises adicionais como a Análise de Variância (ANOVA). Adotou-se o nível de significância de 5%.

Resultados

A tabela 1 apresenta os dados descritivos da amostra estudada. Em relação aos valores de latência do componente cortical P1i em 80dBnNA, observou-se diferença estatisticamente significativa para a frequência de 4000Hz, sendo esse valor maior para o grupo de nascidos pré-termo (Tabela 2, figura 2). Contudo, não houve diferenças estatisticamente significantes para os valores de amplitude do potencial cortical entre os grupos (Tabela 3, figura 3).

Em relação aos níveis mínimos de resposta cortical, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a maioria das frequências avaliadas, sendo os valores maiores para o grupo de nascidos pré-termo (Tabela 4, figura 4 e 5). Não houve diferença estatisticamente significativa entre orelha e sexo ($p>0,05$). A análise de variância (ANOVA) não detectou diferenças nas frequências avaliadas em ambos os grupos ($p>0,05$).

A tabela 5 evidencia a porcentagem do nível mínimo de resposta conforme a intensidade em ambos os grupos.

A figura 6 demonstra o gráfico da função latência e intensidade em ambos os grupos.

Discussão

As avaliações eletrofisiológicas são fundamentais para o diagnóstico audiológico em crianças menores de seis meses. A avaliação dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e dos potenciais evocados auditivos de estado estável já é rotina na prática clínica e

bem documentada na literatura científica. Em contrapartida a utilização dos PEAC tem sido relatada em crianças maiores e em adultos, como método auxiliar no diagnóstico audiológico, principalmente nos casos em que não é possível obter respostas consistentes nos potenciais evocados auditivos de curta latência, como na neuropatia auditiva e nos casos de alterações neurológicas, porém carece de informações em crianças muito pequenas, como nos neonatos.

Nesse estudo foi possível obter os níveis mínimos de respostas corticais em neonatos nascidos a termo e pré-termo com resultado positivo na Triagem Auditiva neonatal, avaliados no mesmo período de idade gestacional. A média dos valores foi de 26; 26,14; 29; e 29,43dBnNA para os nascidos a termo e de 31,96; 34,13; 33,64 e 37,73dBnNA para os nascidos pré-termo, para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz, respectivamente. A comparação desses valores com um estudo realizado no mesmo ambulatório e com indivíduos adultos com audição normal² com o equipamento *Hearlab System* evidencia diferenças nos níveis mínimos de respostas entre os neonatos do presente estudo e os adultos do estudo citado. Pesquisadores² descreveram valores médios de 18,23dBNA para 500Hz, 15,9dBNA para 1000Hz, 15,97dBNA para 2000Hz e 17dBNA para 4000Hz. Essas diferenças na comparação dos neonatos, tanto dos nascidos a termo quanto pré-termo, do presente estudo, com os adultos do estudo citado², corroboram com a afirmação e constatação de que a maturação influencia nos potenciais corticais, sendo que cada faixa etária possui respostas características em função do processo maturacional^{7,8}.

Na comparação da latência e amplitude da resposta em 80dBnNA entre os grupos, houve diferença estatisticamente significativa na latência de 4000Hz, sendo maior para o grupo de pré-termos. Estudos^{32,33} evidenciam que a maturação auditiva central pode ser prejudicada com o nascimento pré-termo, e outros^{34,35} apontam para o fato de alterações nos potenciais evocados auditivos corticais serem sugestivos e preditivos de alterações de linguagem e cognitivas ao longo do desenvolvimento infantil. As áreas auditivas centrais relacionadas às

frequências agudas são as primeiras à maturarem³⁶ fato que pode justificar a diferença encontrada nessa frequência.

Na comparação entre os grupos, evidenciou-se diferenças estatisticamente significantes para a maioria das frequências (500, 1000 e 4000Hz) quando avaliado o nível mínimo de resposta cortical, sendo as mesmas maiores para o grupo de pré-termos. Esses resultados são esperados devido às diferenças maturacionais entre os grupos. Estudo de metanálise³³ demonstrou existir diferenças no desenvolvimento das vias auditivas de nascidos a termo e pré-termo em nível de tronco encefálico. Dessa forma, sugere-se que essa imaturidade se estenda ao nível central, o que refletiu no nível mínimo de resposta cortical mais elevado nesse grupo, mesmo considerando a idade corrigida.

Observou-se elevação dos limiares corticais dos neonatos do presente estudo quando comparados com outras pesquisas envolvendo potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e de estado estável em neonatos. Para o grupo de nascidos a termo a média dos valores foi de 26; 26,14; 29; e 29,43dBnNA. Pesquisadores³⁷ avaliaram 30 neonatos nascidos a termo por meio do potencial evocado auditivo de estado estável e obtiveram médias de 25,5; 17,8; 15,3 e 16,3dBNA para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz. Em outro estudo com potenciais evocados auditivos de tronco encefálico³⁸ os limiares eletrofisiológicos variaram de 0 a 20dBnNA para estímulos *tone burst* de 500 a 4000Hz. Um estudo de metanálise³⁹ descreveu limiares eletrofisiológicos para os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em crianças com audição normal com média de 19,5; 17,4; 13,6 e 15,5dBNA para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz, refletindo a maturação mais rápida das estruturas do tronco encefálico quando comparadas às estruturas centrais.

No presente estudo constatou-se que a presença da resposta cortical P1i aumenta conforme o aumento da intensidade do estímulo em ambos os grupos. Esses resultados corroboram com outra pesquisa⁴⁰, onde os autores evidenciaram presença do componente P1

de crianças avaliadas entre quatro e 12 meses de idade, em 77% na intensidade de 30dBNPS e 96% em 60dBNPS. No presente estudo a variação das respostas foi de 0-50dBNA para os nascidos a termo e de 5-65dBNA para os nascidos pré-termo. Outros pesquisadores¹⁸ também descreveram resultados semelhantes, com variação de 0-50dBNA para obtenção do potencial P1 em neonatos nascidos a termo, fato que evidencia que os níveis mínimos de respostas podem ser elevados nessa população em virtude do processo maturacional⁴.

Nesse estudo, observou-se aumento da latência em decorrência da diminuição da intensidade. Esses resultados corroboram com um estudo semelhante¹⁸, evidenciando que, conforme as demais avaliações eletrofisiológicas, a intensidade do estímulo acústico influencia na latência das respostas devido à reduzida estimulação neural⁴. Tal constatação é importante para auxiliar o clínico na realização do exame e identificação do componente P1.

A partir dos resultados descritos, pode-se evidenciar que a maturação do sistema nervoso central influencia diretamente no nível mínimo de resposta cortical. A obtenção dos níveis mínimos de respostas nessa população é possível, mas requer cuidado na interpretação devido à imaturidade neurológica, principalmente nos nascidos pré-termo, já que existe grande variação em dBnNA do nível de resposta encontrado. Acredita-se na possibilidade dos PEAC para complemento do diagnóstico audiológico, principalmente em populações com alterações neurológicas, nas quais não é possível obter respostas comportamentais fidedignas e os potenciais evocados auditivos de curta latência podem apresentar resultados inconclusivos devido à alteração de sincronia neural dos pacientes.

Dessa forma, ressalta-se a necessidade de estudos em diferentes faixas etárias na população infantil para que se possa entender melhor as modificações nos níveis mínimos de resposta cortical em função da maturação auditiva e, além disso, estabelecer critérios para esse tipo de avaliação. Os equipamentos de análise automática contribuem para maior fidedignidade das respostas obtidas e podem permitir ao clínico repensar o uso desses potenciais em pesquisas

e, futuramente, na prática clínica, visando maior fidedignidade no diagnóstico audiológico e, conseqüentemente qualidade de vida, nos casos de alterações neurológicas.

Conclusão

Foi possível obter os valores de latência e amplitude em 80dBnNA e o nível mínimo de resposta cortical em neonatos nascidos a termo e pré-termo, sendo os resultados diferentes entre os grupos, com valores maiores para os nascidos pré-termo. Dessa forma, a utilização dos PEAC para obtenção dos níveis mínimos de respostas em neonatos deve ser cautelosa, sempre correlacionando com as avaliações audiológicas já estabelecidas na literatura científica.

Referências

1. Alanazi AA, Nicholson N, Atcherson S, Martin P. The hearlab cortical tone evaluation (CTE) protocol: a clinical feasibility study. *J Hear Sci.* 2016; 6: 54-62.
2. Durante AS, Wieselberg MB, Roque N, Carvalho S, Pucci B, Gudayol N et al. Assessment of hearing threshold in adults with hearing loss using an automated system of cortical auditory evoked potential detection. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83: 147-54.
3. Lightfoot G. The N 1 -P 2 Cortical Auditory Evoked Potential in threshold estimation. *Insights to Clinical Practise.* 2006; pp.1-8.
4. British Society of audiology. Recommended procedure – cortical auditory evoked potential (CAEP) testing. 2016.
5. He S, Teagle HFB, Roush P, Grose JH, Buchman CA. Objective hearing threshold estimation in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Laryngoscope.* 2013; 123: 2859-61.
6. Bardy F, Van Dun B, Dillon H, Seeto M, Qin H, Loi T et al. The cortical automatic threshold estimation in adults. *Hear J.* 2016; 69: 32-37.
7. Sharma A, Kraus N, Mcgee TJ, Nicol TG. Developmental changes in P1 and N1 central auditory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 104: 540-45.
8. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Maturational of CAEP in infants and children: A review. *Hear Res.* 2006; 212: 212-23.
9. Kushnerenko E. Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy. Department of Psychology. 2003.

10. Pasma JW, Rotteveel JJ, Graaf R de, Maassen B, Nortermans SL. Detectability of auditory evoked response components in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1991; 26: 129-41.
11. Sharma A, Martin K, Roland P, Bauer P, Sweeney MH, Gilley P et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol.* 2005; 16: 564-73.
12. Chang HW, Dillon H, Carter L, Van Dun B, Young ST. The relationship between cortical auditory evoked potential (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss. *Int J Audiol.* 2012; 51: 663-70.
13. Van Dun B, Carter L, Dillon H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. *Audiol Res.* 2012. 6: e13. doi: 10.4081/audiore.2012.e13.
14. Punch S, Van Dun B, King A, Carter L, Pearce W. Clinical experience of using cortical auditory evoked potentials in the treatment of infants hearing loss in Australia. *Sem Hear.* 2016; 37: 36-52.
15. Sharma A, Cardon G, Henion K, Roland P. Cortical maturation and behavioral outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Audiol.* 2011; 50: 98-106.
16. Shafer VL, Yu YH, Wagner M. Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years of age. *Int J Psychophysiol.* 2015; 95: 77-93.
17. Purdy SC, Sharma M, Munro KJ, Morgan CLA. Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124: 474-80.

18. Oliveira LS, Didoné DD, Durante AS. Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; doi: 10.1016/j.bjorl.2018.01.001.
19. Purdy SC, Katsch R, Dillon H, Storey L, Sharma M, Agung K. The post-auricular muscle response: an objective electrophysiological method for evaluating hearing sensitivity. *Int J Audiol.* 2005; 44: 625-30.
20. Carter L, Golding M, Dillon H, Seymor J. The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques. *J Am Acad Audiol.* 2010; 21: 347-56.
21. Born Too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, 2012, pp. 1-126.
22. Lewis DR, Marone SAM, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva: COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76: 121-8.
23. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics.* 2007; 120: 898-21.
24. Sena-Yoshinaga TA, Almeida MG, Côrtes-Andrade IF, Lewis DR. Neonatal hearing screening with automated auditory brainstem response: using different technologies. *Audiol Commun Res.* 2014; 19: 19-24.
25. Carvalho RM, Sanches SG, Ibsen SM, Soares JC, Durante AS. Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 81: 491-97.
26. Ribeiro FM, Carvalho RM, Marcoux AM. Auditory steady-state evoked responses for preterm and term neonates. *Audiol Neurootol.* 2010; 15: 97-110.
27. Bisiacchi PS, Mento G, Suppiej A. Cortical auditory processing in preterm newborns: An ERP study. *Biol Psychol.* 2009; 82: 176-85.

28. Frizzo ACF, Alves RPC, Colafêmina JF. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2001; 67: 618-25.
29. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. London: Heinemann Medical; 1973. (Clinics in developmental medicine series, 50).
30. Hearlab System Operator's manual. 2010, pp. 1-126.
31. Van Dun B, Dillon H, Seeto M. Estimating hearing thresholds in hearing-impaired adults through objective detection of cortical auditory evoked potentials. *J Am Acad Audiol.* 2015; 26: 370-83.
32. Angrisani RMG, Bautzer APD, Matas CG, de Azevedo MF. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascido: influência do sexo e da relação peso e idade gestacional. *Rev Paul Pediatr.* 2013; 31: 494-500.
33. Stipdonk LW, Weisglas-Kuperus N, Franken MCJ, Nasserinejad K, Dudink J, Goedegebure A. Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58: 1009-15.
34. Maitre NL, Lambert WE, Aschner JL, Key AP. Cortical speech sound differentiation in the neonatal intensive care unit predicts cognitive and language development in the first 2 years of life. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55: 834-39.
35. Hövel H, Partanen E, Tideman E, Stjernqvist K, Hellström-Westas L, Huotilainen M et al. Auditory event-related potentials are related to cognition at preschool age after very preterm birth. *Pediatr Res.* 2015; 77: 570-8.
36. Werner LA. Infant auditory capabilities. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 10: 398-402.

37. Rodrigues GRI, Lewis R. Establishing auditory steady-state response thresholds to narrow band CE-chirp(®) in full-term neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 238-43.
38. Elsayed AM, Hunter LL, Keefe DH, Feeney P, Brown DK, Meinzen-Derr J et al. Air and bone conduction click and tone-burst auditory brainstem thresholds using Kalman adaptive processing in non-sedated normal hearing infants. *Ear Hear.* 2015; 36: 471-81.
39. Stapells D. Threshold estimation by the tone-evoked auditory brainstem response: a literature meta-analysis. *J Speech Lang Pathol Audiol.* 2000; 24: 74-83.
40. Cone B, Whitaker R. Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77: 1162-73.

Tabelas

Tabela 1- Dados descritivos da amostra

Variáveis	Total da amostra (n=59)	Termo (n=35)	Pré-termo (n=24)	p-valor
Idade gestacional (semanas)	Média	39,52	34,05	<0,001#
	Mínimo	37	28	
	Máximo	39,28	36	
	Desvio padrão	1,16	2,39	
Idade no momento da avaliação (semanas)	Média	40,91	40,37	0,11#
	Mínimo	39	38	
	Máximo	43	43	
	Desvio padrão	1,2	1,3	
Orelha	Direita	14	12	0,44&
	Esquerda	21	12	
Sexo	Feminino	16	11	0,99&
	Masculino	19	13	
Tempo de coleta (minutos)		70,94	65,54	0,20#

Teste t de *Student* para amostras independentes; & Teste qui-quadrado; nível de significância adotado=5%

Tabela 2 - Valores de latência em 80dBnNA para as diferentes frequências entre os grupos

Frequência	Grupo	Média±DP	Mediana	1ºQ	2ºQ	3ºQ	Mínimo	Máximo	p-valor
500Hz	Termo (n=35)	242,43±39,88	244,00	209,00	244,00	277,00	168,00	313,00	0.92#
	Pré-termo (n=23)	241,35±48,79	237,00	202,00	237,00	267,00	169,00	371,00	
1000Hz	Termo (n=35)	228,94±34,98	229,00	208,00	229,00	253,00	157,00	307,00	0.25&
	Pré-termo (n=23)	246.43±47,49	237,50	208,00	235,00	258,00	200,00	370,00	
2000Hz	Termo (n=35)	233,14±42,65	236,00	205,00	236,00	256,00	137,00	353,00	0.97#
	Pré-termo (n=22)	232,77±36,54	231,50	201,50	231,50	256,00	170,00	310,00	
4000Hz	Termo (n=35)	249,97±49,16	243,00	213,00	243,00	271,00	157,00	370,00	0.05#
	Pré-termo (n=23)	279±60,49	277,00	234,00	269,00	302,00	178,00	398,00	

Teste t de *Student* para amostras independentes; & Teste *U Mann-Whitney* para amostras independentes; DP= desvio padrão; Q= quartil; nível de significância adotado=5%

Tabela 3 - Valores de amplitude em 80dBnNA para as diferentes frequências entre os grupos

Frequência	Grupo	Média±DP	Mediana	1°Q	2°Q	3°Q	Mínimo	Máximo	p-valor
500Hz	Termo (n=35)	6,71±3,58	6,00	4,00	6,00	9,00	1,00	19,00	0.45#
	Pré-termo (n=23)	7,72±4,27	6,79	4,60	6,71	10,10	2,38	20,02	
1000Hz	Termo (n=35)	7,08±4,18	7,00	4,00	7,00	8,00	2,00	22,00	0.78#
	Pré-termo (n=23)	7,73±4,23	7,62	4,58	7,47	10,34	1,94	19,44	
2000Hz	Termo (n=35)	5,85±2,86	5,00	4,00	5,00	8,00	2,00	14,00	0.09#
	Pré-termo (n=22)	7,31±3,27	6,03	4,22	6,35	9,35	2,50	13,73	
4000Hz	Termo (n=35)	5,82±2,96	6,00	3,00	6,00	7,00	2,00	16,00	0.58#
	Pré-termo (n=23)	6,87±4,41	6,10	3,58	5,59	9,66	2,32	20,47	

#Teste *U Mann-Whitney* para amostras independentes; DP= desvio padrão; Q= quartil; nível de significância adotado=5%

Tabela 4 - Comparação do nível mínimo de resposta cortical para as diferentes frequências testadas entre os grupos

Frequência		Média±DP	Mediana	1°Q	2°Q	3°Q	Mínimo	Máximo	p-valor
500Hz	Termo (n=35)	26,00±8,81	30,00	15,00	30,00	30,00	5,00	40,00	0.04#
	Pré-termo (n=23)	31,96±10,41	30,00	25,00	30,00	35,00	15,00	60,00	
1000Hz	Termo (n=35)	26,14±6,97	30,00	25,00	30,00	30,00	0,00	35,00	0.00#
	Pré- termo(n=23)	34,13±11,34	30,00	30,00	30,00	40,00	15,00	60,00	
2000Hz	Termo (n=35)	29,00±7,65	30,00	30,00	30,00	35,00	0,00	40,00	0.08#
	Pré-termo (n=22)	33,64±11,03	30,00	30,00	30,00	40,00	5,00	60,00	
4000Hz	Termo (n=35)	29,43±7,04	30,00	25,00	30,00	30,00	15,00	50,00	0.05#
	Pré-termo (n=22)	37,73±11,92	30,00	30,00	30,00	35,00	25,00	65,00	

#Teste *U Mann-Whitney* para amostras independentes; DP= desvio padrão; Q= quartil; nível de significância adotado=5

Figuras

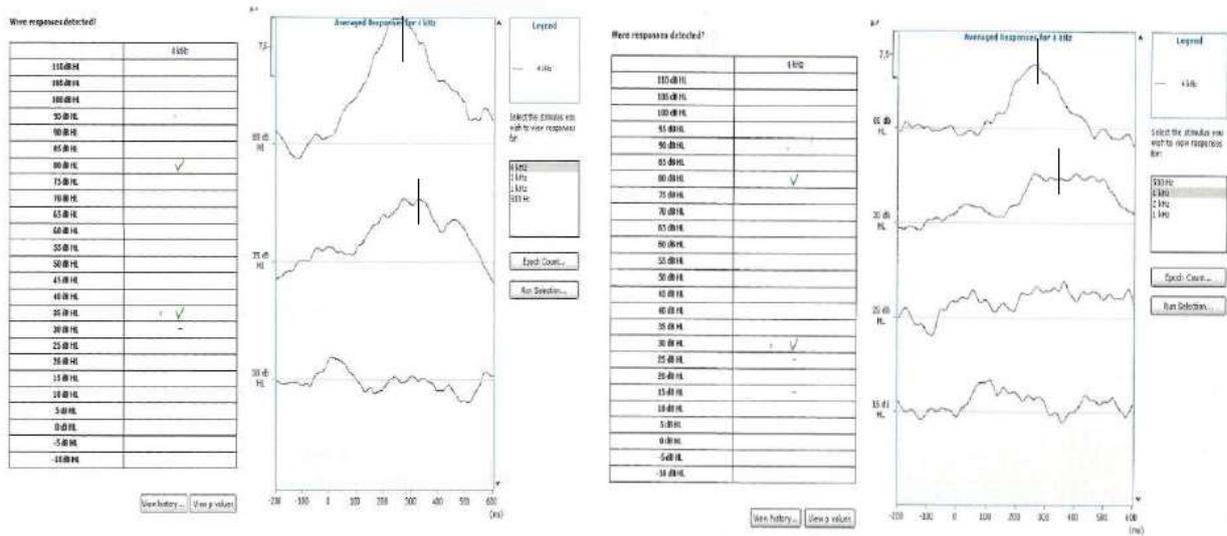


Figura 1 -Exemplo de pesquisa do nível mínimo de resposta cortical em sujeitos da presente pesquisa. A linha vertical identifica a marcação do componente P1 realizada pelos juízes. No primeiro exemplo o nível mínimo de resposta cortical obtido foi em 35dBnNA enquanto que no segundo exemplo foi em 30dBnNA

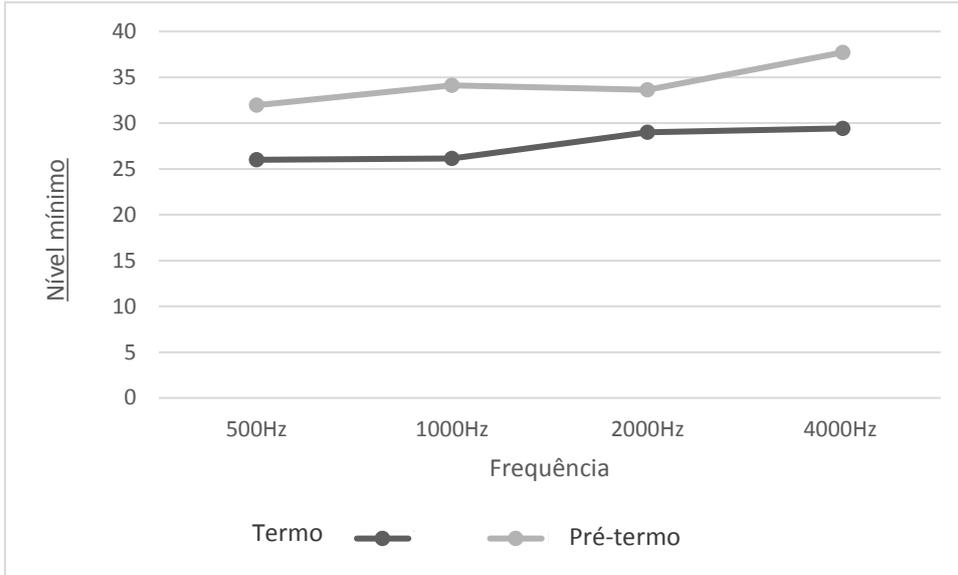


Figura 2 - Nível mínimo de resposta cortical entre os grupos

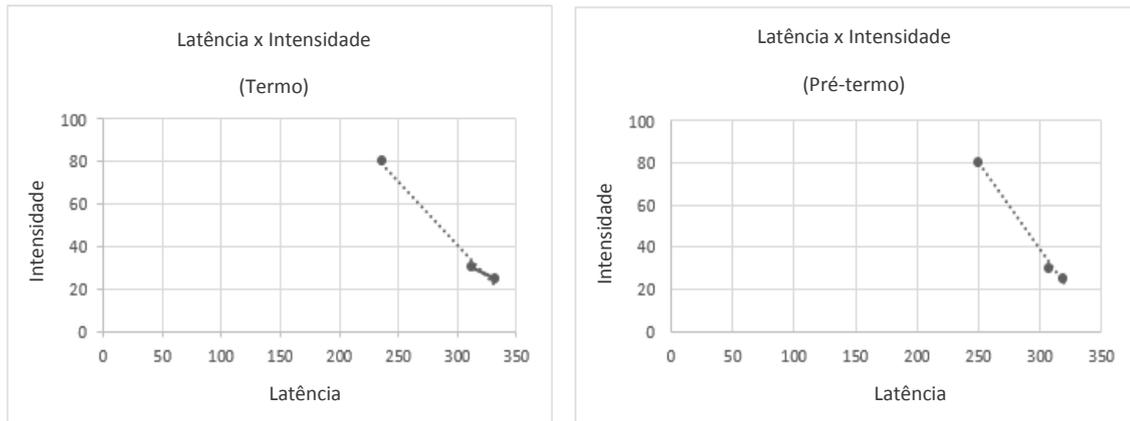


Figura 3 - Gráfico da função latência x intensidade em ambos os grupos

7.6 ARTIGO 3 – VERSÃO INGLÊS

CORTICAL AUDITORY EVOKED POTENTIAL IN ASSESSMENT OF NEONATES: A STUDY ABOUT MINIMUM LEVEL OF RESPONSES IN BORN TERM AND PRETERM

Abstract

Introduction: The investigation of the minimum level of cortical auditory response has been the target of different studies in adults. Due to maturational issues, little is known about these responses in neonates. With the technological advance, automatic analysis devices came up with the objective of resuming this evaluation in specific populations. Thus, new studies are necessary to verify the feasibility of using this auditory potential in obtaining minimum levels of responses in the child population. **Purpose:** Verify and compare the latency and amplitude in 80dBnNA and the minimum level of cortical auditory response in term and preterm neonates. **Methods:** A cross-sectional, comparative study involving 59 neonates, 35 full-term births and 24 preterm births, with positive results in the Neonatal Hearing Screening. The Hearlab System was used to investigate the P1i auditory potential with tone burst stimulus at frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000Hz. The minimum response level search ranged from 80 to 0 dBNA and was detected automatically. The results were compared between groups, evaluating the latency and amplitude in 80dBNA and the minimum level of cortical auditory response. **Results:** The mean values obtained for the minimum level of cortical auditory response in term group were 26 ± 8.81 ; 26.14 ± 6.97 ; 29 ± 7.65 ; and 29.43 ± 7.04 dBNA and for preterm neonates of 31.96 ± 10.41 ; 34.13 ± 11.34 ; 33.64 ± 11.03 and 37.73 ± 11.92 dBNA, for the frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000Hz, respectively. There was a difference between groups for the latency of P1i at 4000Hz and the minimum response levels at 500, 1000 and 4000Hz, with higher values

for preterm infants. **Conclusion:** It was possible to obtain the latency and amplitude values in 80dBnNA and the minimum level of cortical response in term and preterm newborns, with different results between groups, with higher values for preterm births.

Keywords: infant, newborn; electrophysiology; auditory threshold; evoked potentials, auditory

Introduction

Cortical auditory evoked potentials (CAEP) were discovered and used in electrophysiological threshold research since the 1960s and 1970s. Due to some technical difficulties and the discovery of brainstem auditory evoked potentials, this evaluation was abandoned by several researchers and, to the present day is not performed in clinical practice for this purpose, as it still lacks studies.

Some researchers believe that the use of CAEP has advantages over short-latency auditory evoked potentials, such as promoting information about central auditory functions^{1,2}, greater range of responses due to proximity of the electrodes with the generating source, and better correlation with behavioral auditory thresholds^{3,4}. In addition, in specific populations, such as in auditory neuropathy, electrophysiological threshold using CAEP would be the only reliable electrophysiological procedure to obtain the answers, because short-term potentials require neural synchrony^{5,6}.

The CAEP maturation occurs in late adolescence, and the electrophysiological tracing is composed of the P1-N1-P2 complex. Visualization of this complex at different intensities makes it possible to obtain the cortical electrophysiological thresholds in this age group^{1,2,6}.

In children, the immaturity of the central nervous system causes the morphology of the CAEP to be different from that seen in adults, with variations in latency and amplitude throughout development^{7,8}. The morphology consists predominantly of a positive peak and a deflection⁹, with latencies ranging from 200-250ms for the positive peak and 350-450ms for the deflection¹⁰. Studies carried out in the infant population show that CAEP can be used in the verification of hearing aids and cochlear implants¹¹⁻¹⁴ and in the maturational study of the central nervous system of specific populations^{15,16}. The assessment of minimum levels of cortical auditory responses in children is still poorly studied as a result of central auditory

maturation, since for some students it may be difficult to obtain the answers^{3,4}. On the other hand, investigators have verified the CAEP in different levels of intensity in children to better understand its applicability⁵, including in infants¹⁷ and in the neonatal population¹⁸. Its use in young children is useful, since it is possible to obtain answers on alert or during light sleep in neonates^{9,17,18}. Authors¹⁹ add that the use of CAEP in estimating the auditory threshold in young children of difficult behavioral testing or who can not be sedated is a possibility in the audiological evaluation, but still little explored in the scientific literature.

The development of automatic analysis equipment of CAEP allowed the clinician to rethink the use of this evaluation, including obtaining the minimum level of cortical auditory response in different age groups. Researchers report that subjective analysis is still the most used, but may be vulnerable to errors of interpretation^{3,12}. The HearLab System is an automatic analysis device developed by the National Acoustic Laboratories in Australia and has high sensitivity for detecting cortical responses and reducing noise and artifacts, due to the fact that the responses were more unstable and influenced by noise when compared to short-latency auditory evoked potentials²⁰.

The detection sensitivity of the cortical auditory responses of the Hearlab System device is high when compared with experienced examiners. Authors²⁰ verified the effectiveness of the Hearlab System automatic response with experienced CAEP examiners and concluded that both the automatic analysis device and the examiners had high sensitivity in the detection of responses.

Among the clinical applications of the Hearlab System, we highlight the research of the minimum cortical response level by the cortical tone evaluation (CTE) module. In a recent study, authors² reported average electrophysiological responses in adults with normal hearing at 18.23dBHL for 500Hz, 15.9dBHL for 1000Hz, 15.97dBHL for 2000Hz and 17dBHL for 4000Hz. Other investigators¹⁸ obtained averages of electrophysiological responses in neonates

of 24.8 dBHL at 500 Hz, 25 dBHL at 1000 Hz, 28 dBHL at 2000 Hz and 29.4 dBHL at 4000 Hz, evidencing higher minimum level of cortical auditory response compared to a study in adults² due to maturational issues. Other researchers¹⁷ reported that it is possible to obtain responses in infants, even at low intensities, showing the usefulness of CAEP for several clinical applications.

Because maturational issues influence auditory evoked potentials, CAEP assessment is required in different age groups and populations, such as preterm births. Thus, the automatic analysis of the responses has contributed to the better understanding and reliability of the same when obtained in children younger than three months¹⁸, a crucial period for the early audiologic diagnosis. In addition, CAEP would be ideal for research on the minimal level of responses in cases of auditory neuropathy and neurological disorders⁵.

Therefore, due to the scarcity of studies and the need for a better understanding of the possibility of obtaining the CAEP minimum level response in neonatal population of term and preterm births, which may be influenced by maturational issues, the present research is justified.

Based on the above, the objective of this study was to verify and compare the latency and amplitude in 80dBnNA and minimum level of cortical response of term and preterm neonates.

Methods

It is a cross-sectional and observational study, carried out by Universidade Federal do Rio Grande do Sul in partnership with Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. This study was approved by the Research Ethics Committees of both Universities under protocols protocols44965015.8.1001.5334 and 40667415.0.0000.5479.

Only newborns participated in the study. Their parents or guardians, after receiving information about the objectives and methodology of the research, agreed to the procedures to be performed and signed the Free and Informed Consent Term.

The convenience sample consisted of full-term and preterm babies from the outpatient clinic and the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo hospital.

In the maternity hospital, the parents or guardians were approached and invited to participate in the research. When they agreed, the evaluation date was provided by the researcher. In addition, the participants' charts were analyzed with the purpose of verifying the inclusion and exclusion criteria of the present study. For the participants of the NICU, the subjects' selection was performed, initially, through the verification of the medical records, also with the purpose of verifying the inclusion and exclusion criteria. After this stage, the parents or guardians were contacted, informed about the research, and, if there was interest and consent, the evaluation date was provided.

Initially, 114 subjects were contacted, and 48 did not agree to participate. During the first month, 66 neonates were evaluated. After analyzing the results, seven subjects were excluded due to the inconclusive results due to the lack of collaboration of the neonates and, consequently, excessive noise level during the evaluation. The final sample consisted of 59 subjects, 35 full term and 24 pre-term. Newborns were considered preterm if they had gestational age less than or equal to 36 weeks²¹. The subjects who participated in the research were of both sexes and had positive results in the Neonatal Hearing Screening test bilaterally, through transient-evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) and/or automated brainstem auditory-evoked response procedures performed prior to hospital discharge, according to the recommendations of the national²² and international committees²³ for the presence or absence of risk indicators for hearing loss, and neonates without risk indicators were submitted to

TOAEs and neonates with risk indicators for TOAEs and automated brainstem auditory-evoked response.

The TEOAEs and/or automated brainstem auditory-evoked responses were examined using a Madsen Accuscreen device (GN Otometrics, Kastrup, Denmark). For automated brainstem auditory-evoked responses, the electrodes were fixed at the vertex (active), at the position of the C7 vertebra (reference), and at the zygomatic. Results obtained at 35 dBHL with click stimuli were considered satisfactory²⁴. A satisfactory/positive TEOAE result was considered to be a signal-to-noise ratio greater than or equal to 3 dB for a frequency of 1000 Hz and 6 dB for frequencies above 1000 Hz (at least three of the five frequencies surveyed) bilaterally²⁵.

The following inclusion criteria were used for full-term infants: gestational age greater than or equal to 37 weeks, absence of risk indicators for hearing loss^{22,23}, in good health, a positive result in Neonatal Hearing Screening test and electrophysiological record of adequate morphological quality. For the group of preterm births, the following inclusion criteria were adopted: gestational age less than or equal to 36 weeks, in good health, a positive result in Neonatal Hearing Screening test and electrophysiological record of adequate morphological quality. Subjects with neurological abnormalities, syndromes and those who did not cooperate during the exam, were excluded from the study. Subjects with hearing impairment syndromes, family history of hearing impairment, congenital anomalies, neurological disorders, congenital infection, bacterial meningitis, and blood transfusion were also excluded from the preterm group²⁶.

In this study, 10 preterm did not present risk indicators for hearing loss and 14 presented some risk indicators, such as NICU stay for more than five days, ototoxic use, birth weight less than 1500 grams and need for ventilation mechanics. A previous statistical analysis was performed and did not show differences between the groups for all the variables of this study

(latency, amplitude and minimum level of response in all acoustic stimuli tested) (analysis of variance, ANOVA, $P > 0.05$). Thus, all subjects were considered in a single group.

The subjects in both groups were evaluated between 38 and 43 weeks postconceptional age, being the corrected age for preterm births.

In the present research the cortical potential P1 was analyzed, characterized by a peak between 150 and 400 ms, which was denominated P1i (P = positive, 1 = first peak, and i = infant). Such nomenclature was used in order to differentiate the P1 described in the tracing of adult individuals²⁷. It should be noted that due to the type of stimulus used (tone burst), only a positive peak was observed in the electrophysiological tracing, reflecting the characteristics of the acoustic stimulus.

For the research of the P1i, Hearlab System equipment developed by the National Acoustic Laboratories in Australia was used. The cortical tone evaluation module was used for the examination of CAEP in the frequencies of 500, 1000, 2000, and 4000 Hz at 80dBHL and the minimum level of cortical auditory response in these frequencies, in a monoaural way, being the choice of the random side. The chosen side was according to the position of the neonate in the lap of the mother, maintaining the comfort of both. Studies^{2,18,28} do not show hemispheric differences for cortical auditory potentials.

The CAEP was examined by air conduction, with inserted ER-3A headphones. The equipment has previously been calibrated in dBHL, according to the technical specifications, by a qualified professional. It should be emphasized that for this study, the minimum level of cortical auditory bone response was not investigated, since it was not the main objective and due to the delay in the procedure, since the minimum response level was investigated in four frequencies. However, additional research is being done in the same lab.

The procedure was performed in an acoustically and electrically treated room. The parents or guardians sat in a comfortable chair, with the participants comfortably positioned on

their laps. The temperature of the evaluation environment was controlled and maintained at 24°C and the ambient noise did not exceed 35 dB (A).

The electrodes were fixed in the following positions: active electrode in vertex (Cz) (middle line of head), the ground electrode at the forehead (Fpz), and the reference electrodes on the right or left mastoid (M2 or M1) after cleansing the skin with Nuprep abrasive paste. Their impedance did not exceed 5 kohms.

In order to perform the electrophysiological research, neonates remained light sleep or awake with minimal body movements, according to other studies^{9,18}. The Brazelton (1973)²⁹ scale was used to guarantee the behavioral status of the newborns. This scale has six behavioral states: State 1: deep sleep; State 2: light sleep, closed eyes, some body movement; State 3: sleepy, opening and closing eyes; State 4: awake, eyes open, minimal body movements; State 5: fully awake, vigorous body movements; State 6: crying. Neonates in stage 2, 3 and 4 were included in the study.

The parameters for the research were tone burst stimulus, alternating polarity, cosine envelope, 1.125 ms stimulus interval, duration of 40 ms, velocity of 0.5 Hz, 10 ms rise-fall, 30 ms plateau, high pass filter of 0.16 Hz, and low pass of 0.30 Hz, according to the equipment manual³⁰.

The noise level was monitored throughout the evaluation. The maximum level of stimulus rejection considered was 20% of total stimuli. The equipment has a favorable control of artifacts and allows the audiologist to be monitored. Residual noise values less than or equal to 3.2 μ V indicate good signal quality. Values between 3.2 and 3.6 μ V were intermediate values and values greater than 3.6 μ V indicate poor signal recording quality. In this study, the maximum value allowed for noise was 3.6 μ V and, for this reason, two participants with extreme agitation and excessive movement were excluded.

The presence or absence of P1i cortical potential was automatically detected by the equipment, which applied Hotelling's T2 test to analyze the signal-to-noise ratio of the responses obtained at each frequency and intensity. In this case, each sample was divided into nine portions within the analysis period of 50 ms each in a window of up to 500 ms. The mean of each point was tested using the multivariate ANOVA. The applied statistical test determined whether the waveform hypothesis was different from random noise. Responses were considered present when the *P* value was $\leq 5\%$; that is, when the response was greater than the noise and with at least 50 stimuli for each frequency tested. It should be emphasized that cortical auditory responses require a smaller number of stimuli to be evoked due to the habituation of the central nervous system⁴. When the response was considered present by the equipment with at least 50 stimuli, the evaluation was interrupted by the evaluator.

The tracings were not replicated due to the fact that the equipment has automatic analysis and does not allow the visualization of two tracings simultaneously. This protocol is in accordance with the recommendations⁴ for this type of procedure with automatic analysis equipment.

The latency and amplitude parameters at 80dBHL of each wave for each frequency that was evaluated in this study were manually considered by three judges with experience in electrophysiology, because this marking was not performed by the equipment. The evaluations were performed blindly, without influence of the marking of the results according to the group. The examiners were instructed to perform the P1i marking on the highest positive peak observable within the 500 ms window. The amplitude was considered from the baseline (zero point) to the point of greatest amplitude of the wave.

The assessment of minimum level of cortical auditory response started at the intensity of 80dBHL. Soon after the intensity was decreased to 30dBHL. In the absence of response, the intensity was increased in increments of 5 dBHL until reaching the minimum level of cortical

auditory response. If the response was present at 30dBHL, the stimulus intensity was decreased to 15dBHL, shortly afterwards for 5dBHL and for 0dBHL. In the absence of response, the intensity was high in increments of 5 dBHL, up to the minimum detection level of the cortical auditory response. The minimum level of cortical auditory response was considered according to the presence or absence of a response verified automatically by the equipment. This protocol was proposed by one study³¹, with small modifications described in another study¹⁸, in order to facilitate the identification of responses. Figure 1 exemplifies the research on cortical auditory potential in 80dBHL and the minimum level of response in research subjects.

The variables of latency, amplitude in 80dBHL and the minimum level of auditory cortical response were compared between groups, and the data were tabulated in Excel spreadsheets and analyzed through the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0. The following statistical tests were used: Student's *t*-test, U-Mann-Whitney test and chi-square test for comparisons between groups. In addition, additional analyzes such as Analysis of Variance (ANOVA) were performed. The significance level of 5% was adopted for all analyses.

Results

Table 1 presents the descriptive data of the sample studied. Regarding the latency values of the cortical component P1i in 80dBHL, a statistically significant difference was observed for the frequency of 4000Hz, which was higher for the preterm neonates (Table 2). However, there were no statistically significant differences for the values of cortical potential amplitudes between groups (Table 3).

Regarding the minimum levels of cortical auditory response, there was a statistically significant difference between the groups for most of the frequencies evaluated, being the

higher values for the preterm group (Table 4, figure 2). There was no statistically significant difference between ear and sex ($P > 0.05$). Analysis of variance (ANOVA) did not detect differences in the frequencies evaluated in both groups ($P > 0.05$).

Table 5 shows the percentage of the minimum level of response according to intensity in both groups.

Figure 3 shows the graph of the latency and intensity function in both groups.

Discussion

Electrophysiological assessments are fundamental for the audiologic diagnosis in children younger than six months. The evaluation of brainstem auditory evoked potentials and stable auditory evoked potentials is routine in clinical practice and well documented in the scientific literature. On the other hand, the use of CAEP has been reported in older children and adults as an auxiliary method in audiological diagnosis, especially in cases where it is not possible to obtain consistent responses in short-latency auditory evoked potentials such as auditory neuropathy and in cases of neurological changes, but it lacks information in very young children, as in neonates.

In this study, it was possible to obtain minimum levels of cortical auditory responses in term and preterm newborns with a positive result in neonatal hearing screening, evaluated at the same gestational age. The mean values were 26; 26.14; 29; and 29.43 dBHL for the full-term and 31.96; 34.13; 33.64 and 37.73 dBHL for the preterm neonates, for the frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, respectively. Comparison of these values with a study performed in the same outpatient clinic and with adults with normal hearing² with the Hearlab System demonstrated differences in the minimum levels of responses between the neonates of the present study and the adults in the study cited. Researchers² described mean values of

18.23dBHL for 500Hz, 15.9dBHL for 1000Hz, 15.97dBHL for 2000Hz and 17dBHL for 4000Hz. These differences in the comparison of the neonates of both term and preterm neonates of the present study with the adults of the study cited² corroborate with the affirmation and confirmation that maturation influences cortical potentials, with each age group having responses characteristics as a function of the maturational process^{7,8}.

Comparing the latency and amplitude of the response in 80dBHL between groups, there was a statistically significant difference in the latency of 4000Hz, being higher for the preterm group. Studies^{32,33} show that central auditory maturation can be impaired with preterm birth, and others^{34,35} point to the fact that alterations in cortical auditory evoked potentials are suggestive and predictive of language and cognitive alterations throughout child development. The central auditory areas related to the acute frequencies are the first to mature³⁶ which may justify the difference found in 4000Hz.

In the comparison between groups, statistically significant differences were found for most frequencies (500, 1000 and 4000Hz) when the minimum level of cortical response was evaluated, being the same higher for the preterm group. These results are expected due to maturational differences between groups. A meta-analysis study³³ showed differences in the development of the auditory pathways of full-term and preterm neonates at the brainstem level. Thus, it is suggested that this immaturity extends to the central level, which reflected in the minimum level of cortical response higher in this group, even considering the corrected age.

Higher CAEP thresholds of the present study was observed when compared with other studies involving brainstem auditory evoked potentials and steady-state auditory evoked responses in neonates. For the group of full-term newborns, mean values were 26; 26.14; 29; and 29.43dBHL. Researchers³⁷ evaluated 30 term newborns by steady-state auditory evoked responses and obtained averages of 25.5; 17.8; 15.3 and 16.3dBHL for the frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000Hz. In another study with brainstem auditory evoked potentials³⁸ the

electrophysiological thresholds varied from 0 to 20 dBHL for tone burst stimuli of 500 to 4000 Hz. A meta-analysis³⁹ described electrophysiological thresholds for brainstem auditory evoked potentials in children with normal hearing with a mean of 19.5; 17.4; 13.6 and 15.5 dBHL for frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, reflecting the faster maturation of the brainstem structures when compared to the central structures.

In the present study, it was verified that the presence of the cortical response P1i increases as the intensity of the stimulus increases in both groups. These results corroborate with another study⁴⁰, where the authors evidenced the presence of the P1 component of children evaluated between 4 and 12 months of age, 77% in intensity of 30dB SPL and 96% in 60dB SPL. In the present study the response range was 0-50 dBHL for full-term infants and 5-65 dBHL for preterm infants. Other investigators¹⁸ also described similar results, with variation of 0-50dBHL to obtain the P1 potential in term newborns, which shows that the minimum levels of responses may be high in this population due to the maturational process⁴.

In this study, we observed an increase in latency due to the decrease in intensity. These results corroborate a similar study¹⁸, evidencing that, according to the other electrophysiological assessments, the intensity of the acoustic stimulus influences the latency of the responses due to reduced neural stimulation⁴. This finding is important to assist the clinician in performing the examination and identification of the P1 component.

From the results described, it can be evidenced that the maturation of the central nervous system directly influences the minimum level of cortical response. Obtaining the minimum levels of responses in this population is possible, but requires caution in interpretation due to neurological immaturity, especially in preterm births, since there is a great variation in dBHL of the level of response found. It is believed that CAEP may be used to supplement the audiological diagnosis, especially in populations with neurological alterations, in which reliable

behavioral responses can not be obtained and short-latency auditory evoked potentials may present inconclusive results due to altered neural synchrony in patients.

Therefore, it is necessary to study the different age groups in the child population in order to better understand the modifications in the minimum levels of cortical auditory response as a function of auditory maturation and, in addition, to establish criteria for this evaluation. The automatic analysis device contributes to a greater reliability of the answers obtained and may allow the clinician to rethink the use of these potentials in research and, in the future, in clinical practice, aiming at a greater reliability in the audiological diagnosis and consequently quality of life in cases of neurological alterations.

Conclusion

It was possible to obtain the latency and amplitude values in 80dBnNA and the minimum level of cortical response in term and preterm newborns, with different results between groups, with higher values for preterm births. Thus, the use of CAEP to obtain minimum levels of responses in neonates should be cautious, always correlating with the audiological assessments already established in the scientific literature.

References

41. Alanazi AA, Nicholson N, Atcherson S, Martin P. The hearlab cortical tone evaluation (CTE) protocol: a clinical feasibility study. *J Hear Sci.* 2016; 6: 54-62.
42. Durante AS, Wieselberg MB, Roque N, Carvalho S, Pucci B, Gudayol N et al. Assessment of hearing threshold in adults with hearing loss using an automated system of cortical auditory evoked potential detection. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83: 147-54.
43. Lightfoot G. The N 1 -P 2 Cortical Auditory Evoked Potential in threshold estimation. *Insights to Clinical Practise.* 2006; pp.1-8.
44. British Society of audiology. Recommended procedure – cortical auditory evoked potential (CAEP) testing. 2016.
45. He S, Teagle HFB, Roush P, Grose JH, Buchman CA. Objective hearing threshold estimation in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Laryngoscope.* 2013; 123: 2859-61.
46. Bardy F, Van Dun B, Dillon H, Seeto M, Qin H, Loi T et al. The cortical automatic threshold estimation in adults. *Hear J.* 2016; 69: 32-37.
47. Sharma A, Kraus N, Mcgee TJ, Nicol TG. Developmental changes in P1 and N1 central auditory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 104: 540-45.
48. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Maturation of CAEP in infants and children: A review. *Hear Res.* 2006; 212: 212-23.
49. Kushnerenko E. Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy. Department of Psychology. 2003.

50. Pasma JW, Rotteveel JJ, Graaf R de, Maassen B, Nortermans SL. Detectability of auditory evoked response components in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1991; 26: 129-41.
51. Sharma A, Martin K, Roland P, Bauer P, Sweeney MH, Gilley P et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol.* 2005; 16: 564-73.
52. Chang HW, Dillon H, Carter L, Van Dun B, Young ST. The relationship between cortical auditory evoked potential (CAEP) detection and estimated audibility in infants with sensorineural hearing loss. *Int J Audiol.* 2012; 51: 663-70.
53. Van Dun B, Carter L, Dillon H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. *Audiol Res.* 2012. 6: e13. doi: 10.4081/audiore.2012.e13.
54. Punch S, Van Dun B, King A, Carter L, Pearce W. Clinical experience of using cortical auditory evoked potentials in the treatment of infants hearing loss in Australia. *Sem Hear.* 2016; 37: 36-52.
55. Sharma A, Cardon G, Henion K, Roland P. Cortical maturation and behavioral outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Audiol.* 2011; 50: 98-106.
56. Shafer VL, Yu YH, Wagner M. Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years of age. *Int J Psychophysiol.* 2015; 95: 77-93.
57. Purdy SC, Sharma M, Munro KJ, Morgan CLA. Stimulus level effects on speech-evoked obligatory cortical auditory evoked potentials in infants with normal hearing. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124: 474-80.

58. Oliveira LS, Didoné DD, Durante AS. Automated cortical auditory evoked potentials threshold estimation in neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; doi: 10.1016/j.bjorl.2018.01.001.
59. Purdy SC, Katsch R, Dillon H, Storey L, Sharma M, Agung K. The post-auricular muscle response: an objective electrophysiological method for evaluating hearing sensitivity. *Int J Audiol.* 2005; 44: 625-30.
60. Carter L, Golding M, Dillon H, Seymor J. The detection of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) using statistical and visual detection techniques. *J Am Acad Audiol.* 2010; 21: 347-56.
61. Born Too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, 2012, pp. 1-126.
62. Lewis DR, Marone SAM, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva: COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76: 121-8.
63. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics.* 2007; 120: 898-21.
64. Sena-Yoshinaga TA, Almeida MG, Côrtes-Andrade IF, Lewis DR. Neonatal hearing screening with automated auditory brainstem response: using different technologies. *Audiol Commun Res.* 2014; 19: 19-24.
65. Carvalho RM, Sanches SG, Ibsen SM, Soares JC, Durante AS. Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 81: 491-97.
66. Ribeiro FM, Carvalho RM, Marcoux AM. Auditory steady-state evoked responses for preterm and term neonates. *Audiol Neurootol.* 2010; 15: 97-110.
67. Bisiacchi PS, Mento G, Suppiej A. Cortical auditory processing in preterm newborns: An ERP study. *Biol Psychol.* 2009; 82: 176-85.

68. Frizzo ACF, Alves RPC, Colafêmina JF. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2001; 67: 618-25.
69. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. London: Heinemann Medical; 1973. (Clinics in developmental medicine series, 50).
70. Hearlab System Operator's manual. 2010, pp. 1-126.
71. Van Dun B, Dillon H, Seeto M. Estimating hearing thresholds in hearing-impaired adults through objective detection of cortical auditory evoked potentials. *J Am Acad Audiol.* 2015; 26: 370-83.
72. Angrisani RMG, Bautzer APD, Matas CG, de Azevedo MF. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascido: influência do sexo e da relação peso e idade gestacional. *Rev Paul Pediatr.* 2013; 31: 494-500.
73. Stipdonk LW, Weisglas-Kuperus N, Franken MCJ, Nasserinejad K, Dudink J, Goedegebure A. Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58: 1009-15.
74. Maitre NL, Lambert WE, Aschner JL, Key AP. Cortical speech sound differentiation in the neonatal intensive care unit predicts cognitive and language development in the first 2 years of life. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55: 834-39.
75. Hövel H, Partanen E, Tideman E, Stjernqvist K, Hellström-Westas L, Huotilainen M et al. Auditory event-related potentials are related to cognition at preschool age after very preterm birth. *Pediatr Res.* 2015; 77: 570-8.
76. Werner LA. Infant auditory capabilities. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 10: 398-402.

77. Rodrigues GRI, Lewis R. Establishing auditory steady-state response thresholds to narrow band CE-chirp(®) in full-term neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 238-43.
78. Elsayed AM, Hunter LL, Keefe DH, Feeney P, Brown DK, Meinzen-Derr J et al. Air and bone conduction click and tone-burst auditory brainstem thresholds using Kalman adaptive processing in non-sedated normal hearing infants. *Ear Hear.* 2015; 36: 471-81.
79. Stapells D. Threshold estimation by the tone-evoked auditory brainstem response: a literature meta-analysis. *J Speech Lang Pathol Audiol.* 2000; 24: 74-83.
80. Cone B, Whitaker R. Dynamics of infant cortical auditory evoked potentials (CAEPs) for tone and speech tokens. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77: 1162-73.

Tables

Table 1- Descriptive data of sample

Variables	Total sample (n=59)	Term (n=35)	Preterm (n=24)	p-value
Gestacional age (weeks)	Average	39.52	34.05	<0.001#
	Minimum	37	28	
	Maximum	39.28	36	
	Standard deviation	1.16	2.39	
Age at the time of evaluation (weeks)	Average	40.91	40.37	0.11#
	Minimum	39	38	
	Maximum	43	43	
	Standard deviation	1.2	1.3	
Ear	Right	14	12	0.44&
	Left	21	12	
Sex	Female	16	11	0.99&
	Male	19	13	
Time of assessment (minutes)		70.94	65.54	0.20#

Student's *t*-test for independent sample; & chi-square test; The significance level of 5% was adopted

Table 2 - Latency values at 80dBHL for the different frequencies between groups

Frequency	Group	Average±SD	Median	1°Q	2°Q	3°Q	Minimum	Maximum	p-value
500Hz	Term (n=35)	242.43±39.88	244.00	209.00	244.00	277.00	168.00	313.00	0.92#
	Preterm (n=23)	241.35±48.79	237.00	202.00	237.00	267.00	169.00	371.00	
1000Hz	Term (n=35)	228.94±34.98	229.00	208.00	229.00	253.00	157.00	307.00	0.25&
	Preterm (n=23)	246.43±47.49	237.50	208.00	235.00	258.00	200.00	370.00	
2000Hz	Term (n=35)	233.14±42.65	236.00	205.00	236.00	256.00	137.00	353.00	0.97#
	Preterm (n=22)	232.77±36.54	231.50	201.50	231.50	256.00	170.00	310.00	
4000Hz	Term (n=35)	249.97±49.16	243.00	213.00	243.00	271.00	157.00	370.00	0.05#
	Preterm (n=23)	279±60.49	277.00	234.00	269.00	302.00	178.00	398.00	

Student's *t*-test for independent sample; & U-Mann-Whitney test; SD= standard deviation; Q = quartile; The significance level of 5% was adopted

Table 3 - Amplitude values at 80dBHL for the different frequencies between groups

Frequency	Group	Average±SD	Median	1°Q	2°Q	3°Q	Minimum	Maximum	p-value
500Hz	Term (n=35)	6.71±3.58	6.00	4.00	6.00	9.00	1.00	19.00	0.45#
	Preterm (n=23)	7.72±4.27	6.79	4.60	6.71	10.10	2.38	20.02	
1000Hz	Term (n=35)	7.08±4.18	7.00	4.00	7.00	8.00	2.00	22.00	0.78#
	Preterm (n=23)	7.73±4.23	7.62	4.58	7.47	10.34	1.94	19.44	
2000Hz	Term (n=35)	5.85±2.86	5.00	4.00	5.00	8.00	2.00	14.00	0.09#
	Preterm (n=22)	7.31±3.27	6.03	4.22	6.35	9.35	2.50	13.73	
4000Hz	Term (n=35)	5.82±2.96	6.00	3.00	6.00	7.00	2.00	16.00	0.58#
	Preterm (n=23)	6.87±4.41	6.10	3.58	5.59	9.66	2.32	20.47	

U-Mann-Whitney test; SD= standard deviation; Q = quartile; The significance level of 5% was adopted

Table 4 - Comparison of minimum level of cortical auditory response for the different frequencies tested between groups

Frequency		Average±SD	Median	1°Q	2°Q	3°Q	Minimum	Maximum	p-value
500Hz	Term (n=35)	26.00±8.81	30.00	15.00	30.00	30.00	5.00	40.00	0.04#
	Preterm (n=23)	31.96±10.41	30.00	25.00	30.00	35.00	15.00	60.00	
1000Hz	Term (n=35)	26.14±6.97	30.00	25.00	30.00	30.00	0.00	35.00	0.00#
	Preterm (n=23)	34.13±11.34	30.00	30.00	30.00	40.00	15.00	60.00	
2000Hz	Term (n=35)	29.00±7.65	30.00	30.00	30.00	35.00	0.00	40.00	0.08#
	Preterm (n=22)	33.64±11.03	30.00	30.00	30.00	40.00	5.00	60.00	
4000Hz	Term (n=35)	29.43±7.04	30.00	25.00	30.00	30.00	15.00	50.00	0.05#
	Preterm (n=22)	37.73±11.92	30.00	30.00	30.00	35.00	25.00	65.00	

U-Mann-Whitney test; SD= standard deviation; Q = quartile; The significance level of 5% was adopted

Figures

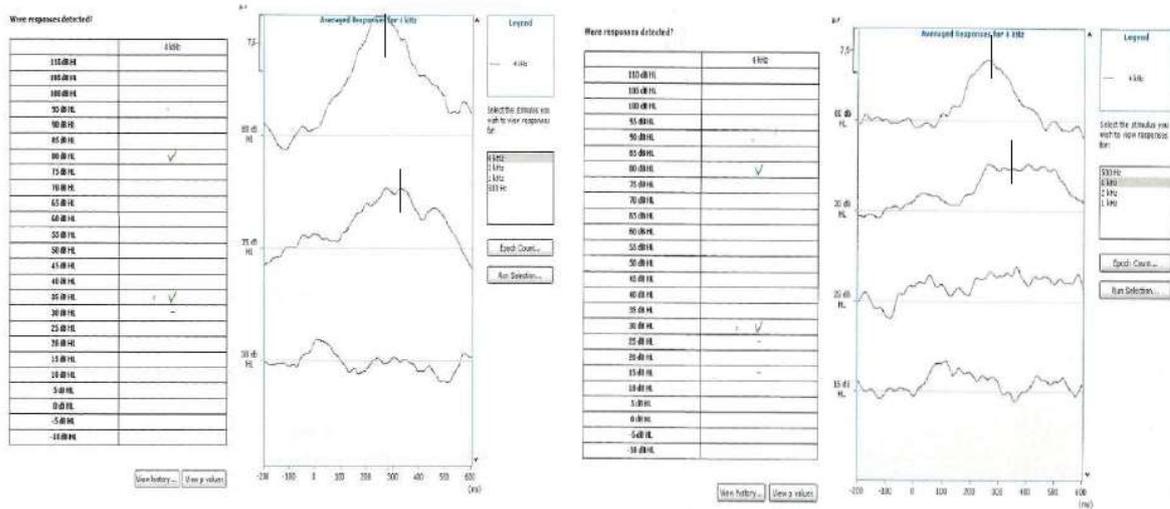


Figure 1 - Example of minimum level cortical auditory response in subjects of the present research. The vertical line identifies the marking of the P1i component performed by the judges. In the first example the minimum level of cortical response obtained was 35dBHL whereas in the second example it was 30dBHL

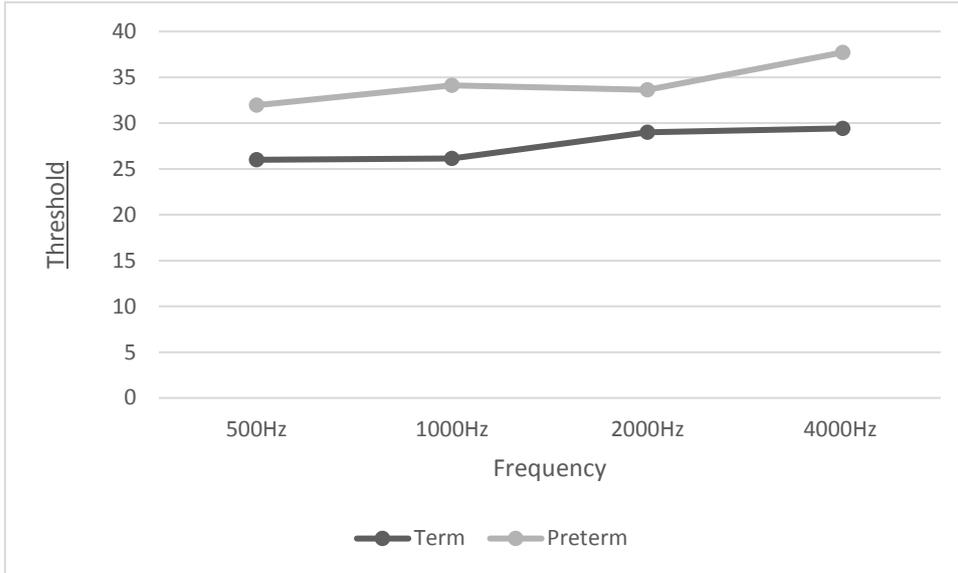


Figure 2 - Minimum level of cortical auditory response between groups

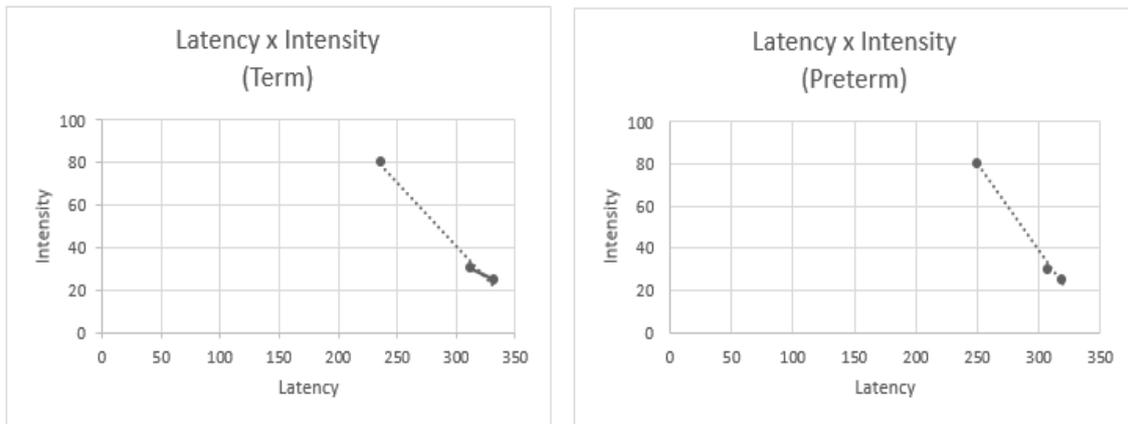


Figure 3 - Graph of the latency versus intensity in both groups

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dessa tese foi possível concluir que:

1. O estado comportamental de sono leve dos neonatos avaliados nesse estudo não influenciou na obtenção do componente P1i.
2. Observou-se diminuição dos valores de latência do componente P1i nos três primeiros meses de vida, tanto no grupo de nascidos a termo quanto pré-termos, porém com efeito de grupo, sendo essa mais sistemática no grupo de nascidos a termo. Esses resultados sugerem maturação mais lenta das estruturas do sistema auditivo central devido à prematuridade durante os três primeiros meses de vida.
3. Evidenciou-se diferenças no nível mínimo de resposta cortical entre nascidos a termo e pré-termo, devido aos aspectos maturacionais. Dessa forma, a utilização dos PEAC para obtenção dos níveis mínimos de respostas em neonatos deve ser cautelosa, sempre correlacionando com as avaliações audiológicas já estabelecidas na literatura científica.

9 APÊNDICE A – Autorização institucional da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

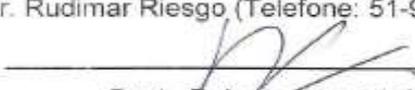
O Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) desenvolverá um projeto de avaliação auditiva eletrofisiológica e comportamental em crianças de zero a 12 meses de idade na clínica-escola de Fonoaudiologia na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

O objetivo da pesquisa é de normatizar os resultados dos potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) em diferentes equipamentos e comparar com a avaliação comportamental em crianças de zero a 12 meses de idade. Os sujeitos desse estudo serão submetidos a exames para registro dos PEALL, realizados na Irmandade Santa Casa de Misericórdia em São Paulo. Os procedimentos realizados oferecerão risco mínimo aos participantes do estudo, pois os exames não são invasivos e não provocam dor ou desconforto físico. O único risco, que poderá acontecer será a cor avermelhada da pele no local onde serão colocados os eletrodos, que passará naturalmente em alguns minutos.

Todas as informações necessárias ao estudo serão confidenciais, sendo utilizadas apenas para o presente projeto de pesquisa e armazenadas durante 5 anos após o término do estudo e destruídos após este período. Serão fornecidos todos os esclarecimentos que se façam necessários antes, durante e após a pesquisa através do contato direto com a pesquisadora.

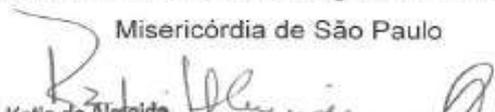
Eu Paulo Roberto Lazzarine responsável pela clínica-escola do curso de Fonoaudiologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo declaro que fui informado(a) dos objetivos e justificativas desta pesquisa de forma clara e detalhada. Minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto são: Fga. Ms. Dayane Domeneghini Didoné (Telefone: 55-99505315), Profa. Dra. Pricila Sleifer (Telefone: 51-333085017) e Profº. Dr. Rudimar Riesgo (Telefone: 51-9987-5545).


Paulo Roberto Lazzarine

Prof. Dr. Paulo Roberto Lazzarine
Diretor do Departamento de
ORL da Santa Casa de Misericórdia
de São Paulo
CRM 48374

Responsável pela Clínica de Fonoaudiologia da Irmandade Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo


Prof. Dra. Katia de Almeida
Vice-Diretora de Fonoaudiologia dos pesquisadores responsáveis
FC.M.S.C.S.P


Dra. Alessandra Sampaio
Profª Adjunta - FCMSCSF
CRFA 8203

Data: ___/___/___

10 APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo



Breve informação

O desenvolvimento das vias auditivas é fundamental para a aquisição da fala e aprendizagem escolar de seu filho (a). Por isso, os bebês, necessitam de avaliações das estruturas cerebrais que são responsáveis por esse desenvolvimento.

Por isso, seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa de doutorado que tem como:

Objetivo: Verificar as condições das vias auditivas de seu filho (a).

Descrição dos procedimentos: Para verificar o desenvolvimento das vias auditivas, alguns pontos da pele de seu filho (a), como testa, centro do couro cabeludo e atrás das orelhas, serão limpos com algodão e álcool e, logo após serão colocados alguns eletrodos nessas regiões que serão limpas, sendo fixados com esparadrapos. Esses eletrodos serão conectados a cabos ligados no computador, onde serão registradas as respostas do exame. Seu filho deverá permanecer de maneira confortável em seu colo. Além disso, faremos um exame para verificar se seu filho tem infecção de ouvido e como está o caminho do som até o cérebro. Para isso colocaremos uma borrachinha confortável na orelha de seu filho. Ele irá sentir uma leve pressão e ouvirá alguns apitos. O tempo das avaliações será de aproximadamente 1 hora.

Benefícios: O seu filho receberá uma avaliação auditiva completa gratuitamente.

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

Possibilidade de desistência: Você terá plena liberdade de autorizar ou recusar a participação de seu filho. As avaliações serão encerradas a qualquer momento caso você não queira que seu filho (a) continue os exames, sem custo ou qualquer penalização. Caso seu filho sentir-se cansado, as avaliações serão interrompidas, podendo ser remar cadas em outro dia. As disponibilidades de seus horários serão respeitadas para as avaliações. Caso solicite explicações sobre a pesquisa ou sobre os exames, a fonoaudióloga lhe dará informações a qualquer momento.

Informações adicionais: Trata-se de uma pesquisa de doutorado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em parceria com Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Os dados serão sigilosos o nome de seu filho (a) não será divulgado. Os resultados das suas avaliações serão analisados conjuntamente com os resultados de outros

participantes. Após a defesa da tese de doutorado, serão publicados artigos científicos com as informações dos exames de todos os sujeitos participantes, sempre mantendo a confidencialidade dos mesmos em todas as fases da pesquisa.

A partir desse documento, você se considera informado:

- Da garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios, e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- Da segurança de que seu filho não será identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionada à sua privacidade, sendo que as avaliações realizadas serão usadas para obter informações relacionadas à pesquisa e, após, serão arquivadas pela pesquisadora para posteriores trabalhos na área de fonoaudiologia, sempre preservando o sigilo sobre a identidade dos participantes;
- Os dados serão armazenados na sala 315 do anexo I, campus saúde da UFRGS, por um período de 5 anos, após serão incinerados
- Do compromisso dos pesquisadores de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que essa possa afetar a minha vontade de continuar participando;
- De que você não terá gastos com a participação nesta pesquisa;
- De que você receberá uma cópia deste documento;
- De que, caso aceite a participação do seu filho, este documento deverá ser assinado, junto com a fonoaudióloga responsável pela pesquisa, e rubricado em todas as páginas.

Mediante os esclarecimentos recebidos pela pesquisadora, eu _____ (nome completo), portador do documento de identidade número _____, responsável pelo (a) _____ autorizo a participação de meu filho (a) na pesquisa acima referida. Afirmando que estou ciente de que os dados deste estudo serão divulgados em meio científico, sem a minha identificação.

Se tiver qualquer dúvida ou precisar de algum esclarecimento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores pelos seguintes telefones: Dayane: (51)996505315, Pricila: (51) 33085017 ou ainda na secretaria do Comitê de ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da UFRGS (51) 3308-5698 ou no Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo: (11) 21767689, ramal: 5502.

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora responsável

11 APÊNDICE C - Indicadores de risco para perda auditiva do grupo de nascidos pré- termos

Sujeito	Indicador de risco para perda auditiva
1	Ausente
2	UTIN por sete dias
3	Ausente
4	Ausente
5	Ausente
6	Ausente
7	Ausente
8	Ausente
9	UTIN por cinco dias, uso de ototóxicos
10	UTIN por 14 dias, uso de ototóxicos
11	Ausente
12	UTIN por 14 dias
13	UTIN por sete dias
14	Ausente
15	UTIN por 30 dias, uso de ototóxicos
16	UTIN por sete dias, uso de ototóxicos
17	UTIN por 10 dias, uso de ototóxicos, ventilação mecânica (CPAP)
18	UTIN por 30 dias, uso de ototóxicos, ventilação mecânica (CPAP), peso inferior à 1500 gramas
19	UTIN por 30 dias, peso inferior à 1500 gramas
20	UTIN por 20 dias, uso de ototóxicos, peso inferior à 1500 gramas
21	UTIN por 30 dias, uso de ototóxicos, peso inferior à 1500 gramas
22	UTIN por 14 dias
23	UTIN por 15 dias
24	UTIN por 20 dias, uso de ototóxicos, peso inferior à 1500 gramas

12 APÊNDICE D – Ficha da anamnese

Dados de identificação

Número de identificação no equipamento: _____

Lado avaliado: _____ Tempo de duração do exame: _____

Estado comportamental no momento do exame: _____

Nome: _____

DN: _____ Data da avaliação: _____

Nome da mãe: _____ Telefone: _____

Dados da gestação

Idade gestacional: _____ Classificação: ()AIG ()PIG ()GIG

Idade corrigida no momento da avaliação: 1ª avaliação: _____ 2ª avaliação:

Triagem Auditiva Neonatal

Resultado: _____

EOAT: _____

PEATE-A: _____

Indicadores de risco para perda auditiva

Histórico familiar de perda auditiva: () sim () não parentesco:

UTIN: () sim () não Tempo de internação:

Ventilação mecânica: () sim () não Tempo:

Uso de ototóxicos: () sim () não quais?

Hiperbilirrubinemia: () sim () não transfusão sanguínea () sim () não

Anóxia perinatal: () sim () não

TORCHES: () sim () não qual?

Anomalias craniofaciais: () sim () não qual? _____

Síndromes genéticas: () sim () não qual? _____

Infecções bacterianas (citomegalovírus, herpes, sarampo, varicela e meningite)

Traumatismo Craniano: () sim () não

HIV: () sim () não

Obs: _____

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INSTITUTO DE PSICOLOGIA -
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS DURANTE O PRIMEIRO ANO DE VIDA

Pesquisador: Pricila Sleifer

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44965015.8.1001.5334

Instituição Proponente: Instituto de Psicologia - UFRGS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.146.498

Data da Relatoria: 09/07/2015

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos desta pesquisa são mínimos, podendo haver apenas pequeno desconforto na colocação dos eletrodos para realização dos potenciais corticais. Os eletrodos serão colocados cuidadosamente, mas caso a criança sinta desconforto os mesmos serão retirados e recolocados. Se o desconforto persistir, as avaliações poderão ser encerradas a qualquer momento.

Benefícios:

As crianças que participarem dessa pesquisa terão como benefício a avaliação auditiva completa, desde a função periférica até a central.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de doutorado que encontra-se bem fundamentado do ponto de vista teórico e metodológico. A pesquisa será realizada em parceria com a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. As crianças serão avaliadas mediante autorização dos pais ou responsáveis. Participarão do estudo 120 crianças de zero a 12 meses, com audição normal e sem alterações neurológicas. As crianças serão submetidas às seguintes avaliações: inspeção visual do Meato Acústico Externo, Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes, Medidas de Imitância Acústica e à pesquisa dos potenciais corticais com o equipamento Hearlab e com o equipamento Intelligent Hearing Systems (IHS), além da avaliação comportamental nas crianças a partir de seis meses. Os dados serão analisados estatisticamente e publicados em periódicos da área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE dos pais ou responsáveis encontra-se escrito em linguagem clara e adequada, contendo as informações necessárias sobre os procedimentos da pesquisa.

O Termo de Concordância Institucional está assinado pelo responsável pela Clínica-Escola do curso de Fonoaudiologia do INCT-HPV/Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de projeto relevante e bem qualificado em todos os níveis e de acordo com os procedimentos éticos para pesquisas desta natureza.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

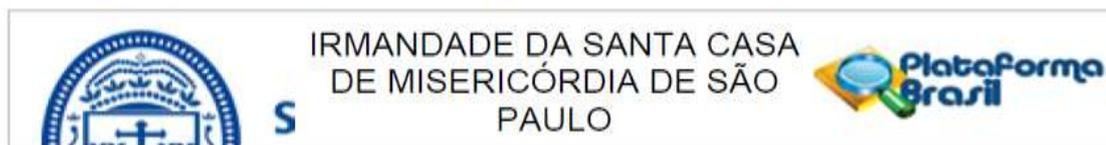
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 12 de Julho de 2015

Assinado por:
Clarissa Marcell Trentini
(Coordenador)

**ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS NO PRIMEIRO ANO DE VIDA

Pesquisador: Alessandra Spada Durante

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51349315.6.1001.5479

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.410.365

Apresentação do Projeto:

adequado

Objetivo da Pesquisa:

adequado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

adequado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

adequada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequado

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Autor enviou o novo cronograma

Considerações Finais a critério do CEP:

A documentação completa do projeto foi aprovada pelo CEP da Santa Casa de São Paulo. Apresentar

Relatórios parciais e final do projeto. (modelo na página do CEP)

1º relatório deverá ser apresentado ao CEP via Plataforma Brasil em 16/08/2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_500363.pdf	05/02/2016 13:20:19		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	05/02/2016 13:17:06	Dayane Didoné	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	24/11/2015 17:04:20	Dayane Didoné	Aceito
Outros	termo.pdf	10/11/2015 16:25:20	Dayane Didoné	Aceito
Outros	formulario.pdf	10/11/2015 16:24:02	Dayane Didoné	Aceito
Outros	autorização Santa Casa.pdf	29/07/2015 21:16:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO Dayane Didone e Pncila Sleifer mar2015.pdf	29/07/2015 21:12:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/07/2015 20:55:56		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto santa casa.jpg	29/07/2015 20:52:04		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 16 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Maria Helena Vianello Richtzenhain
(Coordenador)