

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

**APLICABILIDADE DO POTENCIAL EVOCADO
AUDITIVO *FREQUENCY FOLLOWING RESPONSE*
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CLAUDINE DEVICARI BUENO

Porto Alegre, Brasil
2020

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

**APLICABILIDADE DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO
FREQUENCY FOLLOWING RESPONSE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

CLAUDINE DEVICARI BUENO

**Orientador: Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo
Co-orientadora: Profa. Dra. Pricila Sleifer**

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

Porto Alegre, Brasil
2020

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

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20/02/2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Cibele Cristina Boscolo

(Departamento de Fonoaudiologia – Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre)

Profa. Dra. Claudia Schweiger

(Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia – Universidade Federal do Rio
Grande do Sul)

Profa. Dra. Dayane Domeneghini Didoné

(Departamento de Fonoaudiologia – Universidade Estadual do Centro Oeste do
Paraná)

CIP - Catalogação na Publicação

Devicari Bueno, Claudine
APLICABILIDADE DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO
FREQUENCY FOLLOWING RESPONSE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE /
Claudine Devicari Bueno. -- 2020.
165 f.
Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Coorientador: Pricila Sleifer.

Dissertação (Mestrado) -- 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, 2020.

1. Audiologia. 2. Eletrofisiologia. 3. Audição. 4.
Fonoaudiologia. 5. Frequency Following Response. I.
dos Santos Riesgo, Rudimar, orient. II. Sleifer,
Pricila, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Ani Rosi
Devicari Bueno e Luiz Carlos da Silva Bueno.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me guiar e iluminar durante todas as etapas dessa trajetória e me manter forte com saúde, energia e com pensamento positivo para a conclusão deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo, pelo aceite em ser meu orientador, pela disponibilidade, ensinamentos e competência no auxílio deste trabalho.

À minha Co-orientadora, Profa. Dra. Pricila Sleifer, pelo carinho, pela confiança depositada, pelas orientações imprescindíveis e principalmente por ser além de uma profissional excelente, ser um exemplo de pessoa amável e querida, uma mãe para mim na Universidade desde a graduação.

Aos meus pais, Luiz Carlos e Ani Rosi Bueno, pelo amor incondicional, incentivo aos estudos, por me oportunizar a continuar me aperfeiçoando e me apoiarem a seguir esta trajetória para realização de sonhos e conquistas maiores.

Às colegas do meu grupo de pesquisa Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição da UFRGS, pelo companheirismo, auxílio e trocas de experiência durante estes anos.

À minhas queridas colegas e amigas Dulce Azevedo Ferreira e Monalisa Deboni que me auxiliaram na realização deste trabalho.

Às minhas colegas de trabalho da Clínica Otoneuro pelos diversos momentos em que ouviram meus desabafos e me tranquilizaram com uma conversa ou uma companhia para um *brownie* pós almoço.

Aos meus chefes da Otoneuro Clínica, Fernanda e Cassiano Bortolacci, que me incentivaram à realização do Mestrado me liberando de turnos de trabalho e entendendo quando precisei me ausentar para a realização de estágio docência, aulas e escrita deste trabalho.

Ao meu namorado, e agora noivo, Leonardo Baltazar, pelos diversos momentos em que ouviu minhas angústias, em que entendeu meus estresses e períodos de ausência, mas que imprescindivelmente sempre apoiamos um ao outro e tivemos fé de que tudo daria certo e que concluiríamos esta etapa juntos, superando qualquer dificuldade durante esta trajetória.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade e confiança em mim depositada.

“Eu tentei 99 vezes e falhei, mas na centésima tentativa eu consegui. Nunca desista de seus objetivos mesmo que esses pareçam impossíveis, a próxima tentativa pode ser vitoriosa.”

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: A avaliação auditiva completa em crianças compreende a investigação do sistema auditivo periférico e central. Nesse sentido, é de suma importância a avaliação da compreensão sonora no sistema nervoso auditivo central. Ademais, salienta-se a necessidade de conhecermos o funcionamento do processamento e codificação dos sons de fala (verbais), uma vez que são os mais utilizados e imprescindíveis para a comunicação humana. O *Frequency Following Reponse* (FFR) é um exame objetivo em ascendência que avalia o processamento auditivo de sons complexos. Este procedimento se diferencia das avaliações eletrofisiológicas convencionais pois possibilita a detecção de alterações singulares no processamento das informações auditivas associadas a diversas habilidades envolvidas na comunicação humana. Sua análise pode ser realizada de acordo com o tempo de aparecimento das ondas. Assim, é necessário que haja conhecimento das suas aplicabilidades e valores de referência bem definidos na população infantil afim de que futuramente possa ser aplicado de forma efetiva na prática clínica audiológica. **Objetivo:** Verificar os achados e a aplicabilidade e respostas do Potencial Evocado Auditivo *Frequency Following Response* na população infantil. **Metodologia:** Estudo de revisão sistemática de literatura com metanálise, na qual foram feitas buscas no mês de julho de 2019, usando os descritores *Evoked potentials, auditory AND Speech AND Children, Electrophysiology AND Speech AND Children, Brain Stem AND Speech AND Children e Event-related Potential AND Speech AND Children* nas bases de dados MEDLINE, IBECs, LILACS, SCIELO e Cochrane, além de ter sido realizada busca literatura cinzenta. Foram considerados critérios de inclusão artigos publicados até julho de 2019, sem limitação de data inicial, cuja abordagem do *Frequency-Following Response* fosse com a população infantil. A qualidade metodológica dos artigos com relação à avaliação do risco de viés foi realizada pela escala *Quality Assessment Tools* e ferramenta da colaboração *Cochrane* para estudos transversais e ensaios clínicos randomizados, respectivamente. Foi realizada metanálise dos componentes do FFR usando o método de efeitos aleatórios, e os resultados dos efeitos combinados são a diferença média, com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** A estratégia de busca resultou na seleção final de 28 artigos. Verificou-se que a média de latência dos componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico foram: V = 6,48; A = 7,59; C = 18,07; D = 22,47; E = 31,27; F = 39,54; O = 48. Foram constatadas diferenças significativas em relação aos valores de latências das ondas nos grupos expostos, principalmente nos casos de otite, transtorno do processamento auditivo central e dificuldades de aprendizagem. **Conclusão:** Os estudos

demonstramos a existência de inúmeras possibilidades e aplicabilidades do FFR na população infantil como transtorno do processamento auditivo, transtorno do espectro autista, otite, dificuldade de aprendizagem, dentre outras. Foi possível estabelecer médias de latências para todos os componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico e que vão ao encontro a outros estudos.

Palavras-chave: potenciais evocados auditivos; criança; revisão; audição; eletrofisiologia

ABSTRACT

Introduction: The complete hearing assessment in children comprises the investigation of the peripheral and central auditory system. In this sense, it is of utmost importance to assess sound comprehension in the central auditory nervous system. In addition, the need to understand the functioning of the processing and coding of speech sounds (verbal) is emphasized, since they are the most used and essential for human communication. The *Frequency Following Reponse* (FFR) is an objective exam in ascendancy that assesses the auditory processing of complex sounds. This procedure differs from conventional electrophysiological evaluations with click stimulus because it allows the detection of singular changes in the processing of auditory information associated with various skills involved in human communication. Its analysis can be performed according to the time of the appearance of the waves. Thus, it is necessary to have knowledge of its applicability and well-defined reference values in the child population so that in the future it can be effectively applied in audiological clinical practice. **Objective:** To verify the applicability and responses of the Auditory Evoked Potential Frequency Following Response in the child population.

Methodology: Study of systematic literature review with meta-analysis, in which searches were made in the months of July 2019, using the descriptors Evoked potentials, auditory AND Speech AND Children, Electrophysiology AND Speech AND Children, Brain Stem AND Speech AND Children and Event-related Potential AND Speech AND Children in the MEDLINE, IBECs, LILACS, SCIELO and Cochrane databases, in addition to a gray literature search. Inclusion criteria were considered articles published until July 2019, without limitation of the initial date, whose approach to the Frequency-Following Response was with the child population. The methodological quality of the articles in relation to the risk of bias assessment was performed using the Quality Assessment Tools scale and the Cochrane collaboration tool for cross-sectional studies and randomized clinical trials, respectively. A meta-analysis of the FFR components was performed using the random effects method, and the results of the combined effects are the mean difference, with a 95% confidence interval.

Results: The search strategy resulted in the final selection of 28 articles. Significant differences were found in relation to the values of wave latencies in the exposed groups, especially in cases of otitis, central auditory processing disorder and learning difficulties. It was found that the mean latency of the FFR components in children with typical development were: V = 6.48; A = 7.59; C = 18.07; D = 22.47; E = 31.27; F = 39.54; O = 48. **Conclusion:** The studies demonstrate innumerable applicability of FFR in the child population as auditory

processing disorder, autism spectrum disorder, otitis, learning disability, among others. It was possible to define latency media for all components of the FFR in children with typical development and in line with other studies.

Keywords: auditory evoked potentials; kid; review; hearing; electrophysiology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Sistema auditivo.....	22
Figura 02 – Esquema sistema auditivo periférico.....	24
Figura 03 – Esquema via auditiva central.....	27
Figura 04 – Representação dos PEA de curta, média e longa latência de acordo com latência.....	31
Figura 05 - Traçado das ondas do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico	36
Figura 06 – Representação do estímulo sonoro e da representação do traçado para sílaba /da/.....	39
Figura 07 - Representação das porções do FFR.....	40
Figura 08 – Representação das marcações das ondas do FFR.....	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Elementos do registro dos Potenciais Evocados Auditivos.....	32
Quadro 02 - Bases de dados utilizadas segundo suas características.....	48
Quadro 03 - Estratégia e descritores utilizados na presente revisão sistemática.....	52
Quadro 04 – Escala <i>Quality Assessment Tools</i>	54
Quadro 05 – Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados.....	57
Quadro 06 – Itens para registro de protocolo de revisão sistemática na base PROSPERO...	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMFR - *amplitude modulations following response*

ASHA – American Speech-Language-Hearing Association

BIREME - Biblioteca Regional de Medicina

cABR - *brainstem auditory response to complex sounds*

CCTR - *Controlled Trials Register*

CD – do inglês *cannot determine*

CRD - Centre for Reviews and Dissemination

DECS - Descritores em Ciências da Saúde

EFR - *envelope-following response*

FFR - *Frequency Following Response*

Hz - Hertz

IBECS - Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe

MAE – meato acústico externo

MEDLINE - Medical Literature Library of Medicine

MESH - Medical Subject Headings

ms – milissegundos

NA – do inglês *not applicable*

NIHR - National Institute for Health Research

NR – do inglês *not reported*

PAC – processamento auditivo central

PEA – potencial evocado auditivo

PEA – potencial evocado auditivo

PEATE – potencial evocado auditivo de tronco encefálico

PROSPERO – do inglês *International Prospective Register of Systematic Reviews*

sABR - *speech-evoked auditory brainstem response*

SCIELO - *Scientific Electronic Library*

SNAC – sistema nervoso auditivo central

SNC – sistema nervoso centra

TE – tronco encefálico

TPAC – transtorno do processamento auditivo central

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE SÍMBOLOS

% porcentagem

≤ menor ou igual que

μV microvolts

ms milissegundos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 SISTEMA AUDITIVO.....	21
2.2 SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO E CENTRAL.....	23
2.3 PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL.....	27
2.4 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS.....	30
2.5. POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO.....	34
2.6 <i>FREQUENCY FOLLOWING RESPONSE (FFR)</i>	37
3 JUSTIFICATIVA.....	42
4 OBJETIVOS.....	44
4.1 OBJETIVO GERAL.....	44
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	44
5 METODOLOGIA.....	45
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	45
5.2 QUESTÃO DE PESQUISA.....	45
5.3 LOCAL DO ESTUDO.....	46
5.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....	46
5.5 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	46
5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	47
5.7 MÉTODOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	47
5.7.1 Bases de dados bibliográficas.....	48
5.7.2 Estratégia de busca para identificação dos estudos.....	51
5.8 SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS.....	53
5.8.1 Seleção dos estudos.....	53
5.8.2 Análise dos estudos.....	53
5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	65
5.9.1 Análise estatística artigo 1.....	65
5.9.2 Análise estatística artigo 2.....	66
5.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	67
6 REFERÊNCIAS BILIOGÁFICAS.....	70
7 ARTIGOS CIENTÍFICO.....	79

7.1 ARTIGO CIENTÍFICO 1.....	80
7.2 ARTIGO CIENTÍFICO 2.....	116
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	149
APÊNDICE A – PROTOCOLO PARA SELEÇÃO DE DADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	150
APÊNDICE B - FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DOS RESUMOS DOS ESTUDOS ORIGINAIS.....	151
APÊNDICE C – PROTOCOLO EXTRAÇÃO DE DADOS DA REVISÃO STEMÁTICA.....	152

1 INTRODUÇÃO

Para que ocorra a detecção e compreensão dos sons de forma íntegra, bem como a aquisição, desenvolvimento da fala, linguagem oral/ escrita e aprendizagem escolar de maneira adequada, é imprescindível a integridade e atuação da via auditiva tanto da parte periférica quanto a parte central, desde a orelha externa até córtex auditivo (BROSSI *et al.*, 2007). Dessa forma, recomenda-se a associação de métodos subjetivos e objetivos de forma que ocorra um diagnóstico preciso e minucioso na prática clínica, principalmente no que diz respeito à população infantil (MATAS; MAGLIARO, 2015)

Atualmente, o uso de técnicas eletrofisiológicas na avaliação do processamento das informações auditivas é fortemente preconizado, com o objetivo de obter maiores dados sobre o funcionamento do Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC). As respostas eletrofisiológicas podem ser estudadas em diversos aspectos, possibilitando avaliação no que diz respeito à função e integridade neurofisiológica da via auditiva. Conforme recomendação da *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) (ASHA, 2003) a avaliação eletrofisiológica deve ser fundamentalmente utilizada para avaliação das habilidades auditivas. Ademais, os procedimentos eletrofisiológicos auxiliam no que diz respeito aos diagnósticos funcionais e monitorização terapêutica de doenças otológicas e neurológicas, uma vez que contribui para visualização de alterações clínicas e subclínicas, tornando-se métodos importantes e fundamentais na extração de informações para delinear o prognóstico e a intervenção (CHERMAK, 2007; SOUZA *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2016)

Os Potenciais Evocados Auditivos (PEA) são procedimentos eletrofisiológicos que representam a atividade neuroelétrica da via auditiva em resposta a um estímulo ou evento acústico, desde o nervo auditivo até o córtex cerebral (JUNQUEIRA, 2002; HANDY, 2004; HALL, 2007; MATAS; MAGLIARO, 2015). No que se refere à sua classificação, podem ser classificados em potenciais de curta, média e longa latência, dependendo do tempo (em

milissegundos) em que as respostas são desencadeadas após a apresentação do estímulo acústico (HOOD, 1998; MATAS; MAGLIARO, 2015). No âmbito da prática clínica atual, o potencial evocado auditivo mais difundido e utilizado é o Potencial Evocado Auditivo Tronco Encefálico (PEATE), que emprega o estímulo clique ou *tone burst* (considerados estímulos não verbais) de forma rápida e sincrônica na via auditiva (SLEIFER, 2015). Não obstante, o uso de estímulos verbais, como os de fala, possibilita uma análise mais ampla e precisa do sistema nervoso auditivo central, em especial se o objetivo da investigação é a decodificação sonora dos sons verbais que, por sua vez, estão envolvidos nas habilidades auditivas relacionadas à comunicação (SANFINS, 2017; KRAUS *et al.*, 2017).

Com o avanço e difusão da tecnologia, hoje é possível a inclusão dos estímulos complexos de fala em alguns equipamentos eletrofisiológicos de avaliação auditiva. O sinal de fala é composto por elementos ricos em harmônicos e que mudam rapidamente suas características de frequências. As mudanças complexas do sinal exigem respostas neurais rápidas e com sincronia para que haja uma codificação do som eficiente na via auditiva (NICOL e KRAUS, 2004). Dentre os procedimentos passíveis de serem utilizados com estímulo de fala, destaca-se o *Frequency Following Response (FFR)*. Este procedimento consiste em uma resposta neurofisiológica ao estímulo sonoro complexo e reflete o processamento neural da codificação da fala, envolvendo e acrescentando informações adicionais sobre processos biológicos cognitivos, e linguísticos (KRIZMAN, KRAUS, 2019). O FFR merece destaque, uma vez que se diferencia das avaliações eletrofisiológicas difundidas e tradicionais com estímulo clique pois possibilita a detecção de alterações singulares no processamento das informações auditivas associadas às diversas habilidades envolvidas na comunicação (KRAUS, 2013; SANFINS *et al.*, 2016; SANFINS, 2017; KRAUS *et al.*, 2017). Este potencial também pode ser amplamente utilizado e aplicado, uma vez que independe da resposta, atenção e interação do paciente para que o traçado apareça, ou

seja, é automático e objetivo, bem como, não possui grandes desconfortos e dificuldades na sua execução.

Dessa forma, surge a necessidade e interesse em verificarmos na literatura nacional e internacional os estudos já existentes com o *Frequency Following Response* na população infantil. Além disso, devido suas vantagens perante a outros procedimentos, é de extrema importância o conhecimento de quais populações o mesmo pode ser utilizado e quais suas aplicabilidades clínicas.

Diante dos pressupostos expostos acima e tendo em vista acrescentar informações e critérios estabelecidos ao âmbito clínico e científico à realização do FFR, o presente estudo tem como objetivo verificar a aplicabilidade do FFR na população infantil por meio de uma revisão sistemática da literatura mundial com metanálise. Com este propósito de incorporar subsídios, objetivou-se auxiliar na difusão da prática da utilização do FFR no âmbito da Fonoaudiologia, Neurologia e Otorrinolaringologia e demais áreas associadas de forma a contribuir na investigação, prognóstico e monitoramento terapêutico nos diversos acometimentos que refletem no processamento auditivo e conseqüentemente na comunicação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão de literatura tem como finalidade abordar aspectos considerados pertinentes, a fim de possibilitar ao leitor maior compreensão do estudo realizado e da importância e utilidade do FFR. Os assuntos foram divididos em tópicos a fim de facilitar o encadeamento de ideias.

Inicia-se por uma revisão sobre sistema auditivo, tanto periférico quanto central. Na sequência serão abordados aspectos sobre o processamento auditivo central e suas avaliações. Logo após, será realizada revisão sobre os potenciais evocados auditivos suas aplicações clínicas, sítios geradores, interpretação do exame. Posteriormente, abordaremos sobre o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE).

Por fim, será apresentada a revisão sobre o *Frequency Following Response*, sua relevância e aplicabilidade clínica na população infantil.

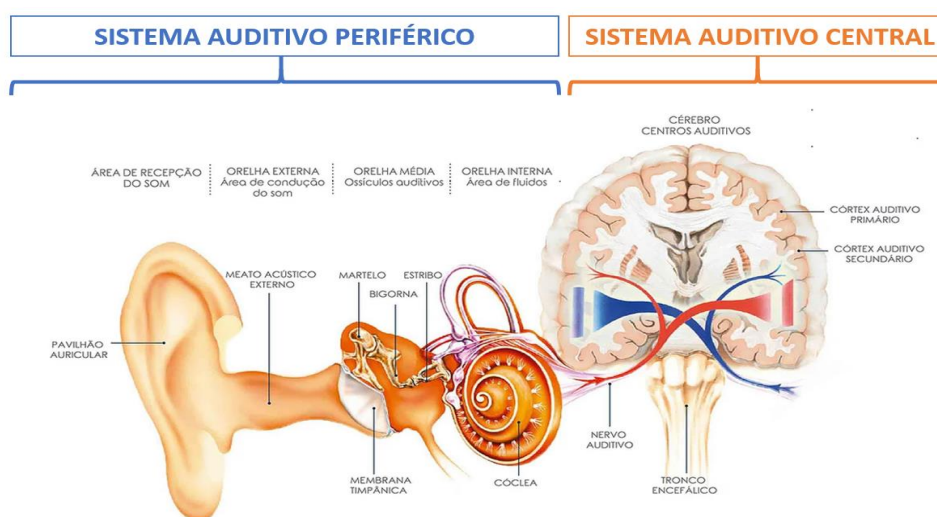
2.1 SISTEMA AUDITIVO

Filogeneticamente, o sistema auditivo é conhecido como um dos mais novos do corpo humano, sendo responsável e dessa forma permitindo, que o indivíduo detecte e interprete diferentes estímulos sonoros. A integridade da via auditiva é essencial para que a aquisição e o desenvolvimento da fala, da linguagem oral e escrita e da aprendizagem escolar ocorram de forma plena e para que haja uma comunicação eficiente (BROSSI *et al.*, 2007; TEIXEIRA; GRIZ, 2015). Sendo assim, o sistema auditivo, em sua integralidade e funcionalidade, permite ao ser humano a capacidade de ouvir e de se comunicar.

A orelha humana tem capacidade de perceber entre 20 e 20.000Hz de frequência. As frequências mais sensíveis estão na faixa de 1000Hz, que reflete a frequência de fala. A intensidade do estímulo sonoro é definida por decibel, que varia de 0 a 120dB, sendo 0dB o limiar da audição, ou seja, a menor intensidade audível, e 120dB é considerado o limiar máximo e pode causar desconforto ao ouvinte (MENEZES, HYPPOLITO, 2015).

De forma didática, o sistema auditivo é dividido em periférico e central (Figura 1). É composto por estruturas sensoriais e conexões centrais. Na porção periférica ocorre a captação do estímulo sonoro, compreendendo estruturas da orelha externa, orelha média, orelha interna até nervo vestibulococlear (BONALDI, 2015). A divisão entre os sistemas auditivos periférico e central é definido pelo espaço sináptico entre os axônios distais do nervo auditivo e os corpos celulares do núcleo coclear, localizado no tronco encefálico (AQUINO; ARAÚJO, 2002). No nível central, a via auditiva segue do tronco encefálico até as áreas corticais e reflete os processos do processamento auditivo de interpretação e integração dos estímulos sonoros, que podem gerar respostas emocionais, cognitivas e linguísticas (TEIXEIRA *et al.*, 2015 FERREIRA, 2017).

Figura 01 - Sistema auditivo



Fonte: Figura extraída do site <https://www.somosfonoaudiologia.com.br/> e adaptada pela autora.

Sabe-se que o sistema auditivo começa a funcionar inicialmente a partir da vigésima segunda semana gestacional e continua seu desenvolvimento até a adolescência. Enquanto a cóclea se apresenta funcionando em sua totalidade ao nascimento, o sistema auditivo central segue bastante imaturo. Logo, observa-se que a função auditiva tem início muito antes da formação completa do sistema auditivo (BOÉCHAT, 2015; BONALDI, 2015).

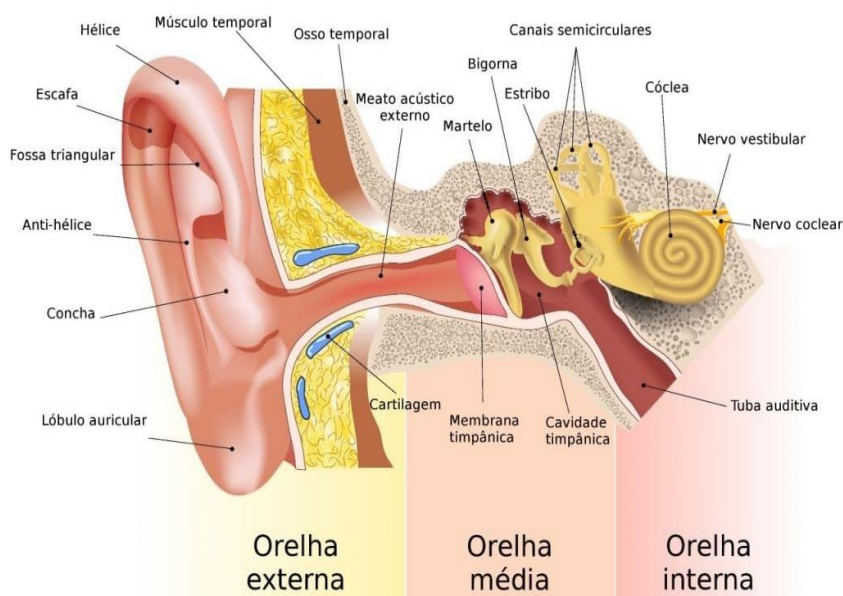
2.2 SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO E CENTRAL

O sistema auditivo periférico é um dos sistemas mais novos do corpo humano e é o responsável pela sensação e percepção dos estímulos sonoros. A parte mais periférica do sistema auditivo periférico, orelha externa, é formada pela orelha (pavilhão auricular) e pelo meato acústico externo (parte cartilaginosa e parte óssea), tendo como função proteger a membrana timpânica contra danos, assim como captar e conduzir a onda sonora em direção à membrana timpânica (ANDRÉ *et al.*, 2012). A principal funcionalidade é a captação e transmissão do som para a orelha média. Além disso, desempenha o papel de amplificar o som, auxiliar na localização da fonte sonora e proteger a orelha média e interna (PEREIRA, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

A segunda porção, a orelha média, inicia-se na membrana timpânica e é formada principalmente por uma pequena câmara cheia de ar na porção petrosa do osso temporal denominada cavidade do tímpano. Essa cavidade comunica-se com a nasofaringe pela tuba auditiva (tuba de Eustáquio). Também localizados na orelha média, a cadeia ossicular é composta por três ossículos articulados: martelo (em contato direto com a membrana timpânica), bigorna e estribo (em contato com a cóclea por meio da janela oval) (Figura 02). Na orelha média, quando o som atinge a membrana timpânica (estrutura translúcida), a cadeia ossicular transmite a vibração acústica das ondas sonoras desde a membrana passando pelo

martelo, bigorna e, por fim, atingindo a base do estribo. Dessa forma, a orelha média tem o papel de transmitir o som da orelha externa para interna, bem como equalizar as impedâncias da orelha média (vibrações aéreas que invadem a membrana timpânica) e da interna (variações de pressão nos compartimentos líquidos da orelha interna) (BONALDI, 2015; KURC; AMATUZZI, 2017).

Figura 02. Esquema do sistema auditivo periférico



Fonte: <https://cronicasdasurdez.com/tipos-deficiencia-auditiva/>. Acesso em 09 nov. 2019.

A terceira parte, a orelha interna, é composta pela cóclea (órgão sensorial da audição), pelo vestíbulo e canais semicirculares (responsáveis pelo equilíbrio). A cóclea é revestida por cerca de 30.000 células ciliadas e é também na orelha interna que se alojam as terminações do nervo vestibulo-coclear (nervo auditivo ou nervo acústico). É constituído de duas porções: a porção coclear está relacionada a fenômenos da audição e a porção vestibular, com o equilíbrio. Embora unidas em um tronco comum, têm origem, funções e conexões centrais

diferentes. Na orelha interna, o som é processado pela cóclea, ao passo que as informações que afetam o equilíbrio são processadas pelos canais semicirculares. A configuração do sistema auditivo periférico pode ser visualizada na Figura 02. Há minúsculas células ciliadas em toda a extensão da cóclea que é preenchida por líquido (a perilinfa, que preenche a rampa vestibular e a timpânica, e a endolinfa, que se encontra no ducto coclear). Quando as ondas sonoras atingem a cóclea, o líquido existente é deslocado, curvando as células ciliadas, nas quais convertem as vibrações sonoras em impulsos nervosos. Esses impulsos são conduzidos até o nervo auditivo, percorrendo-o e levando a informação auditiva através do sistema auditivo central até o córtex cerebral, no qual as informações serão interpretadas. (RUSSO; SANTOS, 1993; OLIVEIRA, 2006; BONALDI, 2012, 2015).

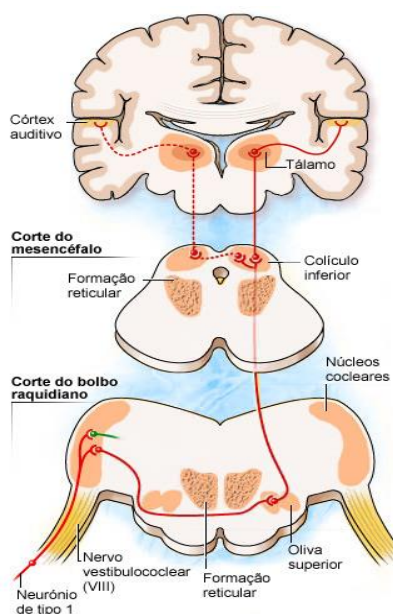
Sendo assim, a onda sonora é primeiramente captada e amplificada pela orelha e conduzida à membrana timpânica pelo meato acústico externo (MAE). A cóclea recebe a transmissão sonora por meio da via aérea, pela vibração da membrana timpânica e da cadeia ossicular, ou pela via óssea, que se define pela vibração direta dos ossos do crânio (BONALDI, 2015).

O sistema auditivo central engloba a via auditiva desde o tronco cerebral até as áreas corticais e, ao longo das vias auditivas, existem diversos centros de integração, que incluem tronco encefálico, tálamo e córtex, onde o processamento das informações sonoras é realizado. Essa rede é composta por inúmeras fibras nervosas e é conhecida como sistema nervoso auditivo central (SNAC) (MCPHERSON; BALLACHANDA; KAF, 2008). No SNAC, a maioria das fibras nervosas cruza de um lado para o outro em algum ponto da via auditiva. Logo, a orelha direita é mais vigorosamente representada no lado esquerdo do córtex (hemisfério cerebral esquerdo, que é mais especializado para perceber os sons de fala) e a orelha esquerda mais fortemente representada do lado direito do córtex (que decodifica melhor os sons ambientais e musicais). (TEIXEIRA; GRIZ, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

A via auditiva central (Figura 03) estende-se do complexo nuclear coclear até o córtex auditivo cerebral. As estruturas que constituem a via auditiva central são: núcleos cocleares, núcleos olivares superiores, lemnisco lateral, colículo inferior, corpo geniculado medial, formação reticular e córtex auditivo (TEIXEIRA; GRIZ; ADVÍNCULA, 2015). Outras áreas não auditivas centrais também podem estar envolvidas neste sistema, como o lobo frontal e as conexões temporoparieto-occipitais. Esse conjunto de estruturas é responsável pela detecção e discriminação do som, pela compreensão, reconhecimento, localização, memória sonora, dentre outras (BHATNAGAR, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

As vias auditivas possuem dois percursos: a via contralateral (ou primária) e a via ipsilateral (não primária). A principal função da via ipsilateral é de atenção seletiva, elegendo o tipo de mensagem sensorial que terá prioridade de gerenciamento. Também é responsável por conduzir informações auditivas e das outras modalidades sensoriais. A via contralateral é rápida, com longas fibras mielinizadas especializadas em decodificação e interação, e curta, com quatro estações a partir dos núcleos cocleares. (ALVAREZ; SANCHEZ; CARVALHO, 2018). Nas vias contralaterais, o estímulo acústico chega aos núcleos cocleares onde já se inicia a análise de frequência, intensidade e duração, que só estará completa no córtex auditivo primário (TEIXEIRA; GRIZ; ADVÍNCULA, 2015).

Figura 03 - Esquema da via auditiva central



Fonte: Alvarez; Sanchez; Carvalho (2017)

Não obstante, salienta-se que o cruzamento das vias auditivas não é integral. A partir das olivas superiores, passando através do córtex, a atividade de ambas as orelhas é representada em cada lado (TEIXEIRA; GRIZ; ADVÍNCULA, 2015). Os estímulos trazidos pelas vias ipsi e contralateral trazem informações sobre o tempo e a intensidade dos sinais acústicos, ou seja, informações binaurais, permitindo ao indivíduo localizar a fonte sonora (BELLIS, 2011). De forma geral, os mecanismos e o processo do sistema auditivo central influenciam tanto nos sinais verbais (de fala), quanto nos não verbais e refletem nas funções mais elevadas, como por exemplo a linguagem e o aprendizado.

2.3 PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL

Há diferentes conceitos que podem ser utilizados para definir o Processamento Auditivo Central (PAC). De acordo com a American Speech-Language-Hearing Association – (ASHA, 2005) refere-se à eficiência e à eficácia através das quais o sistema nervoso central

(SNC) utiliza informações auditivas, ou seja, diz respeito ao processamento perceptivo da informação auditiva no SNC e às atividades neurobiológicas que o sustentam. Também pode ser definido como um conjunto de habilidades específicas das quais o indivíduo depende para compreender o que ouve (SANCHEZ e ALVAREZ, 2006; RAMOS *et al.*, 2014) ou o caminho que o som percorre desde a orelha externa, passando pelas vias auditivas centrais, até o córtex cerebral (PEREIRA, 2013). De acordo com Musiek (1994), o Processamento Auditivo Central vai ocorrer “quando as orelhas comunicam-se com o cérebro, ou seja, seria o resultado da conversa que as orelhas tem com o cérebro”. Resumidamente pode-se dizer, então, que Processamento Auditivo é “aquilo que fazemos com o que ouvimos” (KATZ, 1997).

O PAC compreende um conjunto de habilidades auditivas necessárias para que o indivíduo detecte, análise, associe e interprete as informações sonoras. Portanto reflete os processos realizados ou mecanismos impulsionados pelo sistema nervoso central ao lidar com as informações recebidas por meio do órgão sensorial da audição (MACHADO *et al.*, 2006). É através das habilidades auditivas de detecção, localização, lateralização do som, discriminação auditiva, reconhecimento de padrões auditivos, aspectos temporais da audição, desempenho auditivo em sinais acústicos competitivos, desempenho auditivo com sinais acústicos degradados, que o sistema nervoso central nos ajuda a discriminar entre diferentes sons, a selecionar sons ou a fala em ambiente ruidoso e entender a fala mesmo quando a qualidade sonora é ruim. A funcionalidade das habilidades auditivas dentro do sistema nervoso central é de alta complexidade, uma vez que as estruturas da via auditiva igualmente compartilham funções do processamento sensorial e os sistemas cerebrais como linguagem, memória, cognição e atenção. Existe uma composição de utilização do canal auditivo pelos sistemas cerebrais de ordem superior, ou seja, os processos são integrados pois utilizam a via auditiva como entrada de informação até córtex cerebral (PEREIRA, 1999)

O PAC é considerado de extrema relevância pois é considerado parte do processo de comunicação, que representa uma das funções mais complexas do cérebro humano (PEREIRA, 2013). Em crianças a efetividade da forma como ocorre o processamento da informação é de suma importância para o processo de aprendizagem. Podemos citar o exemplo em sala de aula, em que um aluno deve focar a atenção no que é dito pelo professor e ignorar qualquer outro estímulo que possa interferir na escuta, como: ruído do ventilador, passos no corredor, fala de colegas, barulho de buzinas ou de correria na rua. Conforme este exemplo, a criança que apresenta bom funcionamento do SNAC entende o professor com facilidade, porém a que tem alteração no PAC talvez mostre dificuldade em compreender o que está sendo dito, podendo sofrer prejuízos em sua aprendizagem (RAMOS *et al.*, 2014) Assim, o PAC consiste em uma atividade mental, isto é, em uma função cerebral, dessa forma, não pode ser estudado como um fenômeno unitário e isolado, mas como uma resposta multidimensional aos estímulos recebidos por meio do sentido da audição (SANCHEZ e ALVAREZ, 2006).

As avaliações auditivas permitem o auxílio na detecção dos Transtorno do Processamento Auditivo Central (TPAC) por meio de testes comportamentais e eletrofisiológicos. Conforme recomendação da American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) (ASHA, 2003), as habilidades auditivas e o sistema auditivo central podem ser avaliados por meio da bateria de testes comportamentais (métodos subjetivos) ou pela avaliação eletrofisiológica da audição (métodos objetivos). A avaliação eletrofisiológica da audição compreende a utilização dos Potenciais Evocados Auditivos (PEAs). Estes procedimentos possibilitam a avaliação da atividade neuroelétrica da audição refletida por uma resposta cerebral após a apresentação de estímulos acústicos. Estes métodos destacam-se no ramo da Audiologia clínica na avaliação auditiva central por serem métodos objetivos e não invasivos (MATAS *et al.*, 2015). A utilização de técnicas como os PEAs, testes sensíveis e específicos, que realizam representações mensuráveis do funcionamento cerebral humano, é

uma das abordagens mais promissoras empregadas no estudo da função auditiva, percepção de fala e do desenvolvimento cognitivo (REGAÇONE, GUÇÃO, FRIZZO, 2013).

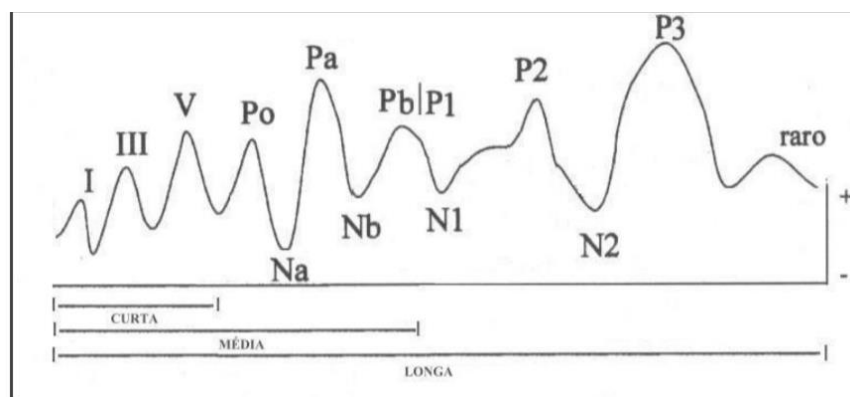
2.4 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

Descritos inicialmente por Davis em 1939, os PEA (Potenciais Evocados Auditivos) são considerados respostas neuroelétricas eliciadas a partir de um estímulo sonoro. A pesquisa dos (PEAs) é um método não invasivo de avaliar a integridade do sistema nervoso central e tem sido utilizado frequentemente nas pesquisas no campo da audiologia (HALL, 2007). Possibilitam a observação da atividade elétrica gerada na via auditiva, objetivando assim, avaliar as estruturas da via auditiva desde o nervo até o córtex cerebral (PICTON, 1974; ANDRADE *et al.*, 2018). Em pesquisa realizada sobre revisão de métodos eletrofisiológicos, constatou-se maior objetividade e sensibilidade para alterações neurais quando comparados a testes comportamentais devido a estes serem facilmente influenciados por muitas variáveis do sujeito avaliado (HOOD, 1999).

As classificações dos PEA podem ser feitas de acordo com o tempo (latência) de aparecimento da resposta após a estimulação sonora, ou seja, quanto mais periférica a estrutura avaliada, mais rápido o aparecimento da resposta neuroelétrica e menor o valor de latência. Assim, podem ser classificados em curta, média e longa latência. São considerados como curta latência (ou potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e eletrococleografia) quando aparecem em até 10 ms após o estímulo acústico; média latência quando identificados no intervalo de 10 e 70 ms após o estímulo e longa latência quando observados no intervalo entre 100 e 700 ms após estímulo auditivo (ANDRADE ET AL., 2018) conforme podemos observar na Figura 04. Também podem ser classificados de acordo com a amplitude (que demonstra a extensão da alocação neural envolvida nos processos

cognitivos), com a origem anatômica (sítio gerador da atividade neuroelétrica), com a relação entre o estímulo e a resposta (transitória/contínua ou endógena/exógena) e com o posicionamento dos eletrodos (campo próximo ou distante). A classificação mais utilizada é a da latência das ondas, medida em ms, salientando que nas análises, o aumento das latências das respostas pode evidenciar alterações clínicas (MATAS *et al.* 2015; ROMERO *et al.*, 2015).

Figura 04 - Representação dos PEA de curta, média e longa latência de acordo com a latência



Fonte: Regaçone et al. (2013)

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 dos PEAs pode ser realizada por meio de eletrodos fixados na superfície do couro cabeludo, no couro cabeludo, frente, lóbulos das orelhas ou mastoides. As respostas captadas passam por um processo de filtragem e amplificação. São separadas dos artefatos/ruídos e somadas, permitindo, assim, sua observação no formato de ondas no computador (MATAS;

MAGLIARO, 2015). Em relação a sua aplicação, são utilizados no âmbito da neurociência como ferramenta para diagnósticos funcionais como aumento na latência ou diminuição da amplitude indicando alterações ao longo da via auditiva e evidenciando assim, consequentemente problemas clínicos (MCPHERSON et al., 2008; MATAS; MAGLIARO, 2015, SLEIFER, 2015). No que diz respeito à prática dos PEAs na Fonoaudiologia, são de grande importância para diagnóstico e monitoramento terapêutico. De acordo com Souza et al. (2010) os elementos do sistema de registro dos potenciais podem ser descritos conforme explicitados abaixo:

Quadro 01. Elementos do registro dos Potenciais Evocados Auditivos

Transdutor	Transforma o estímulo elétrico em estímulo acústico, o qual será transmitido através do sistema auditivo para gerar o PEA. Os transdutores mais utilizados são os fones de superfície, fone de inserção e vibrador ósseo.
Eletrodos	São colocados na pele dos pacientes e conectados ao pré-amplificador do equipamento, sendo utilizados pelo menos três eletrodos. Um eletrodo captará a atividade biolétrica, um eletrodo captará a polaridade invertida e o terceiro terá a função de terra. Esses três eletrodos são obrigatórios para captar os PEAs. Os eletrodos são sensíveis a qualquer atividade elétrica e biológica.
Janela	É o período, fornecido em ms, no qual haverá o registro elétrico das atividades captadas pelos eletrodos. A janela corresponde ao tempo de análise.

Quadro 01. Elementos do registro dos Potenciais Evocados Auditivos (continuação)

Amplificação	É utilizada para melhorar a relação sinal-ruído, uma vez que o sinal apresenta pouca quantidade de energia e ocorre ao mesmo tempo em que outras atividades elétricas. A técnica utilizada é a amplificação diferencial, cujo ruído é percebido com a mesma fase pelos dois eletrodos e, como um dos eletrodos sempre inverte a polaridade, a somatória anula-se.
Filtro	Retiram da análise as atividades elétricas acima e abaixo de limites de frequências específicos, dado em hertz (Hz). Esses limites diferenciam-se para cada tipo de teste e nem todos os laboratórios utilizam os mesmos filtros. Contudo, a determinação do processo de filtragem deve ser padronizada, pois ocorrem mudanças na morfologia e latência das respostas sempre que se empregam valores diferentes de filtragem.
Promediação do sinal	É a repetição do registro de dezenas a milhares de vezes dependendo do potencial que se quer analisar. Um computador soma algebricamente a repetição desse registro que ocorre de forma sincrônica. As atividades que acontecem sem sincronismo e de forma aleatória tendem ao cancelamento. Quanto mais estímulos gerados, melhores serão as respostas captadas. No entanto, deve existir um equilíbrio entre o mínimo necessário para captar o sinal e o máximo suportado.

Fonte: Própria autora (informações baseadas em Souza et al.,2010).

2.5 POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO

Conforme exposto anteriormente, o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), é considerado um PEA de curta latência que consiste no registro da atividade elétrica que acontece no sistema auditivo, desde a orelha interna até o tronco encefálico (TE) após estimulação acústica. É gerado a partir do sincronismo de ativação das estruturas da via auditiva, que se inicia no nervo auditivo, passando pelo núcleo coclear, complexo olivar superior, lemnisco lateral e colículo inferior. Caracteriza-se como um exame objetivo, simples e não invasivo. Esta atividade elétrica é captada nos primeiros 12 ms após a estimulação por eletrodos de superfície em forma de traçados sinusoidais (SOUZA *et al.*, 2010; SLEIFER, 2015)

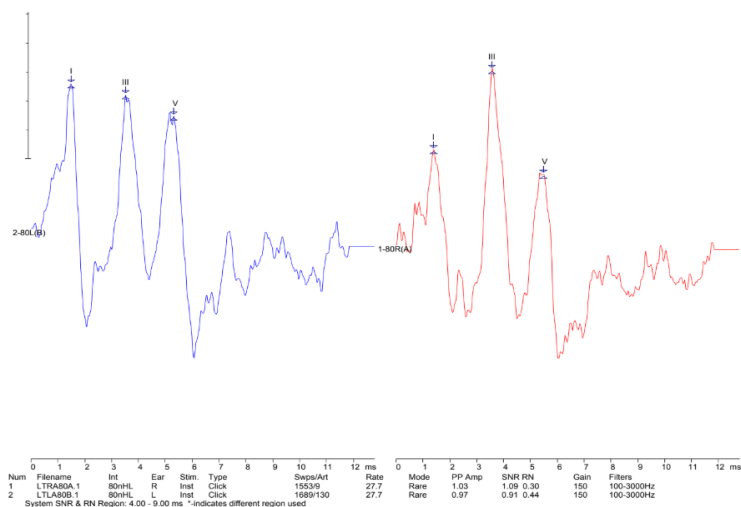
As respostas de tronco encefálico foram inicialmente descritas por Jewett e Williston em 1971 que ao registrar as respostas elétricas e no momento que correlacionaram com o funcionamento do nervo auditivo e porções do tronco encefálico, denominaram as respostas com números romanos de I a VII, sendo utilizados desde então como nomenclatura da marcação deste potencial. Dessa forma, é possível observar sete ondas expressas em algarismos romanos (HOOD, 1998).

A análise do PEATE pode ser realizada de forma qualitativa ou quantitativa. A análise qualitativa fornece informações sobre a integridade da via auditiva a partir do nervo coclear em nível de tronco encefálico e de como o som está sendo transmitido até o córtex auditivo (PANASSOL, FERREIRA e SLEIFER, 2017). Esta análise é de suma importância no que diz respeito à investigação de suspeitas de tumores no nervo auditivo, lesões de tronco encefálico, identificação de neuropatia auditiva, avaliação do grau de coma e auxílio de diagnóstico de morte encefálica, avaliação da maturação do sistema nervoso auditivo central em neonatos e monitoramento cirúrgico (ALVARENGA *et al.*, 2005).

Na análise quantitativa é realizada a pesquisa do limiar auditivo eletrofisiológico, o qual equipara-se com a audiometria tonal liminar. A análise se faz pela reprodutibilidade apenas da onda V, quando se observa que a diminuição da intensidade diminui a amplitude, aumento da latência (tempo de aparecimento da resposta) e, conseqüentemente de forma geral, uma piora da visualização do traçado em forma de onda que reflete a resposta. Esta pesquisa e análise são realizadas para identificação dos limiares auditivos em neonatos, em crianças difíceis de serem avaliadas por meio da audiometria (crianças pequenas, com transtornos psiquiátricos ou com problemas neurológicos) e na mensuração objetiva da audição em adultos para fins diagnósticos legais (em caso de pacientes simuladores) (ALVARENGA *et al.*, 2005).

Os sítios geradores do PEATE são claramente definidos: onda I (porção distal do nervo auditivo), onda II (porção proximal do nervo auditivo), onda III (núcleos cocleares), onda IV e V (originam-se no lemnisco lateral superior ipsi e contralateral, por fim, onda VI e VII (potenciais mesencefálicos). No entanto, na prática clínica analisa-se imprescindivelmente os valores de latências absolutas das ondas I, III e V, conforme pode ser observado da Figura 05 (ALVARENGA *et al.*, 2005; BOECHÁT *et al.*, 2015). Ademais, são considerados os valores de latência dos interpicos (intervalo entre as ondas) I-III, III-V e I-V. Outrossim, outro parâmetro importante analisado é a diferença interaural, ou seja, a comparação entre as latências absolutas da onda V de ambas orelhas. Este valor para se enquadrar dentro da normalidade, deve ser menor ou igual a 0,3 (FIGUEIREDO, 2003; SOUSA, *et al.*, 2010; MATAS; MAGLIARO, 2015).

Figura 05 - Traçado das ondas do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)



Fonte: Acervo pessoal da autora.

As aplicações clínicas do PEATE em crianças são bem conhecidas, descritas por Hecox e Galambos em 1974. Dentre as principais aplicações, destaca-se o diagnóstico diferencial de alterações cocleares ou retrococleares e a identificação de grau e tipo de perda auditiva, bem como a maturação do sistema nervoso auditivo central em neonatos e crianças pequenas. Este exame também se destaca na avaliação de paciente difíceis de serem avaliados por meio da avaliação comportamental da audição. Apesar disso, tal avaliação não permite a identificação do processamento do estímulo acústico em nível central (KUSHNERENKO, 2003).

2.6 POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO *FREQUENCY FOLLOWING RESPONSE (FFR)*

Percebe-se que pesquisadores estão focados atualmente em expandir as formas de utilização e investigação com o emprego de diferentes estímulos sonoros pois o uso de estímulos verbais, como os de fala, possibilita uma análise mais precisa do sistema, principalmente quando o objetivo da investigação é a decodificação sonora dos sons verbais que, por sua vez, estão envolvidos nas habilidades diárias da comunicação. Dessa forma, salienta-se a importância do uso de sons verbais na avaliação eletrofisiológica uma vez que a constituição da comunicação humana se dá por sons verbais, não sendo suficiente a utilização de bateria de avaliações compostas por sons não verbais (KRAUS e STRAIT, 2015; SANFINS, 2017; KRAUS *et al.*, 2017).

Delgutte e Young e Sachs (1984) começaram a estudar a codificação das propriedades temporais e espectrais de sinais de fala em modelos animais. Na população humana, os primeiros registros das respostas de som verbal foram descritos em 1973, em estudo desenvolvido por Moushegian e colaboradores. A partir de então, vem sendo crescente o interesse pelo tema.

O Potencial Evocado Auditivo *Frequency Following Response* (FFR) possui diversas nomenclaturas e termos na literatura internacional:

- Brainstem auditory response to complex sounds (cABR);
- Envelope-following response (EFR);
- Amplitude modulations following response (AMFR),
- Speech-Evoked auditory brainstem response (sABR),
- Subcortical steady state response;
- Speech-evoked following response;
- Frequency following response (FFR);

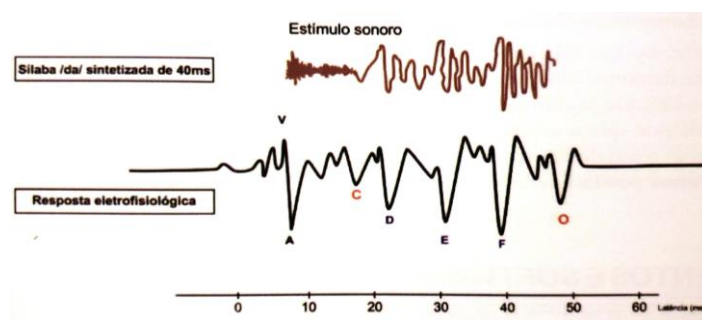
- Auditory frequency following response.

Na literatura nacional, as terminologias utilizadas são: “Potencial evocado auditivo para sons complexos” e “Potencial evocado auditivo de tronco encefálico-fala” (PEATE-fala) (SANFINS e COLELLA-SANTOS, 2018). Sendo assim existe uma ampla variedade de nomenclaturas para este PEA. Atualmente, a recomendação à comunidade científica é o uso do termo “*Frequency Following Response* (FFR), adotado, portanto, nessa dissertação.

O *Frequency Following Response* é um método de avaliação objetivo (que não necessita da participação ativa do paciente) e não invasivo. Este exame permite conhecer informações importantes sobre a codificação dos sons de fala no sistema nervoso auditivo central. Dessa forma, podemos verificar como se concede a percepção dos sons da fala nas bases neurais, ou seja, a capacidade dos pacientes de perceber a estrutura linguística de um sinal verbal (KRAUS; NICOL, 2003; RUSSO *et al.*, 2004; KRAUS *et al.*, 2017).

Ressalta-se que as avaliações eletrofisiológicas podem ser realizadas com diferentes estímulos complexos, abrangendo uma gama de possibilidades. Diante da oportunidade de diversas escolhas, baseando-se no fato de ser uma sílaba universal estando presente na maioria dos inventários fonéticos, de apresentar duas porções diferenciadas, de propiciar respostas claras, robustas e replicáveis, boa correlação de respostas intra e inter sujeitos, apresentar respostas estáveis, dentre outros, o estímulo de fala comumente utilizado no FFR é a sílaba /da/ (Figura 06).

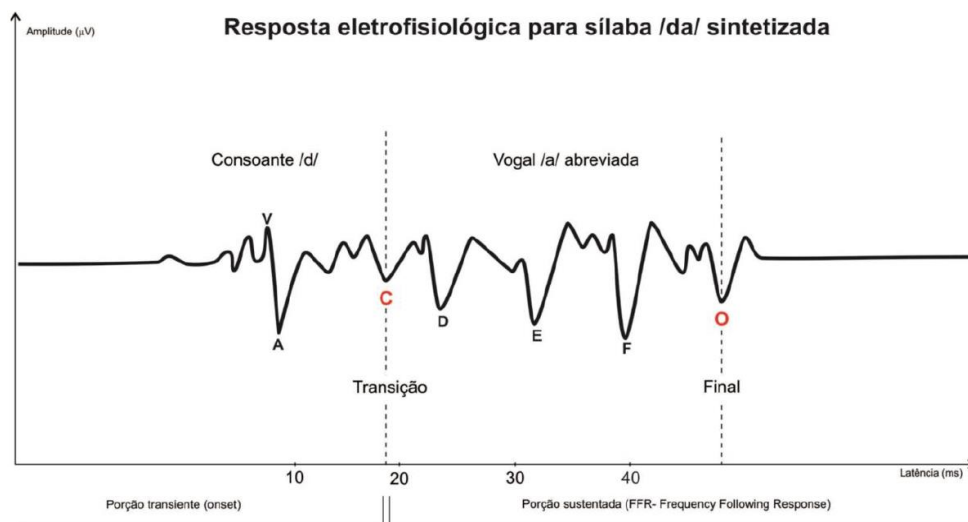
Figura 06 - Representação do estímulo sonoro e da representação do traçado para sílaba /da/



Fonte: Skoe e Kraus (2010)

De acordo com as características morfológicas estáveis observadas nas respostas eliciadas pela sílaba /da/, representadas por meio de um traçado, podem ser divididas em três porções: *onset* (início do estímulo), porção sustentada (FFR) e *offset* (final do estímulo) (SANFINS, COLELLA-SANTOS, 2018). O componente onset (composto pela onda V e onda A e complexo VA) é esperada ao redor de 10 ms e reflete a decodificação das mudanças temporais rápidas inerentes às consoantes. A onda C representa a transição entre consoante e a vogal e é observada por volta dos 18 ms. A porção sustentada (FFR), ocorre entre 18 e 40 ms (composta pelas ondas D, E e F) e expressa a estrutura harmônica e a periodicidade da estrutura sonora da vogal. Por fim, a onda O está relacionada à porção offset e representa o final do estímulo, como pode ser observado na Figura 07. Além das ondas descritas acima, há a possibilidade da realização de análise do complexo VA (área e slope) (RUSSO *et al.*, 2004; RUSSO *et al.*, 2014; KRAUS *et al.*, 2017; SANFINS, COLELLA-SANTOS, 2018).

Figura 07. Representação das porções do FFR

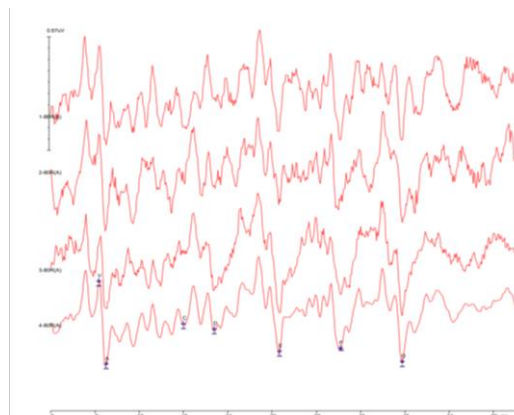


No que se refere aos sítios geradores do FFR, diferentemente do PEATE com estímulo clique, sabe-se que não é possível identificar com exatidão a estrutura ou sítio gerador deste potencial. No entanto, há várias evidências que enfatizam a participação de regiões como tronco encefálico, núcleos cocleares, lemnisco lateral e colículos inferiores. Também se ressalta que há comprovação de estudos recentes que o FFR inclui a participação de fibras aferentes e eferentes e conta também com o envolvimento de estruturas corticais (BANAI, ARBAMS, KRAUS, 2007; BANAI E KRAUS, 2008; CHANDRASEKARAN, KRAUS 2010).

As avaliações realizadas por meio do FFR podem ser analisadas de acordo com o tempo e pelo domínio de frequência. No que se refere à análise de frequência, é necessário a utilização de *softwares* e licenças específicas como o Sistema *Auditory Evoked Potentials* (AEP) do equipamento de eletrofisiologia e o ambiente de programação MATLAB (Mathworks, Inc.), através de um programa *toolbox* (*Brainstem Toolbox*) desenvolvido para análise dos dados do FFR. A análise do tempo é realizada de acordo com a latência, medida em ms dos setes picos que podem ser identificados visualmente e marcados de forma manual

pelo avaliador: onda V (positivo), A (negativo), C (negativo), D (negativo), E (negativo), F (negativo) e O (negativo) (Figura 08) (SANFIS, COLELLA-SANTOS, 2018).

Figura 08 – Representação da marcação das ondas do FFR



Fonte: Acervo pessoal da autora

No caso de alguma onda não ser detectada, deve-se descrever que a onda se encontra ausente e que os dados desta determinada onda não poderão ser analisados. Igualmente, também pode ser realizado uma análise de amplitude para cada onda identificada. Além disso, aconselha-se também a realização da análise das medidas do complexo VA, sendo inclinação do complexo VA ($\mu\text{V}/\text{ms}$) que está relacionado com a sincronização temporal dos geradores da resposta e área do complexo VA ($\mu\text{V} \times \text{ms}$) no que se refere à quantidade de atividade que contribui para a geração da onda (RUSSO, NICOL E KRAUS, 2004).

Confome Skoe e Kraus (2010), estudiosos sobre a temática, o FFR é um instrumento que apresenta possibilidade de ser utilizado no diagnóstico diferencial de diversas patologias, na identificação de prejuízos na percepção de fala em ambientes silenciosos ou ruidosos. Sendo assim, este potencial auxilia no diagnóstico de transtornos do processamento auditivo, bem como no auxílio de identificação dos benefícios de programas de treinamento auditivo,

3 JUSTIFICATIVA

Para desenvolvimento eficiente e completo da fala, linguagem e aprendizado de crianças, é imprescindível que a via auditiva periférica e central estejam íntegras. Na prática audiológica, os exames auditivos normalmente utilizados na rotina dos profissionais para avaliar a audição, analisam especialmente a porção auditiva periférica da via auditiva. As avaliações comportamentais que em geral são mais solicitadas para investigar o processamento auditivo são, em algumas situações, de difícil aplicabilidade em determinadas crianças, devido à extensão e complexidade dos procedimentos realizados.

Além disso, o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), exame eletrofisiológico mais utilizado e difundido na prática clínica que objetiva avaliar a qualidade sonora como o som chega à nível de tronco encefálico, apesar de apresentar sítios geradores bem definidos, não nos proporciona o conhecimento da codificação dos sons de fala, os mais utilizados e importantes na comunicação humana. Dessa forma, é de suma relevância conhecer o comportamento auditivo característico do ser humano referente ao processamento da fala nas vias auditivas.

O Frequency Following Response (FFR) é um procedimento em potencial para avaliar o processamento auditivo da fala no Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC). É um exame objetivo (não necessita da participação do paciente), não invasivo (com mínimo desconforto na realização) e relativamente rápido de ser executado. Em crianças, sua utilização se diferencia principalmente para aquelas com alterações neurológicas, portadores de síndromes ou que tenham qualquer dificuldade para realizar exames que necessitam de sua participação e atenção.

Não obstante, para que o FFR possa ser incorporado na rotina clínica no âmbito da Fonoaudiologia, Otorrinolaringologia e Neurologia, é necessário que haja conhecimento das

suas diversas aplicabilidades e parâmetros de respostas na população infantil. Dessa forma, justifica-se a realização deste trabalho que visa proporcionar um compilado da literatura mundial acerca de todos os estudos existentes com FFR, suas diversas aplicações clínicas em crianças, bem como oferecer os padrões encontrados referentes aos resultados nas diferentes populações e imprescindivelmente, em crianças com desenvolvimento típico. Somente assim, conhecendo as populações as quais podem se beneficiar do FFR e tendo em mente os parâmetros que encontraremos de respostas, o mesmo poderá auxiliar no diagnóstico das alterações do processamento auditivo bem como no monitoramento terapêutico na população infantil.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de literatura com metanálise para verificar as aplicabilidades e respostas do FFR na população infantil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a. Identificar os estudos existentes na literatura nacional e internacional acerca do *Frequency Following Response* em crianças e adolescentes.

b. Caracterizar a produção científica em relação a autores, ano de publicação, amostra, gênero, idade, objetivos e resultados.

c. Realizar levantamento para identificar as diversas aplicabilidades do Potencial Evocado Auditivo Frequency Following Response (FFR) em crianças e adolescentes.

d. Avaliar, por meio de escalas, as qualidades metodológicas dos estudos sobre FFR em crianças e adolescentes.

e. Realizar uma metanálise para analisar as respostas da latência das ondas do FFR em cada aplicabilidade identificada quando comparadas aos grupos com desenvolvimento típico.

f. Realizar uma metanálise para analisar as respostas da latência das ondas do FFR em crianças com desenvolvimento típico.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo trata de uma revisão sistemática de literatura com metanálise cujo planejamento adotado reflete as etapas metodológicas criteriosas e minuciosas conforme posteriormente descritas.

5.2 QUESTÃO DE PESQUISA

Esta revisão sistemática foi desenvolvida e orientada metodologicamente pelas Colocações da Cochrane (HIGGINS et al., 2011) atentando às seguintes etapas conforme exposto na Tabela 02.

Tabela 02. Etapas da revisão sistemática segundo protocolo proposto por Cochrane

Etapas	Cochrane Handbook
1	Formulação do problema
2	Localização e seleção das publicações
3	Avaliação da qualidade das publicações
4	Coleta de dados
5	Análise e apresentação dos resultados
6	Interpretação dos resultados
7	Aperfeiçoamento e atualização

Fonte: Própria autora (Baseado nas informações de <https://nordic.cochrane.org/cochrane/handbook/hbook.htm>).

Para a realização desta revisão sistemática utilizou-se a seguinte pergunta: “O que existe na literatura científica mundial sobre as respostas e aplicabilidade do método

eletrofisiológico Potencial Evocado Auditivo Frequency Following Response (FFR) na população infantil?”

5.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS.

5.4 TAMANHO DA AMOSTRA

Amostra de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados que preencheram os critérios de seleção previstos.

5.5 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

- Com relação à população de interesse foram selecionados estudos que envolvessem crianças e adolescentes com idade até 17 anos e 11 meses, de ambos os sexos, que realizaram o Potencial Evocado Auditivo *Frequency Following Response*. O limite superior de idade proposto para esta revisão visou o parâmetro da Lei Nº 8.069, de 13 de julho de 1990 do Estatuto da Criança e do Adolescente (ESTATUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, 2017).
- Estudos originais (estudos transversais, estudos de casos-controle, estudos de coorte e ensaios clínicos controlados) envolvendo seres humanos, com o objetivo de avaliar o FFR na população infantil,

- No que diz respeito ao tempo, foram incluídos estudos publicados até o mês de julho de 2019, sem limitação de data inicial, com objetivo de serem incluídos o maior número de estudos possíveis;
- Quanto ao idioma, foram incluídos estudos disponíveis em português, inglês e espanhol;
- Estudos que estivessem disponíveis nas bases de dados selecionadas a partir dos descritores utilizados.

5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Estudos que envolveram somente a população adulta em sua amostra;
- Estudos que utilizaram outro procedimento para avaliação;
- Estudos de revisão bibliográfica, cartas ao editor;
- Estudos de casos e estudos que não se vincularam diretamente ao tema.

5.7 MÉTODOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia de busca incluiu bases de dados que concentram artigos científicos originais, teses, dissertações, abstracts, entre outros, incluindo cinco bases de dados relacionadas diretamente à área da saúde, contribuindo para o melhor controle e minimização de vieses de seleção (SONG et al., 2000)

5.7.1 Bases de dados bibliográficas

As bases de dados eletrônicas definidas para efetuar a recuperação de publicações originais de interesse foram: Medical Literature Library of Medicine (MedLine), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe (Lilacs), Scientific Electronic Library (SciELO) e Cochrane Library. As características das bases de dados selecionadas foram didaticamente explanadas no Quadro 02, contemplando a abrangência significativa do acervo eletrônico, da cobertura de publicações e do endereço eletrônico disponível ao acesso.

Quadro 02. Bases de dados utilizadas segundo suas características

BASE DE DADOS	CARACTERÍSTICA
MedLine - Medical Literature Library of Medicine	MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) é uma base de dados da área médica e biomédica, produzida pela <i>National Library of Medicine</i> (NLM) nos Estados Unidos da América do Norte. Contém referências bibliográficas e resumos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em muitos outros países. Contém referências de artigos publicados desde 1966 até o momento, que cobrem as áreas de: medicina, biomedicina, enfermagem, odontologia, veterinária e ciências afins, contando com mais de 30 milhões de citações. A atualização da base de dados é mensal. Acesso também pelo PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/).

Quadro 02. Bases de dados utilizadas segundo suas características (continuação)

<p>LILACS - Literatura Latino- Americana do Caribe em Ciências da Saúde</p>	<p>Base de dados que compreende referências bibliográficas em ciências da saúde produzidas por autores latino-americanos e do Caribe desde 1982. Apresenta 605 revistas da área da saúde, abrangendo mais de 290 mil registros. E, adicionalmente são analisados e processados documentos, incluindo teses, capítulos de teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos, publicações governamentais e artigos extraídos da análise corrente de aproximadamente 400 títulos de periódicos na área. Acesso livre através do site: http://regional.bvsalud.org/php/index.php.</p>
<p>SciELO - Scientific Electronic Library</p>	<p>Scientific Electronic Library Online (SciELO) é uma base de dados utilizada por pesquisadores do mundo todo. Ela existe há mais de 15 anos, com o intuito de melhorar o acesso aos periódicos científicos do Brasil e de outros países. A programa SciELO Brasil é resultado da parceria entre a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo) e a Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). A partir de 2002, ele começou a contar com o apoio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico). SciELO funciona como uma biblioteca eletrônica, que reúne mais de 500 mil artigos científicos sobre diferentes áreas do conhecimento e mais de mil periódicos. Acesso em: https://scielo.org/.</p>

Quadro 02. Bases de dados utilizadas segundo suas características (continuação)

<p>IBECS - Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde</p>	<p>É produzido pela Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo de España (http://www.isciii.es/) - contém referências bibliográficas de artigos científicos publicados em revistas de Ciências da Saúde editadas na Espanha, abrangendo áreas como Medicina (incluindo Saúde Pública, Epidemiologia e Administração Sanitária), Farmácia, Veterinária, Psicologia, Odontologia e Enfermagem.</p> <p>Acesso em: http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=IBECS&lang=p&form=F</p>
<p>Cochrane - Controlled Trials Register (CCTR) - Cochrane Central</p>	<p>Cochrane é uma organização não governamental internacional sem fins lucrativos cujo objetivo é sistematizar a literatura médica e promover a medicina baseada em evidências. Evidências de alta qualidade estão disponibilizadas na publicação eletrônica da biblioteca Cochrane, desde 1991. Esta agrega as seguintes bases de dados: Revisões sistemáticas, Registros de Ensaio Clínicos Randomizados, Avaliação de Tecnologia em Saúde e Avaliação Econômica e Resumos de Revisões sobre efetividade. O Cochrane Register of Controlled Clinical Trials é uma biblioteca que reúne todos os ensaios clínicos publicados globalmente, disponível no Brasil através do website da BIREME - http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php ou pela interface Sabinet - http://www.sibi.usp.br/sibi/.</p>

Fonte: Própria autora.

Como fonte opcional de busca, recorreu-se a busca de estudos não publicados ou não indexados na literatura, bem como nas bases de dados selecionadas, denominada “literatura cinzenta”, definida como qualquer publicação impressa ou eletrônica não convencional produzida em todos os níveis governamentais, acadêmicos e corporativos (PETTICREW; ROBERTS, 2006) identificação destes se faz necessária para evitar o viés de publicação, uma vez que estudos que não comprovam benefícios de uma intervenção estão mais propensos a não serem publicados e, conseqüentemente, a possível exclusão destes na metanálise pode levar a estimativas exageradas da efetividade de uma intervenção (ALDERSON; ROBERTS, 2000; COOK *et al.*, 1993; EGGER; SMITH, 1998; MACAULEY *et al.*, 2000). A busca foi realizada pelo portal eletrônico do *Google e Google* acadêmico com os principais descritores “Frequency Following Response”, “Potencial evocado auditivo com estímulo de fala”, bem como nas referências bibliográficas de livros e artigos. Dessa forma, trabalhos não encontrados nas bases de dados científicas especificadas foram também considerados para o presente estudo.

5.7.2 Estratégia de busca para identificação dos estudos

Para identificação dos estudos originais foram utilizados os parâmetros principais que formulam a indagação da pesquisa (Tipo de participante - crianças; Avaliação/procedimento utilizado - *Frequency Following Response*). Ressalta-se que a estratégia ampla e sistemática de busca, selecionando descritores abrangentes e adequados ao objetivo geral deste trabalho, consistiu de um procedimento que se baseou na utilização de descritores controlados em Ciências da Saúde - vocábulos padronizados foram nas bases eletrônicas Medical Subject Headings (MeSH), presente no PubMed e Cochrane Central e no Descritores em Ciências da Saúde, (DeCS), desenvolvido pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e utilizado

na base de dados LILACS. Todos estes termos visam uma linguagem única na indexação de artigos científicos, livros, anais de congressos, relatórios técnicos e outros tipos de publicações nas diversas bases de dados disponíveis.

No levantamento vigente, estabeleceu-se a condução pela aplicação de palavras chaves (descritores específicos) e pela lógica do operador booleano “AND” (soma do resultado de busca de dois ou mais termos diferentes). Em todas as bases de dados, o recurso denominado filtro ou limite, foi adotado. Esta estratégia tornou a busca mais direcionada e focada na pergunta de pesquisa, principalmente no que diz respeito ao desenho do estudo. No quadro 03, podemos observar os descritores e as estratégias de buscas utilizadas. Nesta revisão, optou-se por não utilizar as palavras “Frequency”, “Following” e “Response”, pois não são consideradas vocábulos padronizados no sistema de metadados médicos em língua inglesa - MeSH e no vocabulário estruturado e multilíngue - DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), criado pela BIREME.

Quadro 03. Estratégia e descritores utilizados na presente revisão sistemática

Estratégia 1	Evoked potentials, auditory	AND	Speech	AND	Children
Estratégia 2	Electrophysiology	AND	Speech	AND	Children
Estratégia 3	Brain Stem	AND	Speech	AND	Children
Estratégia 4	Event-related potential	AND	Speech	AND	Children

Fonte: Própria autora.

As buscas nas bases de dados foram realizadas na Biblioteca da Faculdade de Medicina e na Biblioteca da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com auxílio inicial de um profissional especializado em biblioteconomia. Ressalta-se que as buscas foram realizadas por duas profissionais especializadas na área da temática dos estudos e em constante atualização no que diz respeito ao estudo de revisões sistemáticas. Foram feitas no mínimo duas buscas em cada base de dados, por duas

profissionais independentes, a fim de verificar a exatidão e confiabilidade nos resultados encontrados. As buscas foram efetuadas e salvas no mês de julho de 2019.

5.8 SELEÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

5.8.1 Seleção dos estudos

Após a conclusão da busca inicial dos estudos, os resumos/abstracts destes foram lidos e analisados de modo independente por dois avaliadores (com prévia experiência na temática da pesquisa) e selecionados segundo critérios de seleção/elegibilidade (seção 5.5) (Apêndice A), a partir do preenchimento de um instrumento contemplando as características essenciais de interesse (Apêndice B). Em relação aos estudos cujo os resumos não se encontravam disponíveis ou não foram claros o suficiente para decisão no que diz respeito à inclusão, recorreu-se ao texto integral. Os artigos nos quais os avaliadores apresentaram opinião divergente foram analisados por um terceiro avaliador e posteriormente foram discutidos em reunião para definição de um consenso.

Com o objetivo de localizar possíveis trabalhos relevantes que eventualmente não tivessem sido encontrados na busca nas bases eletrônicas selecionadas, foi realizada uma busca por referências cruzadas, ou seja, foi efetuada uma busca nas referências bibliográficas nos estudos selecionados.

5.8.2 Análise dos estudos

Finalizada a etapa de leitura dos resumos, iniciou-se a leitura na íntegra dos trabalhos selecionados e, aqueles considerados elegíveis, foram incluídos nas etapas de análise dos

estudos. A análise de dados ocorreu de maneira quantitativa e qualitativa. A análise qualitativa dos artigos selecionados considerou os seguintes aspectos: autor, ano e país de origem, objetivo do estudo, população, amostra, gênero e idade dos participantes e, por fim, os resultados gerais do FFR. Igualmente, foi averiguado a aplicabilidade do FFR em cada estudo incluído. Todas estas características dos estudos incluídos foram apresentadas organizadamente em forma de quadros.

Com relação a análise quantitativa dos artigos, foram realizadas análises para verificar a qualidade metodológica dos estudos, utilizando instrumentos adequados de acordo com suas diferenças. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos é de extrema importância para detecção de semelhança (homogeneidade) e diferenças (heterogeneidade) entre eles e primordialmente para detecção do risco de vieses no que diz respeito ao método, participantes, intervenção e desfecho.

Dessa forma, foram aplicadas duas escalas, de acordo com o delineamento dos estudos incluídos, para avaliação da qualidade metodológica

- **Quality Assessment Tools:** Ferramenta para avaliação da qualidade de estudos observacionais de coorte e transversais. Esta escala, disponível no idioma inglês, é dividida em 14 perguntas na qual se pode considerar as respostas “Sim”, “Não” ou “Outros” (não aplicável, não relatado, não pode se determinar) (Quadro 04).

Quadro 04. Escala Quality Assessment Tools

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			

Quadro 04. Escala Quality Assessment Tools (continuação)

3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			

Quadro 04. Escala Quality Assessment Tools (continuação)

12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			

*CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported.

Fonte: Quadro adaptado pela autora. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Acesso em 17 de novembro de 2019.

- Ferramenta da colaboração Cochrane:** Escala para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. Desenvolvida nos anos de 2005 a 2017 por um grupo de metodologistas, editores e autores de revisão sistemática, é uma ferramenta que utiliza uma avaliação crítica de forma separada para diferentes aspectos de risco de viés para esse tipo de estudo. É composta de duas partes, em que são contidos sete domínios. A primeira parte refere-se à descrição do que foi relatado no estudo que está sendo avaliado, em detalhes suficientes para que o julgamento seja feito com base nessas informações. A segunda parte é o julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados, que podem ser classificados em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto. No que diz respeito ao sete domínios denominados, são eles: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses

conforme pode ser observado no Quadro 05 (CARVALHO, SILVA E GRANDE, 2013).

Quadro 05. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e suporte para julgamento
Viés de Seleção 1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	Baixo risco de viés: Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização. Alto risco de viés: Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção. Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.

Quadro 05. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (continuação)

<p>Viés de seleção</p> <p>2. Ocultação de alocação</p>	<p>Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.</p>	<p>Baixo risco de viés: Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados</p> <p>Alto risco de viés: Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>
---	--	--

Quadro 05. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (continuação)

<p>Viés de performance</p> <p>3. Cegamento de participantes e profissionais</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante.</p> <p>Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgaram que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>
--	--	---

Quadro 05. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (continuação)

<p>Viés de detecção</p> <p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgaram que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>
---	---	--

Quadro 05. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (continuação)

<p>Viés de atrito</p> <p>5.Desfechos incompletos</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise.</p> <p>Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões.</p> <p>Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p>Alto risco de viés: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao</p>
---	--	---

		<p>desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
--	--	--

Quadro 05. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (continuação)

<p>Viés de relato</p> <p>6. Relato de desfecho o seletivo</p>	<p>Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.</p>	<p>Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés: Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou</p>
--	--	--

		<p>mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
<p>Outros vieses</p> <p>7. Outras fontes de viés</p>	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p>Baixo risco de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

Fonte: Quadro adaptado pela autora. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Acesso em 17 de novembro de 2019.

Ao final das análises da qualidade metodológica, os estudos foram encaminhados para a extração dos dados finais visando a realização da metanálise. Para tabulação dos dados a serem extraídos, os avaliadores levaram em consideração presença da média e desvio padrão dos valores de latência (medidos em ms) das ondas do FFR: V, A, C, D, E, F e O, conforme descrito e orientado pelo Apêndice C. Durante o processo de seleção dos estudos elegíveis para metanálise, foi necessário a exclusão de trabalhos por não apresentarem a análise de latência em suas análises e resultados. Salienta-se que durante o processo de inclusão ou não de estudos elegíveis, foi estabelecido contato por email com autores principais correspondentes ao artigo Ferreira *et al.* (2019), com o intuito de solicitar informações não descritas no trabalho, mas de extrema pertinência no que diz respeito aos critérios e dados necessários para a inclusão de estudos na metanálise. Os autores responderam e dessa forma, se possibilitou a inclusão do estudo na análise final deste trabalho.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.9.1 Análise estatística artigo 1

A extração dos dados dos estudos incluídos foi conduzida por um revisor e revisada por um segundo revisor. Foram extraídos o número de sujeitos em cada grupo e, quando disponíveis, média e desvio padrão para latências V, A, C, D, E, F e O. Quando necessário, foram extraídos mediana e intervalo interquartilico, os quais foram convertidos para média e desvio padrão (DP) utilizando o método descrito por Wan e col. (2014). Quando o estudo apresentava média e p valor para comparação entre grupos, seguiu-se a recomendação da Colaboração Cochrane, convertendo-se o p-valor em erro padrão e o mesmo em desvio padrão, o qual foi utilizado para ambos os grupos exposição e controle. Dados

disponibilizados apenas em gráficos foram extraídos utilizando o software *WebPlotDigitizer* versão 4.2.

A estimativa de efeito acumulada por metanálise foi obtida pela comparação entre as médias de cada latência entre grupos de exposição e controles, sendo apresentados como diferença entre médias ponderada (DM) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) utilizando o método inverso da variância. As análises foram conduzidas utilizando modelo de efeitos randômicos. Um p-valor de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A presença de heterogeneidade alta foi investigada por análise de sensibilidade, com a remoção individual de estudos, considerando variações nas características dos pacientes e diferenças metodológicas.

Para exposições descritas em apenas um estudo, a DM e IC95% foram estimadas com o mesmo método da metanálise, mas não foram agrupados com demais estudos. Resultados de estudos que não apresentassem dados suficientes para inclusão na metanálise foram descritos qualitativamente. Todas as análises foram conduzidas no software *R Studio* (versão 1.1.383), um ambiente integrado para o uso do software estatístico R (versão 3.6.1), sendo que todas as análises foram conduzidas utilizando o pacote de análise ‘meta’.

5.9.2 Análise estatística artigo 2

A extração dos dados dos estudos incluídos foi conduzida por um revisor e revisada por um segundo revisor. Foram extraídos o número de sujeitos e, quando disponíveis, média e desvio padrão para latências V, A, C, D, E, F e O para os grupos de crianças com desenvolvimento normal dos estudos incluídos. Quando necessário, foram extraídos mediana e intervalo interquartilico, os quais foram convertidos para média e desvio padrão (DP) utilizando o método descrito por Wan e col. (2014). Quando o estudo apresentava média e p valor para comparação entre grupos, seguiu-se a recomendação da Colaboração Cochrane,

convertendo-se o p-valor em erro padrão e o mesmo em desvio padrão, o qual foi utilizado para o grupo controle. Dados disponibilizados apenas em gráficos foram extraídos utilizando o software WebPlotDigitizer versão 4.2.

A média geral de cada latência foi acumulada como média ponderada não-padroneada com intervalo de confiança de 95% (IC95%) utilizando o método inverso da variância. As análises foram conduzidas utilizando modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade estatística entre estudos foi avaliada utilizando o teste de inconsistência I^2 , no qual valores acima de 25% e 50% foram indicativos de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. Resultados de estudos que não apresentassem dados suficientes para inclusão na metanálise foram descritos qualitativamente. Todas as análises foram conduzidas no software *RStudio* (versão 1.1.383), um ambiente integrado para o uso do software estatístico R (versão 3.6.1), sendo que todas as análises foram conduzidas utilizando o pacote de análise ‘meta’.

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com as resoluções nacionais brasileiras vigentes para pesquisa envolvendo seres humanos, não passam por avaliação do Sistema CEP/CONEP os casos de Estudos de Metanálise e Revisão Sistemática. Dessa forma, em virtude de não terem sido realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais, bem como toda coleta de dados ter sido baseada em dados de estudos já publicados em bases eletrônicas este projeto não obtém número de aprovação do CEP.

Não obstante, segundo recomendação de periódicos da área da saúde, este trabalho foi registrado na base de registro (registro número 154177) PROSPERO. PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) é uma base pública de registro de

protocolos de revisões sistemáticas com desfecho em saúde criada em 2011, que conta até o momento com mais de 35.000 protocolos registrados. A base é mantida pelo Center for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York, com suporte financeiro do 789937 (NIHR). O registro prospectivo desses protocolos tem o objetivo de minimizar o risco de viés de publicação e evitar duplicidade involuntária de revisões sistemáticas para responder a uma mesma questão clínica. O registro prospectivo de RS torna o processo de síntese mais transparente e esclarece sobre quais análises foram planejadas previamente, facilitando a avaliação de possível relato seletivo de resultados posteriormente. No quadro 06 é possível observar os itens para registro de protocolo de revisão sistemática. Ressalta-se também, que o presente trabalho não necessitou de qualquer tipo de financiamento, bem como, não houve conflitos de interesse no seu desenvolvimento.

Quadro 06. Itens para registro de protocolo de revisão sistemática na base PROSPERO

1	Título da revisão*
2	Título no idioma de origem
3	Data prevista para início da revisão*
4	Data prevista para término da revisão*
5	Estágio da revisão no momento do registro do protocolo*
6	Nome do autor de contato*
7	Endereço de e-mail do autor de contato*
8	Endereço do autor de contato
9	Telefone do autor de contato
10	Organização onde a revisão sistemática está sendo realizada*
11	Nome da equipe de autores e afiliação
12	Fontes de financiamento*
13	Conflitos de interesse*

Quadro 06. Itens para registro de protocolo de revisão sistemática na base PROSPERO**(continuação)**

14	Colaboradores
15	Pergunta da revisão sistemática*
16	Buscas
17	Endereço para acessar as estratégias de busca
18	Condição ou domínio a ser estudado*
19	Participantes/população*
20	Intervenção/exposição*
21	Comparador/controle*
22	Tipos de estudo a serem incluídos*
23	Contexto
24	Desfechos primários*
25	Desfechos secundários*
26	Extração de dados*
27	Estratégia para síntese de dados*
28	Análises de subgrupo*
29	Tipo e método da revisão*
30	Idioma da revisão
31	País da revisão
32	Outros detalhes
33	Referência a protocolo
34	Planos para disseminar os resultados da revisão
35	Palavras-chave
36	Status atual da revisão*(finalizada, publicada)
37	Informações adicionais
38	Detalhes/comentários finais

*Item obrigatório. Fonte: Própria autora (informações baseadas em Pacheco et al., 2018)

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDERSON, P.; ROBERTS, I. Should journals publish systematic reviews that find no evidence to guide practice? Examples from injury research. **B.M.J.**, v. 320, n. 7231, p.376-377, Feb. 2000.

ALVARENGA, K. F. *et al.* Estudo eletrofisiológico do sistema periférico e central em indivíduos afásicos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 63, n.1, p.104-109, Marc. 2005.

ALVAREZ, A. M. A.; SANCHEZ, M. L.; CARVALHO, I. A. M. **Audição e processamento auditivo**, 2017. Disponível em: <<http://www.anaalvarez.com.br/publicacoes/>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Auditory processing disorders (technical report)**. 2005. Disponível em: <www.asha.org/policy>. Acesso em: 09 out. 2020.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Guidelines for competencies in auditory evoked potential measurement and clinical applications**. 2003. Disponível em: <<http://www.asha.org/policy/KS2003-00020/>>. Acesso em: 09 out. 2019.

ANDRADE, K. C. L. *et al.* Potencial evocado auditivo de tronco encefálico: conceitos e aplicações clínicas. In: MENEZES, P. L. *et al.* **Tratado de eletrofisiologia para a Audiologia**. Ribeirão Preto: Book Toy, 2018. p. 73–83.

ANDRÉ, K. D.; SANCHES, S. G. S.; CARVALLO, R. M. M. Middle ear resonance in infants: age effects. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.** v. 16, n. 3, p. 353-357, Jul.-Sep. 2012.

AQUINO, A. M.C. M.; ARAÚJO, M. S. Vias auditivas: periférica e central. In: AQUINO, A.M.C.M. **Processamento auditivo: eletrofisiologia psicoacústica**. São Paulo: Lovise, 2002. p. 17–31.

BANAI, K.; ABRAMS, D.; KRAUS, N. Sensory-based learning disability: insights from brainstem processing of speech sounds. **Int. J. Audiol.** v. 46, n. 9, p. 524-532, Oct. 2007.

BANAI, K.; KRAUS, N. The dynamic brainstem: implications for APD. *In: MCFALARD, D.; CACACE, A. T. **Current Controversies in Central Auditory Processing Disorder***. San Diego: Plural Publishing, 2008. p. 269-289.

BELLIS, T. J. **Assessment and management of central auditory processing disorders in the educational setting from science to practice**. 3. ed. San Diego: Plural Publishing, 2011. p. 532.

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

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. 9-14.

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.

BONALDI, L. V. Sistema auditivo periférico. *In: BEVILACQUA, M. C. et al. **Tratado de audiologia***. Rio de Janeiro: Santos, 2012. p. 3-16.

BROSSI, A. B. *et al.* Verificação das respostas do mismatch negativity (MMN) em sujeitos adultos normais. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** São Paulo, v. 73, n. 6, p. 793-802, Nov.-Dec. 2007.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn. Tratamento.** São Paulo, v. 18, n. 1, p. 38-44, Jan.- Mar. 2013.

CHANDRASEKARAN, B.; KRAUS, N. The scalp-recorded brainstem response to speech: neural origins and plasticity. **Psychophysiology.** v. 47, n. 2, p. 236-246, Mar. 2010.

CHERMAK, G.; BELLIS, T.; MUSIEK, F. Neurobiology, cognitive science and intervention. *In*: CHERMAK, G.; MUSIEK, F. **Handbook of (central) auditory processing disorder: auditory neuroscience and clinical diagnosis**. San Diego: Plural Publishing, 2007. p. 3-28.

COOK, D. J. *et al.* Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. **J.A.M.A.**, v. 269, n. 21, p. 2749-2759, Jun. 1993.

DELGUTTE, B.; KIANG, N.Y. Speech coding in the auditory nerve, I: vowel-like sounds. **J. Acoust. Soc. Am.**, v. 75, n. 3, p. 866-878, Mar. 1984.

EGGER, M.; SMITH, G.D.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **B.M.J.**, v. 315, n. 7121, p.1533-1537, Dec. 1997.

FERREIRA, D. A. **Caracterização do mismatch negativity em crianças**. 127 f. Dissertação (Mestrado) – Programa em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

FERREIRA, L. *et al.* Analysis of the components of frequency-following response in phonological disorders. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.**, v.122, p. 47–51, Jul. 2019.

FIGUEIREDO, M. S.; CASTRO JÚNIOR, N. P. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). *In*: FIGUEIREDO, M. S. **Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera**. 1. ed. São José dos Campos: Editora Pulso; 2003. cap. 3, p. 85-97.

HALL, J. W. Overview of auditory neurophysiology: past, present, and future. *In*: HALL, J. W. **New handbook of auditory evoked responses**. Boston: Pearson Education Inc, 2007. p.1-34.

HANDY, T. C. **Event-related potentials: a methods handbook**. 1. ed. Londres: The Bradford Books, 2004.

HECOX, K.; GALAMBOS, R. Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults. **Arch. Otolaryngol.**, v. 99, p.30-33, Jan. 1974.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0** [updated March 2011]. The Cochrane collaboration; 2011. Acesso em 07 de dezembro de 2019): <http://handbook.cochrane.org>.

HIGGINS, J.P.; THOMPSON, S.G.; Quantifying heterogeneity in a meta- analysis. **Stat. Med.**, v. 21, n.11, p.1539–1558, Jun. 2002.

HOOD, L. J. Clinical applications of the auditory braisntem responde. **Singular Publishing.**, 1998.

HOOD, L.J. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. **Laryngoscope.**, v. 109, n. 11, p. 1745-1748, Nov. 1999.

JEWETT, D. L.; WILLISTON, J.S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. **Brain**. California, v. 94, n. 4, p. 681-696, 1971.

JUNQUEIRA, C.; FRIZZO, A. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência. *In*: AQUINO, A.M.C.M. **Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica**. São Paulo: Lovise, 2002. p. 63-85.

KATZ, J.; TILLERY, K.L. An introduction to auditory processing. *In*: LICHTIG, I.; CARVALLO, R.M.M. **Audição: abordagens atuais**. Carapicuíba: Pró-Fono, 1997. p. 119-143.

KRAUS, N.; ANDERSON, S; WHITE-SCHWOCH, T. **The frequency-following response: a window into human communication**. *In*: KRAUS, N. *et al.* The frequency-following response. Springer handbook of auditory research, v. 61. Springer: Cham. 2017.

KRAUS, N.; HORNICHEL, J. cABR: A biological probe of auditory processing. *In*: GEFFNER, D. S.; ROSS-SWAIN, D. **Auditory processing disorders: assessment, management and treatment**. 2. ed. San Diego: Plural Publishing, 2013. p. 159-183.

KRAUS, N.; STRAIT, D.L.; Emergence of biological markers of musicianship with school-based music instruction. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1337 p. 163-9, Mar. 2015.

KRAUS, N.; NICOL, T. Aggregate neural responses to speech sounds in the central auditory system. **Speech Commun.**, v. 41, n. 1, p. 35-47, Nov. 2003.

KRIZMANA, J.; KRAUS, N. Analyzing the FFR: a tutorial for decoding the richness of auditoryfunction. **Hear. Res.**, v. 382, p. 1-16, Oct. 2019.

KURC, M.; AMATUZZI, M.G. Fisiologia da audição. *In*: PIGNATARI, S.S.N.; ANSELMO-LIMA, W.T. **Tratado de otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

KUSHNERENKO, E. V. **Maturation of the cortical auditory eventrelated brain potentials in infancy**. 97 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - University of Helsinki Finland, Helsinki, 2003.

MACAULEY, L.; PHARM, B.; TUGWELL, P. et al. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in metanalyses? **Lancet.**, v. 356, p. 1228-1231, Oct. 2000.

MACHADO, L.P.; PEREIRA, L.D.; AZEVEDO, M.F. Processamento auditivo central: reabilitação. *In*: COSTA, S. S. *et al.* **Otorrinolaringologia: princípios e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 203- 212.

MATAS, C. G.; MAGLIARO, F. C. L. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *In*: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Santos, 2015, p. 118-124.

MATAS, C. G. *et al.* Potenciais evocados auditivos de longa latência em campo sonoro em crianças audiológicamente normais. **Audiol. Commun. Res.**, v. 20, n. 4, p. 305-312, 2015.

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**. 1. ed. New York: Thieme, 2008. p. 443-77.*

MELO, A. *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, p. 1-7, Oct. 2016.

MENEZES, P.L.; HYPPOLITO, M.A. Biofísica da audição e bases para audiologia. *In: BOÉCHAT, E.M. et al. **Tratado de audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Santos, 2015. p. 30-41.*

MOUSHEGIAN, G., RUPERT, A. L., STILLMAN, R. D. Scalp-recorded early responses in man to frequencies in the speech range. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v. 35, n. 6, p. 665-667, Dec. 1973.

MUSIEK, F.E. Frequency (Pitch) and duration pattern tests. **J. Am. Acad. Audiol.**, v. 5, n.4, p. 265-268, Jul. 1994.

NICOL, T.; KRAUS, N. Speech-sound encoding: physiological manifestations and behavioral ramifications. **Suppl. Clin. Neurophysiol.**, v. 57, p. 628-634, 2004.

OLIVEIRA, J.A.A. Fisiologia clínica da audição. *In: COSTA, S.S. et al. **Otorrinolaringologia: princípios e prática**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 71-87.*

PACHECO, R. L. *et al.* PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. **Diagn. Tratamento.**, v. 23, n. 3, p. 101-104, Jul.-Sep. 2018.

PANASSOL, P.; SLEIFER, P.; FERREIRA, M.I.D.C. Avaliação eletrofisiológica: aplicabilidade em neurodiagnóstico e nos resultados da reabilitação. *In: Ferreira M.I.D.C **Reabilitação auditiva: fundamentos e proposições para a atuação no Sistema Único de Saúde (SUS)**. Ribeirão Preto: Book Toy, 2017. p.123-41.*

PEREIRA, L.D. Avaliação do processamento auditivo central: objetivo e encaminhamento. *In: CALDAS, N.; NETO, S.C.; SIH, T. Otologia e audiologia em pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. p. 224-230.

PEREIRA, L.D. Introdução ao processamento auditivo central. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. In: Tratado de audiologia*. Rio de Janeiro: Santos, 2013. p. 279-291.

PETTICREW, M.; ROBERTS, H. **Systematic reviews in the social sciences: a practicalguide**. Oxford: Blackwell; 2008.

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

RAMOS, B. D. *et al.* Processamento auditivo e transtornos de aprendizagem. *In: JUNIOR, D. C.; BURNS, D. A. R.; LOPEZ, F. A. Tratado de pediatria: sociedade brasileira de pediatria*. 3. ed. Barueri: Manole, 2014. p. 2341-2350.

REGAÇONE, S. F.; GUÇÃO, A. C. B.; FRIZZO, A. C. F. Eletrofisiologia: perspectivas atuais de sua aplicação clínica em fonoaudiologia. **Verba Volant.**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2013.

ROMERO, A. C. L. *et al.* Potenciais relacionados a eventos em pesquisa clínica: diretrizes para eliciar, gravar, e quantificar o MMN, P300 e N400. **Audiol. Commun. Res.**, v. 20, n. 2, p. 7-8, Apr.-Jun. 2015.

RUSSO, I. C. P.; SANTOS, T. M. M. Anatomia e fisiologia do órgão da audição e do equilíbrio. *In: RUSSO, I. C. P.; SANTOS, T. M. M. A prática da audiologia clínica*. 4. ed. São Paulo: Cortez, 1993, p. 15-42.

RUSSO, N. *et al.* Brainstem responses to speech syllables. **Clin. Neurophysiol.**, v. 115, n. 9, p. 2021-2030, Sep. 2004.

RUTH, R. A.; LAMBERT, P. R. Auditory evoked potentials. **Otolaryngol. Clin. North. Am.** Estados Unidos, v. 24, n. 2, p. 349-370, Apr. 1991.

SANCHEZ, M. L.; ALVAREZ, A. M. M. A. Processamento auditivo central: avaliação. *In: COSTA, S. S. et al. Otorrinolaringologia: princípios e prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 191-202.

SANFINS, M. D. **Avaliação eletrofisiológica com sons verbais e não-verbais em crianças com histórico de otite média**. 2017, 114 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.

SANFINS, M. D. *et al.* Speech-evoked auditory brainstem response in the differential diagnosis of scholastic difficulties. **Braz. J. of Otorhinolaryngol.**, v. 83, n. 1, p. 112-116, 2017.

SANFINS, M.D.; COLELLA-SANTOS, M. F. Review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. **J. Hear. Sci.** v. 6, n. 1, p. 9–16, Jan. 2016.

SANFINS, M.; COLELLA-SANTOS M. Frequency following response. *In: MENEZES, P. L. et al. Tratado de eletrofisiologia para a audiologia*. Ribeirão Preto: Book Toy, 2018. p. 9–116.

SKOE, E.; KRAUS, N. Auditory brainstem response to complex sounds: a tutorial. **Ear. Hear.** v. 31, p. 320-324, Jun. 2010.

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

SONG, F. *et al.* Publication and related biases. **Health. Technol. Assess.**, v. 4, n. 10, p. 1-115, 2000.

SOUSA, L. C. A. *et al.* **Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas**. 3. ed. Ribeirão Preto: Editora Book Toy, 2016.

TEIXEIRA, C. F.; GRIZ, S. M. S. Sistema auditivo central. *In: BEVILACQUA, M. C. et al. Tratado de audiologia.* Rio de Janeiro: Editora Santos, 2012, p. 17-28.

TEIXEIRA, C.F. *et al.* Sistema auditivo central. *In: BOÉCHAT, E. M. et al. Tratado de audiologia.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Santos, 2015. p. 9-14.

WAN, X. *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **B.M.C. Med. Res. Methodol.**, v. 4, n. 135, p.14:135, Dez. 2014.

7 ARTIGOS CIENTÍFICOS

Este capítulo apresentará dois artigos realizados durante a elaboração da presente dissertação. Optou-se pela elaboração de dois estudos pois se fez necessário a divisão dos dados, de acordo com os diferentes objetivos estipulados, bem como as diferentes análises e discussões realizadas.

No primeiro artigo foi desenvolvida uma revisão sistemática de literatura com metanálise sobre as diversas aplicabilidades do FFR na população infantil objetivando verificar as utilizações clínicas deste potencial e analisar as respostas de latência das ondas do FFR nos diferentes grupos estudados. Este estudo foi enviado à revista *Journal of Hearing Science* (ISSN 2083-389X).

No segundo estudo, visou-se realizar uma revisão de literatura com metanálise dos estudos que buscavam verificar valores de referência, e aqueles que possuíam grupo controle nas suas amostras de crianças com desenvolvimento típico (limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade e sem queixas auditivas). Este artigo será enviado para a revista *International Archives of Otorhinolaryngology* (ISSN 1809-4864).

7.1 ARTIGO 1 - ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Aplicabilidade e respostas do *Frequency-following response* na população infantil: revisão sistemática de literatura com metanálise

Applicability and responses of Frequency-Following Response in the child population: systematic review with meta-analysis

Título resumido: *Frequency-following response* e crianças

Título resumido em inglês: *Frequency-following response* and children

Claudine Devicari Bueno⁽¹⁾, Pricila Sleifer⁽²⁾, Rudimar dos Santos Riesgo⁽³⁾

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

(1) Fonoaudióloga, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (Mestrado) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

(2) Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

(3) Departamento de Pediatria da UFRGS. Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (UFRGS). Chefe da Unidade de Neuropediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Autor correspondente:

Claudine Devicari Bueno

Departamento Saúde e Comunicação Humana da UFRGS-Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição. Ramiro Barcelos, 2600, Térreo, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre (RS), Brasil, CEP:90035-003.

E-mail dos autores: fonoclaudinedevicari@gmail.com; pricilasleifer@gmail.com; rriesgo@hcpa.edu.br;

Fontes de auxílio à pesquisa: Inexistente

RESUMO

Introdução: *Frequency-Following Response* (FFR) é procedimento de caráter objetivo que avalia a decodificação auditiva de sons complexos em áreas subcorticais e corticais. **Objetivo:** O objetivo desta revisão é verificar a aplicabilidade e resultados dos componentes do FFR na população infantil. **Materiais e Métodos:** Revisão sistemática com metanálise, na qual foram feitas buscas no mês de julho de 2019, usando os descritores *Evoked potentials, auditory AND Speech AND Children, Electrophysiology AND Speech AND Children, Brain Stem AND Speech AND Children e Event-related Potential AND Speech AND Children* nas bases de dados MEDLINE, IBECs, LILACS, SciELO e Cochrane, além de bases de literatura cinzenta. Incluiu-se artigos em português, inglês e espanhol, publicados até julho de 2019, sem limitação de data inicial. Aplicou-se, para avaliação de risco de viés, a escala *Quality Assessment Tools* e ferramenta da colaboração *Cochrane* para estudos transversais e ensaios clínicos randomizados, respectivamente. Foi realizada metanálise dos componentes do FFR usando o método de efeitos aleatórios, e os resultados dos efeitos combinados são a diferença média, com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** A estratégia de busca resultou na seleção final de 28 artigos. As principais aplicabilidades encontradas foram: transtorno do processamento auditivo, dificuldade de aprendizagem, dificuldade de leitura e treinamento musical. A maioria dos estudos apresentaram aumento das latências das ondas, nos grupos expostos em relação aos seus controles. **Conclusões:** Verificou-se a existência de uma ampla possibilidade de aplicações clínicas do FFR na população infantil. Identificou-se diferenças significativas em relação aos valores de latências das ondas nos grupos expostos, principalmente nos casos de otite, transtorno do processamento auditivo central e dificuldades de aprendizagem.

Palavras-chave: Eletrofisiologia; Crianças; Evoked potentials, auditory; Fala; Revisão

ABSCTRACT

Introduction: *Frequency-Following Response* (FFR) is an objective procedure that evaluates auditory decoding of complex sounds in cortical and subcortical areas.

Objective: The objective of this review is to verify the applicability and results of FFR in children.

Materials and Method: Systematic review with meta-analysis, in which searches were made on July of 2019, using the descriptors *Evoked potentials, auditory AND Speech AND Children, Electrophysiology AND Speech AND Children, Brain Stem AND Speech AND Children e Event-related Potential AND Speech AND Children* on the databases MEDLINE, IBECS, LILACS, SciELO and Cochrane, besides grey literature bases. Were included articles in Portuguese, English and Spanish, published until July of 2019, with no date restriction. For risk of bias evaluation, the scale *Quality Assessment Tools* and collaboration tool by Cochrane for cross-sectional studies and randomized clinical trials were applied, respectively. The meta-analysis of the FFR components was performed using the random effects method, and the results of the combined effects are the average difference, with a 95% confidence interval. **Results:** The search strategy resulted in the final selection of 28 articles. The main applicability found was for: auditory processing disorder, learning difficulties, reading difficulties and musical training. Most studies presented increased wave latencies, on the exposed groups in relation to their control group. **Conclusion:** The existence of a wide possibility of clinical applications for FFR in children was found. Significant differences were found in relation to the wave latency values in the exposed groups, especially in otitis, auditory processing disorder and learning difficulties.

Keywords: Electrophysiology; Children; Event-related Potential; Evoked potentials, auditory; Speech.

INTRODUÇÃO

Para o desenvolvimento da fala, linguagem e aprendizagem a audição desempenha um papel fundamental. São nos primeiros anos de vida que a criança precisa receber o máximo de estímulos auditivos para desenvolver sua oralidade. Com isso, evidencia-se o uso de medidas eletrofisiológicas para detectar precocemente alterações auditivas e, dessa forma, possibilitar à criança uma intervenção precoce e desenvolvimento compatível com outras de sua faixa etária^(1,2).

Inicialmente, a eletrofisiologia utilizava exclusivamente estímulos não-verbais para eliciar respostas auditivas. Atualmente, porém, os estímulos verbais são mais indicados e considerados mais precisos para analisar como o sistema auditivo decodifica os sons complexos da fala^(3,4). Dentre os potenciais eletrofisiológicos que utilizam o estímulo fala, destaque-se o procedimento eletrofisiológico *Frequency Following Response* (FFR). O mesmo é usado para estudar a integridade, plasticidade e relevância comportamental da codificação neural do som. Além de ser um exame de cunho objetivo e fácil realização em crianças, o FFR é considerado um exame de resposta multifacetada, ou seja, reflete informações de áreas corticais e subcorticais, proporcionando uma riqueza de informações acerca do sistema nervoso auditivo central⁽⁵⁾.

A fala é um sinal complexo que varia em muitas dimensões acústicas ao longo do tempo⁽⁶⁾ e, conseqüentemente, é codificada de maneira distinta na vida auditiva em relação aos estímulos não verbais^(4,7). O estímulo fala utilizado nacional e internacionalmente no FFR é a sílaba /da/^(6,8-10). A resposta gerada é um traçado complexo que contempla uma onda de pico positivo V, seguido de onda com pico negativo. Observa-se sequencialmente ao complexo VA os picos negativos C, D, E, F e O^(4,6).

O estímulo fala demonstra-se promissor^(5,11,12) na avaliação eletrofisiológica, podendo ser realizado também em crianças pequenas e sendo efetivo em diferentes idiomas^(7,13,14). O FFR é capaz de fornecer informações importantes sobre os mecanismos e bases neurais das funções auditivas tanto normais quanto alteradas^(5,9), pois esse método avaliativo retrata processos de cunho sensorial e cognitivo⁽¹⁵⁾. Sugere-se, então, o uso desse procedimento na prática clínica como

um exame auxiliar na avaliação do processamento auditivo, sendo capaz de oferecer, do mesmo modo, informações da percepção auditiva em crianças com dificuldade em responder à bateria comportamental⁽¹⁶⁾. Até o presente momento, no entanto, a população adulta é a mais estudada com esse estímulo^(12,13).

O FFR deve ser mais explorado para averiguar o sistema auditivo em crianças pequenas, podendo proporcionar, deste modo, dados relevantes sobre alterações auditivas⁽¹²⁾. Logo, entende-se que é primordial o conhecimento das suas diversas aplicabilidades na população infantil pelos diferentes profissionais da área da saúde. Assim, o objetivo desta revisão sistemática com metanálise é verificar a aplicabilidade do *Frequency-Following Response* (FFR) na população infantil e seus resultados.

MÉTODOS

Estratégia de busca

A presente revisão sistemática com metanálise foi realizada de acordo com a colaboração Cochrane⁽¹⁷⁾ e *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses Statement*⁽¹⁸⁾.

Como questão norteadora foi adotada a seguinte pergunta: “Quais as aplicabilidades e padrões de resposta do FFR na população infantil descritas na literatura científica mundial?” Para obter respostas a esses questionamentos, foram realizadas pesquisas bibliográficas de bases amplas, no mês de julho de 2019, incluindo todos estudos publicados até o presente mês, sem restrição de data inicial.

Os descritores selecionados foram pesquisados no *Medical Subject Headings* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Salienta-se que todos os termos foram acessados apenas em inglês. Elaborou-se uma estratégia de busca específica, utilizando as seguintes combinações e descritores: “*Evoked potentials, auditory*” AND “*Speech*” AND “*Children*”, “*Electrophysiology*” AND “*Speech*” AND “*Children*”, “*Brain Stem*” AND “*Speech*” AND “*Children*” e “*Event-related Potential*” AND “*Speech*” AND “*Children*”. Nesta revisão, não foram utilizadas as palavras

“*Frequency*”, “*Following*” e “*Response*”, pois não são consideradas descritores no sistema de metadados médicos em língua inglesa - MeSH.

As buscas foram realizadas de forma sistemática nas bases eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *Cochrane Library*. Objetivando-se evitar viés de publicação, como fonte opcional de busca, recorreu-se à “literatura cinzenta” - definida como qualquer publicação impressa ou eletrônica não convencional produzida em todos os níveis governamentais, acadêmicos e corporativos⁽¹⁹⁾. Dessa forma, trabalhos não encontrados nas bases de dados científicos especificados foram também considerados para o presente estudo.

Critérios de Elegibilidade

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: publicações até julho de 2019, estudos originais (estudos transversais, estudos de casos-controle, estudos de coorte e ensaios clínicos controlados) envolvendo seres humanos cujo objetivo fosse avaliar o *Frequency-Following Response* na população infantil e estudos publicados nos idiomas de inglês, português e espanhol. Foi estabelecido, como limite de busca, criança, criança pré-escolar e lactente/recém-nascido. Foram excluídos da análise estudos que não utilizavam o procedimento FFR, bem como publicações que se tratavam de revisão bibliográfica, cartas ao editor, dissertações ou teses, estudos de casos e estudos que não se vinculavam diretamente ao tema.

O processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática está explicitado na Figura 1.

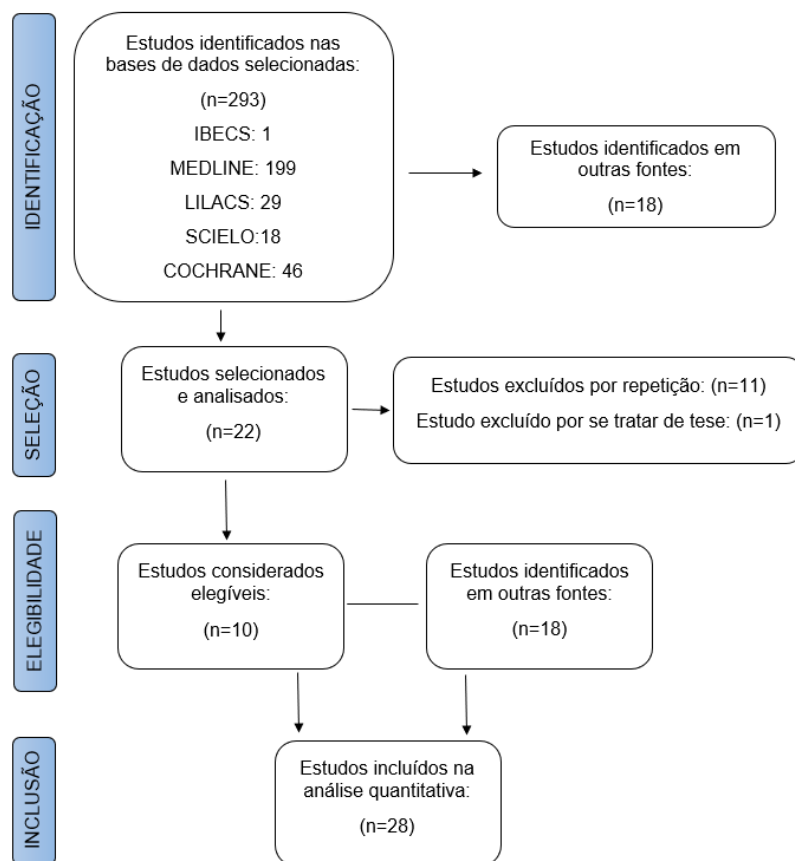


Figura 1. Síntese do processo de obtenção dos artigos selecionados para a revisão sistemática da literatura.

Extração de dados

Após filtragem por idioma de publicação, tipo de estudo e população, dois revisores de forma independente analisaram todos os estudos identificados, por meio da verificação do título do estudo e do resumo, selecionando os artigos que continham os critérios de elegibilidade predeterminados. Posteriormente, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo, onde os mesmos foram lidos na íntegra. O objetivo procurado nos artigos foi o de verificar qual população infantil estava sendo estudada com o uso do FFR. Em seguida, foram extraídos e tabulados os dados referentes aos valores da latência de desvio padrão das ondas V, A, C, D, E, F e O do FFR tanto dos grupos estudo quanto dos controles.

Análise de dados

A análise de dados ocorreu de maneira quantitativa e qualitativa. A análise qualitativa dos artigos selecionados considerou os seguintes aspectos: autor, ano e país de origem, objetivo do estudo, população, amostra, gênero e idade dos participantes e, por fim, os resultados gerais do FFR apresentados no Quadro 1. Igualmente, foi averiguado a aplicabilidade do FFR em cada estudo incluído (Quadro 2).

No que se refere à análise quantitativa, a recuperação de dados dos estudos incluídos foi conduzida por um revisor e conferida por um segundo revisor. Foram extraídos o número de sujeitos em cada grupo e, quando disponíveis, média e desvio padrão para latências V, A, C, D, E, F e O. Quando necessário, foram extraídos mediana e intervalo interquartilico, os quais foram convertidos para média e desvio padrão (DP) utilizando o método descrito por Wan e col. (2014)⁽²⁰⁾. Quando o estudo apresentou média e p valor para comparação entre grupos, seguiu-se a recomendação da Colaboração Cochrane⁽²¹⁾, convertendo-se o p-valor em erro padrão e o mesmo em desvio padrão, o qual foi utilizado para ambos os grupos exposição e controle. Dados disponibilizados apenas em gráficos foram extraídos utilizando o *software Web Plot Digitizer* versão 4.2.

A estimativa de efeito acumulada por metanálise foi obtida pela comparação entre as médias de cada latência entre grupos de exposição e controles, sendo apresentados como diferença entre médias ponderada (DM) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) utilizando o método inverso da variância. As análises foram conduzidas utilizando modelo de efeitos randômicos. Um p-valor de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A heterogeneidade estatística entre estudos foi avaliada utilizando o teste de inconsistência I^2 , no qual valores acima de 25% e 50% foram indicativos de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. A presença de heterogeneidade alta foi investigada por análise de sensibilidade, com a remoção individual de estudos, considerando variações nas características dos pacientes e diferenças metodológicas. Para exposições descritas em apenas um estudo, a DM e IC95% foram estimadas com o mesmo método da metanálise, mas não foram agrupados com demais estudos. Resultados de estudos que não apresentassem dados suficientes para inclusão na metanálise foram descritos qualitativamente. Todas as análises foram conduzidas no *software*

RStudio (versão 1.1.383), um ambiente integrado para o uso do *software* estatístico R (versão 3.6.1), sendo que todas as análises foram conduzidas utilizando o pacote de análise ‘meta’.

Avaliação de risco de viés

Dois revisores independentes (autores CDB e DAF) avaliaram o risco viés dos estudos incluídos, considerando itens estabelecidos pela Ferramenta de colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés (dentro de ensaios clínicos randomizados): geração da sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento dos avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizados como risco baixo, alto ou pouco claro de viés⁽²¹⁾. Para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais de coorte e transversais foi utilizada a escala *Quality Assessment Tools*⁽²²⁾. Esta escala, disponível no idioma inglês, é dividida em 14 perguntas na qual se pode considerar as respostas “Sim”, “Não” ou “Outros” (não aplicável, não relatado, não pode se determinar).

RESULTADOS

Na busca realizada nas bases de dados descritas, foram selecionados 22 artigos. Porém, 11 eram repetidos e 1 excluído por se tratar de tese, totalizando, assim, 10 estudos. Somados a estes, foram incluídos mais 18 artigos relacionados ao tema, classificados como referências adicionais, encontrados em referências bibliográficas dos estudos selecionados e em literatura cinzenta. No total, foram incluídos 28 estudos que atendiam aos critérios propostos para a presente revisão sistemática. As características detalhadas dos estudos incluídos podem ser visualizadas no Quadro1.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos

Autor e ano	País de origem	Objetivo	População	Amostra	Gênero	Idade	Resultados FFR
Filippini e Schochat (2009) ⁽⁸⁾	Brasil	Validar o estímulo de fala como método efetivo de avaliação do processamento auditivo da fala.	Sujeitos com desenvolvimento típico (GC) e sujeitos portadores do transtorno do processamento auditivo (GE).	40 sujeitos (20 GC e 20 GE)	Não consta	7 e 24 anos	Observou-se respostas para estímulo de fala com latências das ondas V e A significativamente aumentadas no GE, assim como amplitudes das ondas A, C e do complexo VA significativamente diminuídas, além do menor <i>slope</i> do complexo VA.
Sanfins et al. (2017) ⁽¹²⁾	Brasil	Investigar as respostas do FFR em crianças com histórico de otite média secretora e que fizeram miringotomia para colocação de tubo de ventilação bilateral.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com histórico de otite média secretora nos primeiros 6 anos de vida e que foram submetido a miringotomia bilateral com colocação de tubos de ventilação (GE).	60 crianças (30 GC e 30 GE).	15 meninos e 15 meninas (GC) 16 meninos e 14 meninas (GE)	8 a 14 anos Divididos em dois grupos etários (8 a 10 anos e 11 a 14 anos).	Foram observadas diferença significativa nos valores de latência do FFR quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença estatística nos valores de amplitude entre grupos.
Rocha-Muniz et al. (2016) ⁽¹⁶⁾	Brasil	Discutir a aplicabilidade de clínica do FFR no auxílio à identificação dos transtornos do processamento auditivo.	Crianças que apresentaram alteração no FFR e queixas relacionadas ao processamento auditivo, sem alteração neurológica ou psiquiátrica e avaliação audiológica normal.	27 crianças	Não consta	7 e 15 anos	Das 27 crianças com FFR alterado, 23 também apresentaram alteração de processamento auditivo.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Kamita et al. (2018) (23)	Brasil	Analisar a codificação neural de estímulos verbais e não verbais em indivíduos com transtorno do espectro do autismo com o uso de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e criança com transtorno do espectro do autismo (GE)	30 crianças (15 GC, 15 GE)	2 meninas 13 meninos (GC) 2 meninas 13 meninos (GE)	7 a 12 anos	Latência da onda V foi menor nos indivíduos com transtorno do espectro do autismo.
Colella-Santos et al. (2019) (24)	Brasil	Analisar a função do sistema auditivo central por meio de testes comportamentais e eletrofisiológicos em crianças com história de otite média e subsequente cirurgia bilateral de colocação de tubos de ventilação.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com histórico documentado de otite média e que realizaram cirurgia bilateral de colocação de tubos (GE).	90 crianças (40 GC, 50 GE)	17 meninos e 23 meninas (GC) 28 meninos e 22 meninas (GE)	8 a 16 anos GC: média de 10,7 anos GE: média de 11,2 anos	No FFR foi encontrado atrasos de latência e amplitude reduzida no GE.
Ferreira et al. (2019) (25)	Brasil	Investigar o efeito do desvio fonológico, no que diz respeito ao tempo, das respostas do FFR.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com desvio fonológico (GE)	60 crianças (30 GC e 30 GE)	17 meninas e 13 meninos (GC) 12 mulheres e 18 homens (GE)	5 a 8 anos e 11 meses	Houve aumento na latência de todos os componentes do FFR nas crianças do GE, com diferença estatisticamente significativa para os componentes V, A, C, F e O. Houve também redução na medida de <i>Slope</i> no GE.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Rocha-Muniz et al. (2012) (26)	Brasil	Investigar se existem diferenças no Potencial Evocado Auditivo de tronco encefálico em crianças com Desenvolvimento Típico, Transtorno do Processamento Auditivo Central e Dificuldades de Linguagem.	Crianças com desenvolvimento típico (GC), crianças com transtorno do processamento auditivo central(GE1) e crianças com dificuldades de linguagem (GE2)	57 crianças (18 GC, 18 GE1 21 GE2)	10 meninos e 8 meninas (GC) 14 meninos e 4 meninas (GE1) 16 meninos e 5 meninas (GE2)	6 a 12 anos	Os resultados indicam alteração da percepção de fala no que se refere à codificação das características acústicas da fala em crianças do GE1 e GE2.
Gonçalves et al. (2011) (27)	Brasil	Determinar se as respostas do tronco encefálico auditivo utilizando estímulo cliques e estímulos de fala diferem entre crianças com desenvolvimento típico e crianças com desvio fonológico.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com diagnóstico clínico de desvio fonológico (GE).	36 crianças (18 GC e 18 GE)	12 meninos e 6 meninas (GC) e 12 meninos e 6 meninas (GE)	7 a 11 anos	Respostas de latência das ondas V e A para estímulo fala significativamente maiores no GE.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Galbraith et al. (1996) ⁽²⁸⁾	EUA	Avaliar o tronco cerebral de sujeitos diagnosticados com a Síndrome de Rett	Lactentes com desenvolvimento típico (GC), adultos jovens (GC) e pacientes com Síndrome de Rett (GE)	140 sujeitos (18 GC - lactentes, 113 GC - adultos jovens e 9 GE)	Não consta	2 a 10 meses GC lactentes (média 5 meses), 18 a 30 anos - GC adultos jovens (média 22,2 anos) e 26 a 55 anos - GE (média 34,4 anos)	Sujeitos com Síndrome de Rett apresentaram grande variabilidade de latência e replicabilidade de resposta. O padrão observado no GE foi semelhante em certos aspectos aos observados em bebês. Porém, ambos os padrões diferiram dos adultos, que apresentaram amplitudes maiores e consistência na sincronia da forma de onda.
Kraus et al. (2014) ⁽²⁹⁾	EUA	Verificar se a participação em um programa de música comunitária altera a neurofisiologia da audição.	"Grupo 1", N 18, 1 ano de música total) ou iniciar aulas de música imediatamente ("Grupo 2", N 26, 2 anos de música total)	44 crianças (18 GE1 e 26 GE2)	25 meninas 19 meninos	6 a 9 anos (80–112 meses)	Crianças com 2 anos de treinamento (GE 2) apresentaram melhora acentuada na diferenciação neural das sílabas [ba] e [ga]. Quanto maior o tempo de treinamento musical, melhor o aprimoramentos na função neural.
Russo et al. (2005) ⁽³⁰⁾	EUA	Investigar se o treinamento auditivo em crianças com dificuldade de aprendizagem altera as respostas do FFR.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com dificuldade de aprendizagem (GE)	19 crianças (10 GC e 9 GE)	Não consta	8 a 12 anos	As correlações de inter-resposta de silêncio-ruído no FFR aumentaram significativamente para o GE após o treinamento (sete dos nove sujeitos treinados apresentaram aumento).

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Hayes et al. (2003) ⁽³¹⁾	EUA	Examinar a plasticidade da via auditiva central e acompanhar as alterações cognitivas em crianças com problemas de aprendizagem.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com problema de aprendizagem (GE)	49 crianças (27 G, 15 G, 7G)	Não consta	8 a 12 anos	Comparado aos controles, o grupo treinado melhorou as medidas de processamento auditivo e exibiu mudanças nas respostas corticais. em silêncio e no ruído. Respostas do tronco encefálico não mudaram com o treinamento.
Hornickel e Kraus (2013) ⁽³²⁾	EUA	Avaliar a consistência das respostas auditivas do tronco encefálico por meio do FFR em crianças com uma ampla gama de habilidades de leitura.	Crianças com eficácia de leitura enquadrada como bons leitores (GE 1), leitores médios (GE 2) e com pouca habilidade de leitura (GE 3)	100 crianças (34 GE1, 34 GE2, 32 GE3)	42 meninas	6 a 13 anos	Crianças com pouca habilidade de leitura tem significativamente mais variáveis de respostas auditivas de tronco encefálico com estímulo fala (FFR), com ou sem ruído, do que crianças consideradas bons leitores. .
Hornickel et al. (2012a) ⁽³³⁾	EUA	Investigar a confiabilidade teste-reteste de tempo, codificação espectral e consistência do potencial de tronco encefálico com estímulo de fala em crianças com desenvolvimento típico.	Crianças com desenvolvimento típico.	26 crianças	12 meninas 14 meninos	8 a 13 anos	O tempo de resposta e a codificação espectral do FFR foram altamente replicáveis ao longo de um ano.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Hornickel et al. (2012b) ⁽³⁴⁾	EUA	Comparar crianças com baixa e média capacidade de leitura de acordo com a codificação de F0 e harmônicos usando duas técnicas de processamento.	Crianças com baixa capacidade de leitura (GE) e crianças com capacidade média de leitura (GC).	51 crianças (25 GE e 26 GC)	35 meninos e 16 meninas 18 meninos e 8 meninas (GC) 17 meninos e 8 meninas (GE)	8 a 13 anos	Crianças com baixa capacidade de leitura tiveram reduzida representação de harmônicos de fala mais altas para polaridades subtraídas e uma polaridade única. Não houve diferenças entre os grupos encontrado para a frequência fundamental.
Hornickel et al. (2013) ⁽³⁵⁾	EUA	Avaliar a influência do grau de parentesco de irmãos com a semelhança de habilidades de alfabetização na resposta auditiva de tronco encefálico ao estímulo fala.	Crianças irmãs do mesmo sexo e mesmo diagnóstico de aprendizagem; crianças do mesmo sexo, idade, QI e capacidade de leitura; crianças do mesmo sexo e idade e com diferente capacidades de leitura	113 crianças (23 GE1 23 GE2 22 GE3)	83 meninos e 30 meninas	6 anos e 5 meses e 14 anos e 10 meses de idade	Os resultados sugerem que a resposta auditiva do tronco cerebral pode ser útil para avaliar o risco de deficiência de leitura em crianças que têm membros da família com transtorno de leitura.
Strait et al. (2011) ⁽³⁶⁾	EUA	Definir relações entre o processamento subcortical de regularidades de fala, aptidão musical e habilidades de leitura em crianças com e sem deficiência de leitura.	Crianças em idade escolar classificados em bons e maus leitores.	42 crianças	26 meninos e 16 meninas	8 a 13 anos	A aptidão musical e a alfabetização se relacionam com a extensão da adaptação subcortical a regularidades na fala em curso, bem como com memória de trabalho e atenção.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Skoe et al. (2011) (37)	EUA	Desenvolver uma técnica de análise de respostas do FFR que explore a precisão temporal, mas não dependa da identificação subjetiva de picos individuais de resposta.	Crianças com desenvolvimento típico.	90 crianças	52 meninos e 38 meninas	8 a 13 anos (média 10,93 anos)	Verificou-se que diferenças de frequência no tempo nos estímulos da fala se manifestam como diferenças de fase nos FFR. Com essa técnica objetiva foi encontrada diferenças menos significantes em crianças que apresentam desempenho abaixo da média em um teste padronizado de ouvindo a fala em barulho.
Skoe et al. (2015) (38)	EUA	Testar a hipótese, por meio do FFR de que mudanças no desenvolvimento do tronco encefálico se dão além dos 2 anos de idade.	Sujeitos com desenvolvimento típico diferentes faixas etárias	586 sujeitos divididos em 12 faixas etárias 0 - 1 anos: 23 sujeitos 3- 5 anos: 53 sujeitos 5 - 8 anos: 26 sujeitos 8 - 11 anos: 40 sujeitos 11 - 14 anos: 49 sujeitos 14 - 17 anos: 105 sujeitos 17 - 21 anos: 54 sujeitos 21 - 30 anos: 143 sujeitos 30 - 40 anos: 32 sujeitos 40 - 50 anos: 11 sujeitos 50 - 60 anos: 26 sujeitos 60 - 73 anos: 24 sujeitos	293 homens e 293 mulheres	0,25 a 72,40 anos	Este estudo estabelece que a plasticidade do desenvolvimento do tronco cerebral continua além dos 2 anos de idade.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Strait et al. (2014) ⁽³⁹⁾	EUA	Avaliar as respostas auditivas do tronco encefálico ao estímulo fala (/ ba / e / ga /) e habilidades cognitivas auditivas e visuais em músicos e não músicos em 3 momentos de desenvolvimento: pré-escolares, crianças em idade escolar e adultos.	Sujeitos músicos e não músicos	76 sujeitos (21 Pré-escolares: 12 GE e 9 GC) 26 crianças em idade escolar: 13 GE e 13 GC 29 adultos: 14 GE e 15 GC).	Não consta	3 a 5 anos (pré-escolares), 7 a 13 anos (crianças em idade escolar) e 18 a 30 anos (adultos)	Os resultados mostram que músicos exibem maior diferenciação neural de consoantes no início da vida e com apenas alguns anos de treinamento.
Kraus e Strait (2015) ⁽⁴⁰⁾	EUA	Investigar o surgimento de marcadores biológicos de musicalidade em crianças e adolescentes com treinamento musical, por meio do FFR.	Crianças que realizaram treinamento musical.	26 crianças	Não consta	Não consta	Crianças que realizaram treinamento musical demonstraram melhor leitura e percepção de fala no ruído, além de respostas neurais mais rápidas.
Strait et al. (2013) ⁽⁴¹⁾	EUA	Determinar o impacto neural do treinamento musical comparando respostas auditivas de tronco encefálico do FFR em ambientes silenciosos e ruidosos.	Crianças que praticam música e que não praticam música.	32 crianças. (14 GC e 18 GE)	Não consta	3 a 5 anos.	Crianças com formação musical demonstraram respostas neurais mais rápidas ao estímulo fala em condições de ruído e silêncio. Apresentam diminuição de atrasos de temporização de silêncio para ruído.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Russo et al. (2009) (42)	EUA	Mensuradas respostas do tronco encefálico ao estímulo fala, /da/, em ruído e no silêncio em crianças com transtorno do espectro do autismo e crianças com desenvolvimento típico.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com transtorno do espectro do autismo (GE)	39 crianças (18 GC e 21 GE)	10 meninos e 8 meninas (GC) 19 meninos e 2 meninas (GE)	7 a 13 anos	Atraso das latências das ondas V, A e duração da resposta inicial significativamente prolongada no GE. Atraso das ondas D e F de resposta silenciosa. Amplitude da onda F no ruído de fundo foi menor no GE.
King et al. (2002) (43)	EUA	Comparar respostas auditivas do tronco cerebral evocadas pela fala crianças normais e crianças diagnosticadas com um aprendizado comprometimento para determinar se há alterações neurofisiológicas diferenças temporais entre essas duas populações.	Crianças com desenvolvimento típico e crianças com diagnóstico clínico de problemas de aprendizagem	77 crianças (33 GC e 44 GE)	Não consta	8 a 12 anos	Embora não tenham sido observadas diferenças de latência entre as populações nas respostas aos estímulos de clique, a sílaba / da / provocou diferenças de latência entre esses dois grupos.
Malayeri et al. (2014) (44)	Irã	Comparar os componentes das respostas do potencial de tronco encefálico com estímulo clique e do FFR em crianças com e sem dificuldades de aprendizagem	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com dificuldade de aprendizagem (GE)	83 crianças (34 GC e 49 GE)	14 meninas e 20 meninos (GC) 16 meninas e 33 meninos (GE)	8 a 12 anos	Crianças com dificuldade de aprendizagem mostraram um aumento latência ondas V e A, ou seja, atraso considerável no componentes de temporização de fala FFR, indicando assim, influência do déficit do tronco encefálico no tempo de processamento da fala.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Jafari et al. (2015) ⁽⁴⁵⁾	Irã	Investigar a função subcortical na codificação neural de estímulos de clique e fala em crianças com TDAH.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com TDAH (GE)	84 crianças (34 GC e 50 GE)	14 meninas e 20 meninos (GC) 16 meninas e 34 meninos (GE)	8 a 12 anos	Latência das ondas A, D, E, F e O e a duração V-A do FFR foram significativamente maiores em crianças com TDAH.
Elkabariti et al. (2014) ⁽⁴⁶⁾	Egito	Investigar os resultados obtidos pelo FFR em crianças com diagnóstico de epilepsia.	Crianças com desenvolvimento típico e audição normal (GC) e crianças diagnosticadas com epilepsia recentemente (GE).	76 crianças (38 GC e 38 GE)	16 meninas e 22 meninos (GC) 22 meninas e 16 meninos (GE)	5 a 15 anos (média 9,1 anos)	Constatou-se atraso nas ondas V e A nas duas orelhas no GE. Estes os achados refletem codificação neural anormal da fala no nível do tronco encefálico. Quanto mais jovem a idade da criança epilética, mais prolongada é a latência da onda A e aumentam os valores de inter-latência V/A.
Kumar e Singh (2015) ⁽⁴⁷⁾	India	Investigar medidas espectrais e temporais do PEATE com estímulo fala em crianças com risco de transtorno do processamento auditivo sem dificuldades de leitura.	Crianças com risco de transtorno do processamento auditivo (GE) e crianças com desenvolvimento típico (GC)	30 crianças (15 GE e 15 GC)	7 meninas e 8 meninos (GE e GC)	8 a 12 anos	Crianças com risco de transtorno do processamento auditivo apresentam latências aumentadas, amplitudes e pontuações gerais mais altas no <i>BioMark</i> em comparação com grupo controle.

Legenda: EUA: Estados Unidos da America; GC: Grupo controle; GE: Grupo estudo;; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; FFR: Frequency-Following Response

As diferentes aplicabilidades encontradas referente à utilização do FFR na população infantil podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Aplicabilidade do *Frequency-Following Response* na população infantil

Aplicabilidade	Nº de estudos	Autores e ano
Transtorno do processamento auditivo	4	Filippini e Schochat (2009) ⁽⁸⁾ Rocha-Muniz et al. (2016) ⁽¹⁶⁾ Rocha-Muniz et al. (2012) ⁽²⁶⁾ Kumar e Singh (2015) ⁽⁴⁷⁾
Desvio fonológico	2	Ferreira et al. (2019) ⁽²⁵⁾ Gonçalves et al. (2011) ⁽²⁷⁾
Epilepsia	1	Elkabariti et al. (2014) ⁽⁴⁶⁾
Dificuldade de aprendizagem	5	Russo et al. (2005) ⁽³⁰⁾ Hayes et al. (2003) ⁽³¹⁾ Hornickel et al. (2013) ⁽³⁵⁾ King et al. (2002) ⁽⁴³⁾ Malayeri et al. (2014) ⁽⁴⁴⁾
Dificuldades de linguagem	1	Rocha-Muniz et al. (2012) ⁽²⁶⁾
Treinamento auditivo/ habilidade musical	4	Kraus et al. (2014) ⁽²⁹⁾ Strait et al. (2014) ⁽³⁹⁾ Kraus e Strait (2015) ⁽⁴⁰⁾ Strait et al. (2013) ⁽⁴¹⁾
Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)	1	Jafari et al. (2015) ⁽⁴⁵⁾
Dificuldade de leitura	3	Hornickel e Kraus (2013) ⁽³²⁾ Hornickel et al. (2012b) ⁽³⁴⁾ Strait et al. (2011) ⁽³⁶⁾
Síndrome de Rett	1	Galbraith et al. (1996) ⁽²⁸⁾
Otite	2	Sanfins et al. (2017) ⁽¹²⁾ Colella-Santos et al. (2019) ⁽²⁴⁾
Transtorno do Espectro Autista (TEA)	2	Kamita et al. (2018) ⁽²³⁾ Russo et al. (2009) ⁽⁴²⁾

A metanálise para onda “V” do FFR foi aplicada em nove estudos, agrupados pelos seus diferentes tipos de exposição: desvio fonológico^(25,27), otite^(12,24), transtorno do espectro autista^(23,42) e transtorno do processamento auditivo^(8,26,47). Verificou-se o aumento da latência da onda V nas crianças que apresentaram otite (DM 0,30, IC95% 0,022 a 0,38, I² 0%, k = 2, n = 150) e transtorno do processamento auditivo (DM 0,22, IC95% 0,02 a 0,42, I² 48%, k = 3, n = 106) em comparação com crianças com desenvolvimento típico (Figura 2).

Com relação a análise da onda “A”, 11 estudos apresentaram seus resultados e foram incluídos: desvio fonológico^(25,27), dificuldade de aprendizagem^(43,44), otite^(12,24), transtorno do espectro autista^(23,42), transtorno do processamento auditivo central^(8,26,47) (Figura 3). Observou-se o aumento da latência da onda A em indivíduos com desvio fonológico (DM 0,84, IC95% 0,49 a 1,19, I² 0%, k = 2, n = 96) dificuldade de aprendizagem (DM 0,19, IC95% 0,08 a 0,30, I² 40%, k = 2, n = 170), otite (DM 0,34, IC 95% 0,24 a 0,44, I² 0%, k = 2, n = 150), transtorno do processamento auditivo central (DM 0,87, IC95% 0,20 a 1,54, I² 84%, k = 3, n = 106) quando comparados às crianças com desenvolvimento típico dos grupos controles.

No que tange os achados referentes à onda “C”, foi possível realizar metanálise em três exposições: desvio fonológico^(25,27), otite^(12,24) e transtorno do processamento auditivo central^(8,26). Diferenças significativas foram encontradas nos estudos de otite (DM 0,53, IC95% 0,15 a 0,91, I² 61%, k= 2, n = 150) e Transtorno do Processamento Auditivo Central (TPAC) (DM 0,88, IC95% 0,26 a 1,49, I² 0%, k = 3, n= 76).

Conforme disponibilidade de dados relatados nos artigos incluídos, a análise da onda “D” foi realizada nos estudos que avaliaram paciente com transtorno do espectro autista^(23,42) e otite^(12,24). Foram observadas diferenças significativas de latência da onda “D” em ambas aplicabilidades (DM 0,37, IC95% 0,07 a 0,67, I² 0%, k = 2, n = 69), (DM 0,89 IC95% 0,49 a 1,30, I² 29%, k = 2, n = 150), respectivamente. Para latência da onda “F” levantou-se os dados dos grupos com crianças que apresentaram desvio fonológico^(25,27), otite^(12,24), transtorno do espectro autista^(23,42) e transtorno do processamento auditivo central^(8; 26). Apenas nos estudos de otite (DM 1,43, IC95% 0,88 a 1,97, I² 0%, k = 2, n = 150) e TPAC (DM 0,77, IC95% 0,10 a 1,44, I² k= 2, n= 76) foram identificadas diferenças significativas na latência da onda “F” entre expostos e grupo controle.

Constatou-se que somente em dois estudos foi possível a realização da metanálise das ondas “E” e “O” no grupo de paciente com otite^(12, 24). Os demais estudos, com outras exposições, não forneceram dados suficientes das respectivas ondas. No grupo de crianças com otites verificou-se diferença na latência da onda “E” (DM 1,49, IC95% 0,95 a 2,02, I² 0%, k = 2, n = 150) comparado aos seus controles. No entanto, para latência da onda “O” não foi observada diferença entre grupo estudo e controle (DM 0,89, IC 95% -0,03 a 1,80, I² 82%, k = 2, n = 150).

Os resultados para risco de viés avaliados pelos instrumentos de Ferramenta de Colaboração *Cochrane*⁽²¹⁾ e escala *Quality Assessment Tools*⁽²²⁾ estão expostas nos Figura 4 e Quadro 2, respectivamente. Verificou-se que, na sua grande maioria, os estudos do tipo ensaio clínico apresentaram alto risco de viés ou risco de viés incerto no que diz respeito ao viés de seleção^(39-31,40,41,43), viés de detecção^(29,30 31,40,43), viés de atrito^(29,30,40,41) e outros vieses^(29-31,40,41,43). No que tange os estudos delineados como de corte e transversal, os mesmos apresentaram diversidades de respostas dependendo da categoria avaliada. No entanto, tivemos muitos estudos que apresentaram a resposta “sim” para, pelo menos, metade dos itens analisados

na escala^(12,16,24-28,33-38,42,44-47). Todos os artigos demonstraram ter seus objetivos claramente explicitados nos trabalhos, medidas de exposição claramente definidas e as principais variáveis de confusão devidamente medidas e ajustadas estatisticamente. Apenas nas questões indicadas pelas letras F e G, que se referem a medidas antes dos resultados das exposições de interesse e prazo para ver exposição e resultado, foram indicadas por “não” em todos os estudos avaliados.

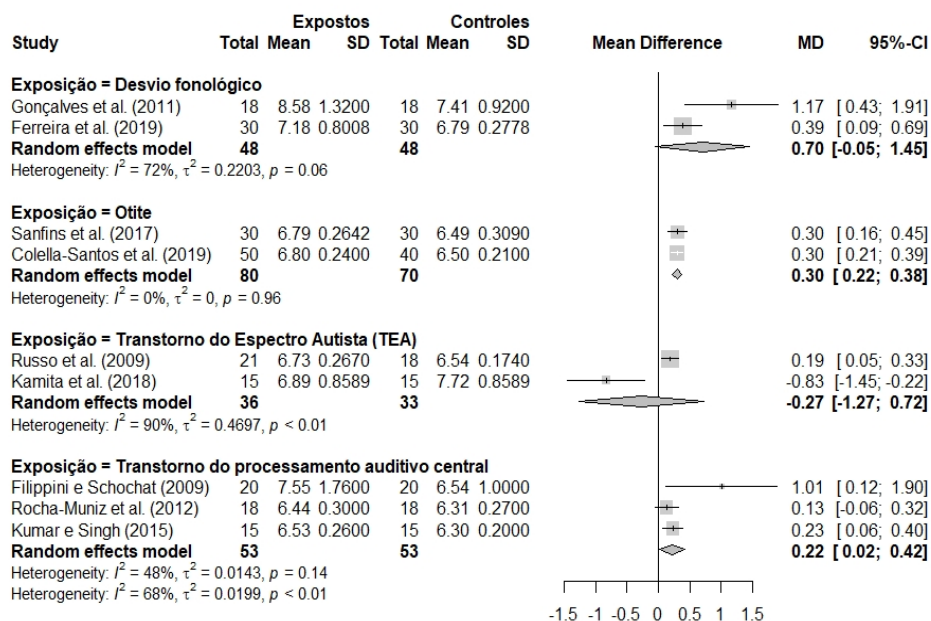


Figura 2. Forest Plot dos resultados da meta-análise da latência da onda “V” do FFR

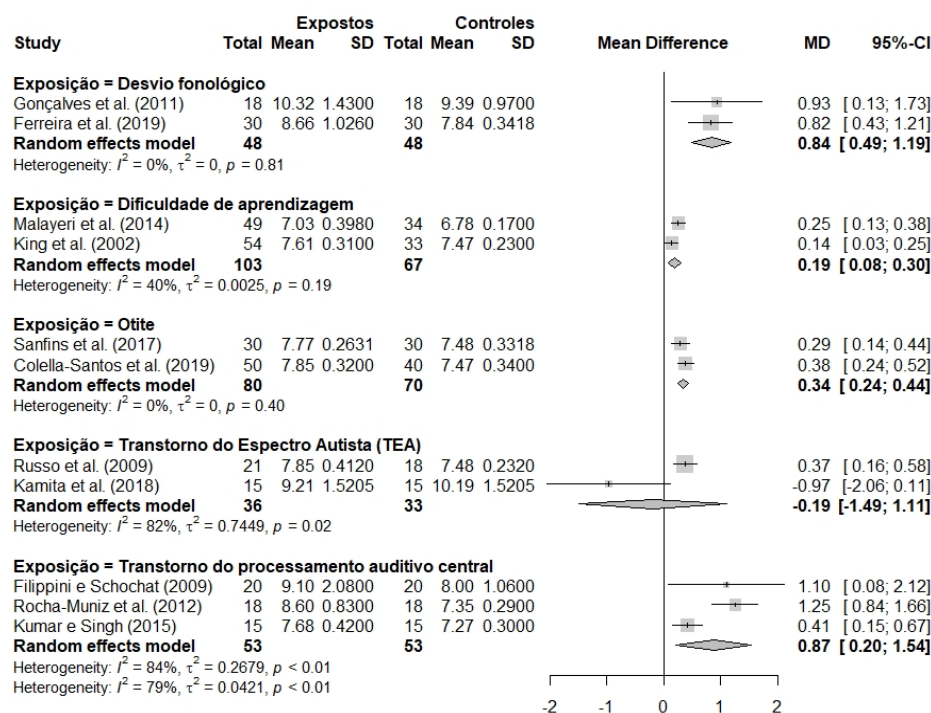





Figura 3. Forest Plot dos resultados da meta-análise da latência da onda “A” do FFR

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hayes et al. (2003) [31]	-	-	+	-	?	?	-
King et al. (2001) [43]	-	-	-	-	?	+	?
Kraus e Strait (2015) [40]	-	-	+	-	?	?	-
Kraus et al. (2014) [29]	+	-	+	-	?	+	?
Russo et al. (2005) [30]	-	-	+	-	?	+	?
Strait et al. (2013) [41]	-	-	-	+	?	+	?

Figura 4. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane

 Low risk of bias	 Unclear risk of bias	 High risk of bias
--	--	---

Quadro 2. Avaliação do risco de viés de estudos de coorte e transversais pela escala Quality Assessment Tools

Estudos Avaliados	Questões avaliadas													
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Filippini e Schochat (2009) ⁽⁸⁾	1	2	3	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Sanfins et al. (2017) ⁽¹²⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	1	3	1
Rocha-Muniz et al. (2016) ⁽¹⁶⁾	1	1	1	1	3	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Kamita et al (2018) ⁽²³⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Colella-Santos et al. (2019) ⁽²⁴⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	1	3	1
Ferreira et al. (2019) ⁽²⁵⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Rocha-Muniz et al. (2012) ⁽²⁶⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Gonçalves et al. (2011) ⁽²⁷⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Galbraith et al. (1996) ⁽²⁸⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	3	2	3	1
Hornickel e Kraus (2013) ⁽³²⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Hornickel et al. (2012a) ⁽³³⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	1	1	2	3	1
Hornickel et al. (2012b) ⁽³⁴⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Hornickel et al. (2013) ⁽³⁵⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Strait et al. (2011) ⁽³⁶⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Skoe et al (2011) ⁽³⁷⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Skoe et al (2015) ⁽³⁸⁾	1	1	1	2	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Strait et al (2014) ⁽³⁹⁾	1	2	1	2	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Russo et al (2009) ⁽⁴²⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Malayeri et al. (2014) ⁽⁴⁴⁾	1	1	1	1	1	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Jafari et al. (2015) ⁽⁴⁵⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Elkabariti et al. (2014) ⁽⁴⁶⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Kumar e Singh (2015) ⁽⁴⁷⁾	1	1	2	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1

Legenda: 1: sim; 2: não; 3: outro (não pode determinar/ não aplicável/ não relatado); A: A pergunta ou objetivo de pesquisa neste artigo foi claramente indicado?; B: A população do estudo foi claramente especificada e definida?; C: A taxa de participação das pessoas elegíveis era de pelo menos 50%?; D: Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados na mesma população ou em populações semelhantes (incluindo o mesmo período)? E: Foi fornecida uma justificativa para o tamanho da amostra, descrição da potência ou estimativas de variação e efeito?; F: Para as análises deste artigo, as exposições de interesse foram medidas antes do resultado ser medido?; G: O prazo foi suficiente para que se pudesse esperar razoavelmente ver uma associação entre exposição e resultado, se ela existisse? H: Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo

examinou diferentes níveis da exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?; I: As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?; J: As exposições foram avaliadas mais de uma vez ao longo do tempo?; K: As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?; L: Os avaliadores de resultados foram cegos para o status de exposição dos participantes?; M: A perda de acompanhamento após a linha de base foi de 20% ou menos?; N: As principais variáveis de confusão em potencial foram medidas e ajustadas estatisticamente para o seu impacto na relação entre exposição (s) e resultado (s)?

DISCUSSÃO

A presente revisão evidenciou uma ampla gama de aplicações clínicas do FFR na população infantil, incluindo transtorno do processamento auditivo central, desvio fonológico, epilepsia, dificuldade de aprendizagem, alterações de linguagem, treinamento auditivo, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, dificuldade de leitura, síndrome de Rett, otite e transtorno do espectro autista. Em estudo realizado por Sanfins et al., (2016)⁽⁴⁸⁾ os autores realizaram uma revisão na literatura incluindo adultos, crianças e adolescentes e encontraram sete artigos que avaliavam indivíduos com vários distúrbios como: transtornos do processamento auditivo, comprometimento específico da linguagem, dificuldades de aprendizagem, dislexia, epilepsia, gagueira e perda auditiva. Dessa forma, esta revisão corrobora com dados já descritos na literatura científica quando confirma os diversos grupos possíveis e importantes de serem avaliados por FFR, além de encontrar outras aplicabilidades e um número maior de estudos que avaliaram a população infantil.

Na avaliação do FFR em paciente com otite, observou-se aumento significativo da latência em quase todas as ondas avaliadas (V, A, C, D, E e F) nos estudos incluídos^(12,24). A otite é uma alteração clínica caracterizada pelo processo infeccioso e presença de secreção na orelha média⁽²⁴⁾. Sabe-se que a otite média é a doença mais prevalente na infância⁽⁴⁹⁾ e que episódios de OM levam à alteração temporária do sistema auditivo periférico. Em consequência, a qualidade da percepção sonora também se altera em virtude de que o estímulo acústico é captado de modo incompleto, levando à modificação na decodificação dos sons⁽⁵⁰⁾. Em casos de otite média, a perda auditiva é um sintoma clássico⁽⁵¹⁾ e pode ser decorrente não apenas de alterações estruturais da orelha média, mas também de lesões ultra-estruturais e anormalidades bioquímicas da cóclea ou nas vias auditivas centrais⁽¹²⁾. Em outros estudos, que avaliaram crianças com otite, os autores

Maruthy e Mannarukrishnaiah (2008)⁽⁵²⁾ e El-Kabarity et al. (2015)⁽⁵³⁾ também encontraram aumento da latência dos potenciais evocados auditivos comparado aos seus pares com desenvolvimento típico. O presente estudo corrobora com as demais pesquisas encontradas na literatura, evidenciando a sensibilidade do FFR para identificação dos comprometimentos da codificação da fala no que tange o processamento auditivo em pacientes com histórico de otites de repetição.

No que diz respeito ao Transtorno do Processamento Auditivo Central (TPAC) na população infantil, as crianças igualmente apresentaram valores de latência atrasados quando comparado aos seus grupos controles nas ondas V, A, C e F^(8,26,47). Em estudo similar⁽¹⁶⁾, realizado com estímulo fala, os pesquisadores observaram que quando havia alteração deste potencial, na maioria dos casos o paciente também apresentavam alteração de processamento auditivo confirmado pela avaliação comportamental do PAC. Outra pesquisa⁽¹¹⁾ encontrou resultados semelhantes quando fizeram o PEATE/FFR com ambos estímulos. O estímulo fala mostrou-se alterado em casos de crianças com diagnóstico de dificuldade escolar, enquanto que o estímulo clique foi evidenciado dentro dos padrões de normalidade nessas mesmas crianças. Do mesmo modo, em estudo realizado com o potencial eletrofisiológico *Mismatch Negativity (MMN)* em crianças e adolescentes⁽⁵⁴⁾ não foram observadas alterações de latência no grupo com TPAC tanto no estímulo clique que se diferenciava pela frequência quanto no estímulo que se diferenciava pela duração em relação ao grupo controle. Ao passo que em estudo utilizando o MMN com estímulo fala em crianças com TPAC⁽⁵⁵⁾ foram identificadas aumento de latência em relação às crianças com desenvolvimento típico e ausência deste potencial em algumas crianças com transtorno do processamento auditivo central. Em vista disto, pode-se sugerir que o uso de sinais complexos é mais preciso para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de crianças com TPAC.

Em um estudo de caso⁽¹¹⁾ os autores analisaram os resultados do FFR em crianças com dificuldades escolares e foi observada alteração no resultados do exame, constatando-se aumento significativo dos valores de latência absoluta das ondas V e A. Na presente metanálise, os resultados obtidos concordam com este estudo, uma vez que as crianças com dificuldade de aprendizagem apresentaram a latência da onda "A" aumentada em relação ao seus grupos controles^(43,44). Salienta-se que não foi possível realizar a metanálise da onda "V" no grupo de crianças com dificuldades escolares decorrente da ausência de dados em um dos estudos

revisados⁽⁴³⁾. Dessa forma, constatamos que crianças com dificuldade de aprendizagem demonstram mecanismos fisiológicos alterados e um comprometimento funcional no processamento da fala nas regiões cerebrais, principalmente no que se refere à região do tronco encefálico, identificado pelas latências atrasadas. O prejuízo nas habilidades linguísticas do processamento auditivo pode acarretar consequências no aprendizado que influenciam a interação social e conseqüentemente na qualidade de vida⁽¹¹⁾. Pesquisadores⁽⁵⁶⁾ utilizaram o estímulo clique e fala no PEATE/FFR em crianças com e sem dificuldades de aprendizagem. Verificou-se que as respostas geradas pelos estímulos refletem processos neurais diferentes e que apenas os processos compreendidos na codificação de sinais da fala estariam alterados em crianças com dificuldades de aprendizagem. Dessa forma, torna-se valioso o uso de ferramentas como FFR em crianças com dificuldade de aprendizagem para avaliação, acompanhamento e monitoramento terapêutico durante idade escolar.

Verificou-se que os estudos realizados com transtorno do espectro autista (TEA) não apresentaram aumento da latência na maioria das ondas avaliadas^(23,42) quando comparado com grupo controle, com exceção da onda “D”. Em estudo de revisão sistemática com metanálise que buscaram investigar a latência do potencial evocado auditivo P300 em 407 crianças com transtorno do espectro autista, os autores observaram que não são encontradas diferenças nos valores de latência das ondas quando comparado grupo de autistas com grupo controle com desenvolvimento típico. Nos resultados apresentados foram observados somente a redução dos valores de amplitude⁽⁵⁷⁾. A latência demonstra o tempo de desencadeamento de resposta à uma estimulação, ao passo que a amplitude reflete a quantidade de recursos envolvidos no processamento cognitivo. Dessa forma, sugere-se que o déficit no processamento da informação ocorre somente quando há alguma tarefa cognitiva referente à discriminação auditiva. Salienta-se também que a hipersensibilidade a sons apresentada por alguns pacientes com TEA pode justificar a redução dos valores de latência das ondas do FFR, sugerindo uma codificação neural do som numa velocidade mais acelerada^(23,58). Além disso, cabe ressaltar que diante da heterogeneidade do espectro, considera-se importante a realização de pesquisas que analisem as respostas comparando os diferentes graus do TEA.

Por fim, no que diz respeito a ferramenta da Colaboração *Cochrane*⁽²¹⁾ para ensaios clínicos randomizados observou-se resultados indicando grande viés de seleção na maioria dos estudos. Observamos ausência de métodos para evitar ocultação de locação e geração de sequência aleatória. Em estudos que são realizados procedimento de avaliação audiológica, percebemos dificuldade na utilização de técnicas para evitar este tipo de viés, provavelmente decorrente do constante contato durante atendimento e avaliações com os pacientes. Além disso, por meio da avaliação de risco de viés pela escala *Quality Assessment Tools*⁽²²⁾, utilizada para avaliação de estudos de coorte e transversais, inúmeros itens da presente escala foram avaliados como 3 (não aplicável) por serem mais comumente aplicáveis em estudos do tipo coorte. Igualmente, observou-se que em relação ao cegamento dos estudos (Questão L) a pontuação foi na grande maioria 2 (não), assim como em outras questões (F e G) envolvendo exposições de interesse e prazo para exposição e resultado aparecer. Acredita-se que tais escalas obtiveram esses resultados de análise, uma vez que os estudos no âmbito da Fonoaudiologia raramente são realizados com cegamento, são do tipo coorte ou a seleção dos participantes ocorre aleatoriamente. Essas características estão ausentes devido ao fato da população já apresentar as características pré estabelecidas para constituir o grupo estudo e serem comparadas com seus controles em um único momento. Levanta-se, assim, a sugestão de serem desenvolvidas escalas especificamente para avaliação de estudos transversais.

Por conseguinte, o FFR é um instrumento capaz de fornecer informações relevantes sobre a codificação dos sons de fala no sistema auditivo central. Assim, acredita-se que o mesmo pode auxiliar nos diversos diagnósticos diferenciais no que diz respeito às alterações auditivas e de comunicação. Torna-se importante também, por ser considerado um marcador biológico do processamento temporal na região do tronco encefálico, subcortical e cortical contribuindo no monitoramento das terapias de populações específicas.

CONCLUSÃO

Verificou-se a existência de uma ampla possibilidade de aplicações clínicas do FFR na população infantil. Foram identificadas, mediante metanálise, diferenças significativas em relação aos valores de latências das ondas no FFR ao comparar

os grupos estudados com os controles, principalmente no que se refere aos pacientes com otite, transtorno do processamento auditivo central e dificuldades de aprendizagem. Assim, devido os resultados evidenciados por meio FFR em diferentes exposições, o mesmo demonstra-se um potencial sensível e importante para avaliação da codificação de sinais complexos em inúmeras comorbidades na população infantil.

REFERÊNCIAS

1. Regaçone FS, Guçãõ BCA, Frizzo FCA. Eletrofisiologia: perspectivas atuais de sua aplicação clínica em Fonoaudiologia. *Verba Volant*. 2013;4(1):1-20,
2. Boéchat EM. Sistema Auditivo Nervoso Central: Plasticidade e Desenvolvimento. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART. *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Santos; 2015. p. 15-20.
3. Sanfins MD, Garcia MV, Biaggio EPV, Skarzynski PH. The Frequency Following Response: Evaluations in Different Age Groups. *The Human Auditory System - Basic Features and Updates on Audiological Diagnosis and Therapy*, Stavros Hatzopoulos, Andrea Ciorba and Piotr H. Skarzynski, IntechOpen. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.850762019.
4. Kraus N., Anderson S., White-Schwoch T. (2017) The Frequency-Following Response: A Window into Human Communication. In: Kraus N., Anderson S., White-Schwoch T., Fay R., Popper A. (eds) *The Frequency-Following Response*. Springer Handbook of Auditory Research, vol 61. Springer, Cham.
5. Coffey EBJ, Nicol T, White-Schwoch T, Chandrasekaran B, Krizman J, Skoe E, Zatorre RJ, Kraus N. Evolving perspectives on the sources of the frequency-following response. *Nat Communicat*. 2019;10(5036): 1-10.
6. Johnson KL, Nicol TG, Kraus N. Brainstem response to speech: a biological marker of auditory processing. *Ear Hear*, 2005; 26(5): 424-34.
7. Sanfins MD, Colella-Santos MF. Frequency Following Response. In: Menezes PL, Andrade KCL, Frizzo ACF, Carnáúba ATL, Lins OG. (orgs.) *Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia*. Ribeirão Preto: Book Toy; 2019. p. 97-116.
8. Filippini R, Schochat E. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico com estímulo de fala no transtorno do processamento auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2009;75(03):449–455.

9. Rocha CN, Filippini R, Moreira RR, Neves IF, Schochat E. Brainstem auditory evoked potential with speech stimulus. *Pro Fono* 2010;22(04):479–484.
10. Skoe E, Kraus N. Auditory brainstem response to complex sounds: A tutorial. *Ear Hear.* 2010;31:320–24.
11. Sanfins MD, Borges LR, Ubiali T, Colella-Santos MF. Speech auditory brainstem response (speech ABR) in the differential diagnosis of scholastic difficulties. *Braz J. Otorrinolaringol.* 2017; 83 (1): 112-116
12. Sanfins MD, Borges LR, Donadon C, Hatzopoulos S, Skarzynski PH, Colella-Santos MF. Electrophysiological responses to speech stimuli in children with otitis media. *J Hear Sci,* 2017; 7(4): 9–19.
13. Sanfins M, Colella-Santos MF. A review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. *Journal of Hearing Science,* 2016; 6(1):1-8.
14. Sanfins MD, Garcia MV, Biaggio EPV, Skarzynski PH. The Frequency Following Response: Evaluations in Different Age Groups. *The Human Auditory System - Basic Features and Updates on Audiological Diagnosis and Therapy,* Stavros Hatzopoulos, Andrea Ciorba and Piotr H. Skarzynski, IntechOpen. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.850762019.
15. Anderson S, Kraus. N. The potential role of the cABR in assessment and management of hearing impairment. *International. Journal of Otolaryngology,* 2013; p. 1-10.
16. Rocha-Muniz CN, Filippini R, Neves-Lobo IF, Rabelo CM, Morais AA, Murphy CFB, Calarga KS, Leite LCR, Pires MM, Sena-Yoshinaga TA, Schochat E. O Potencial Evocado Auditivo com estímulo de fala pode ser uma ferramenta útil na prática clínica? *CoDAS* 2016;28(1):77-80.

17. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539–1558.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med* 2009;3(03):e123–e130.
19. Petticrew M, Roberts H. *Systematic reviews in the social sciences: a practical guide*. Oxford: Blackwell; 2006.
20. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
21. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
22. National Heart, Lung and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools. Acesso em 20/01/2019. < <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>>
23. Kamita MK, Silva LAF, Magliaro FCL, Kawai RYC, Fernandes FDM, Matas CG. Brainstem auditory evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2018.
24. Colella-Santos MF, Donadon C, Sanfins MD, Borges LR. Otite Média: Efeito a Longo Prazo no Sistema Nervoso Auditivo Central. *Biomed Res Int*. 2019.
25. Ferreira L, Gubiani MB, Keske-Soares M, Skarzynski PH, Sanfins M, Biaggio EPV. Analysis of the components of Frequency-Following Response in phonological disorders. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019; 122: 47–51.

26. Rocha-Muniz CN, Befi-Lopes DM, Schochat E. Investigation of auditory processing disorder and language impairment using the speech-evoked auditory brainstem response. *Hearing Research* 2012; 294(1-2):143-152.
27. Gonçalves IC, Wertzner HF, Samelli AG, Matas CG. Speech and non-speech processing in children with phonological disorders: an electrophysiological study. *CLINICS* 2011;66(2):293-298.
28. Galbraith GC, Philippart M, Stephen LM. Following Responses in Rett Syndrome. *Pediatr Neurol.* 1996 Jul;15(1):26-31.
29. Kraus N, Slater J, Thompson EC, Hornickel J, Strait D, Nicol T, White-Schwoch T. Music Enrichment Programs Improve the Neural Encoding of Speech in At-Risk Children. *J. Neurosci.* 2014; 34(36):11913–11918.
30. Russo NM, Nicol TG, Zecker SG, Hayes EA, Kraus N. Auditory training improves neural timing in the human brainstem. *Behavioural Brain Research.* 2005; 156: 95–103.
31. Hayes EA, Warrier, CM, Nicol TG, Zecker SG, Kraus N. Neural plasticity following auditory training in children with learning problems. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(4):673-84.
32. Hornickel J, Kraus N. Unstable representation of sound: A biological marker of dyslexia. *J Neurosci.* 2013; 33(8): 3500–3504.
33. Hornickel J, Knowles E, Kraus N. Test-retest consistency of speech-evoked auditory brainstem responses in typically-developing children. *Hear Res.* 2012; 284(1-2): 52–58.
34. Hornickel J, Anderson S, Skoe E, Yi HG, Kraus N. Subcortical representation of speech fine structure relates to reading ability. *Neuroreport.* 2012; 23(1): 6–9.

35. Hornickel J, Lin D, Kraus N. Speech-evoked auditory brainstem responses reflect familial and cognitive influences. *Dev Sci*. 2013; 16(1): 101–10.
36. Strait DL, Hornickel J, Kraus N. Subcortical processing of speech regularities underlies reading and music aptitude in children. *Behav Brain Funct*. 2011;7:44.
37. Skoe E, Nicol T, Kraus N. Cross-phaseogram: Objective neural index of speech sound differentiation. *J Neurosci Methods*. 2011; 196(2): 308–317.
38. Skoe E, Krizman J, Anderson S, Kraus N. Stability and Plasticity of Auditory Brainstem Function Across the Lifespan. *Cereb Cortex*. 2015; 25(6):1415-26.
39. Strait DL, O'Connell S, Parbery-Clark A, Kraus N. Musicians' Enhanced Neural Differentiation of Speech Sounds Arises Early in Life: Developmental Evidence from Ages 3 to 30. *Cereb Cortex*. 2014; 24(9):2512-21.
40. Kraus N, Strait DL. Emergence of biological markers of musicianship with school-based music instruction. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1337:163-9.
41. Strait DL, Parbery-Clark A, O'Connell S, Kraus N. Biological impact of preschool music classes on processing speech in noise. *Dev Cogn Neurosci*. 2013;6:51-60.
42. Russo N, Nicol T, Trommer B, Zecker S, Kraus N. Brainstem transcription of speech is disrupted in children with autism spectrum disorders. *Dev Sci*. 2009; 12(4): 557–567.
43. King C, Warrier CM, Hayes E, Kraus N. Deficits in auditory brainstem pathway encoding of speech sounds in children with learning problems. *Neuroscience Letters*. 2002; 319: 111–115.
44. Malayeri S, Lofti Y, Moossavi SA, Rostami R, Faghihzadeh S. Brainstem response to speech and non-speech stimuli in children with learning problems. *Hear Res*. 2014, 1-8.

45. Jafari Z., Malayeri S, Rostami R. Subcortical encoding of speech cues in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126(2):325-32.
46. Elkabariti RH, Khalil LH, Husein RS, Talaat HS. Speech evoked auditory brainstem response findings in children with epilepsy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014; 78(8):1277-80.
47. Kumar P, Singh NK. BioMARK as electrophysiological tool for assessing children at risk for (central) auditory processing disorders without reading deficits. *Hear Res.* 2015;324:54-8.
48. Sanfins MD, Colella-Santos MF. A review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. *Journal of Hearing Science.* 2016; 6(1):1-6.
49. Northern J, Downs MP. Otite Média. In: Northern J, Downs MPL. *Audição na infância.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 55-73.
50. Borges LR, Sanfins MD, Hein TAD, Paschoal JR, Colella-Santos MF. Achados audiológicos e comportamentais em crianças submetidas à miringoplastia bilateral – um estudo comparativo. *Revista CEFAC.* 2016; 18(4):881-888.
51. Tsilis NS, Vlastarakos PV, Chalkiadakis VF, Kotzampasakis DS, Nikolopoulos TP. Chronic Otitis Media in Children: An Evidence-Based Guide for Diagnosis and Management. *Clinical Pediatrics.* 2013; 52(9):795 –802.
52. Maruthy S, Mannarukrishnaiah J. “Effect of early onset otitis media on brainstem and cortical auditory processing,” *Behavioral and Brain Functions.* 2008;4:1–13.
53. El-Kabarity RH, Abdel Rahman TT, Abdel Kader HA, Sanyelbhaa H. Effect of otitis media with effusion on brainstem timing in children. *Hearing, Balance and Communication.* 2016; 14(1):20–24.
54. Roggia SM, Collares MT, O Mismatch Negativity em pacientes com distúrbios do processamento auditivo (central). *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(5):705-11.

55. Rocha-Muniz CN, Befi Lopes DM, Schochat E. Mismatch negativity in children with specific language impairment and auditory processing disorder. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(4):408-415.
56. Song JH, Banai K, Russo NM, Kraus N. On the relationship between speech- and nonspeech-evoked auditory brainstem responses. *Audiol Neurotol.* 2006;11:233-41.
57. Cui T, Wang PP, Liu S, Zhang X. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry.* 2017;26(2):177–190.
58. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(Supl I):S3-11.

7.2 ARTIGO 2 - ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Análise dos componentes do *Frequency Following Response* em crianças com desenvolvimento típico: revisão sistemática com metanálise

Analysis of the components of the following frequency response in children with typical development: systematic review with meta-analysis

Título resumido: *Frequency-following* response e crianças

Título resumido em inglês: *Frequency-following* and children

Claudine Devicari Bueno⁽¹⁾, Pricila Sleifer⁽²⁾, Rudimar dos Santos Riesgo⁽³⁾

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

(1) Fonoaudióloga, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (Mestrado) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

(2) Departamento de Pediatria da UFRGS. Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (UFRGS). Chefe da Unidade de Neuropediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

(3) Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesses: Inexistente

Fontes de auxílio à pesquisa: Inexistente

Contribuição dos autores: CDB coleta de dados, análise dos resultados, delineamento do estudo, redação e revisão do artigo e PS e RR concepção e delineamento do estudo, análise dos resultados, orientação do estudo, redação e revisão do artigo.

Email dos autores: fonoclaudinedevicari@gmail.com; pricilasleifer@gmail.com; rriesgo@hcpa.edu.br

Endereço para correspondência:

Claudine Devicari Bueno

Departamento Saúde e Comunicação Humana da UFRGS

Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição

Ramiro Barcelos, 2600, Térreo, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre (RS), Brasil,

CEP:90035-003.

RESUMO

Introdução: O *Frequency Following Response* (FFR) é um exame eletrofisiológico capaz de avaliar diferentes áreas da via auditiva central por meio de estímulo fala. Demonstra-se promissor para ser utilizado na população infantil, especialmente por ser objetivo e não invasivo. **Objetivo:** Analisar os componentes das respostas do FFR em crianças com desenvolvimento típico. **Síntese dos dados:** Conduziu-se uma busca no mês de julho de 2019 nas bases de dados MEDLINE, IBECs, LILACS, SciELO e Cochrane. Os descritores utilizados foram *Evoked potentials, auditory AND Speech AND Children, Electrophysiology AND Speech AND Children, Brain Stem AND Speech AND Children e Event-related Potential AND Speech AND Children*. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos que avaliassem o FFR em crianças. Dois revisores independentes avaliaram os estudos. A qualidade metodológica de cada artigo foi analisada. A estratégia de busca resultou 28 artigos incluídos na revisão sistemática e 14 deles na metanálise. Verificou-se que a média de latência dos componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico foram: V = 6,48; A = 7,59; C = 18,07; D = 22,47; E = 31,27; F = 39,54; O = 48. **Conclusão:** Foi possível estabelecer médias de latências para todos componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico e que vão ao encontro a outros estudos. Sugere-se que mais artigos apresentem seus resultados minuciosamente a fim de que seja possível estabelecer padrões de respostas do FFR em diferentes populações e faixas etárias.

Descritores: Criança; Eletrofisiologia, Potenciais Evocados Auditivos; Fala; Revisão

ABSTRACT:

Introduction: *Frequency Following Response* (FFR) is an electrophysiological exam capable of evaluating different areas of the central auditory pathway using speech stimuli. It's promising for evaluating children, especially because it's an objective and non-invasive test. **Objective:** Analyze the components of FFR responses in children with typical development. **Data synthesis:** A search was conducted on July of 2019 in the databases MEDLINE, IBECS, LILACS, SciELO and Cochrane. The chosen descriptors were *Evoked potentials, auditory AND Speech AND Children, Electrophysiology AND Speech AND Children, Brain Stem AND Speech AND Children e Event-related Potential AND Speech AND Children*. The eligibility criteria included studies that evaluated FFR in children. Two independent revisers evaluated the studies. The methodological quality of each article was analyzed. The search strategy resulted in 28 articles included on the systematic review and 14 of them on the meta-analysis. It was verified that the average latency of FFR components in children with typical development was V = 6,48; A = 7,59; C = 18,07; D = 22,47; E = 31,27; F = 39,54; O = 48. **Conclusion:** It was possible to establish latency averages for all components of the FFR in children with typical development and in line with other studies. It is suggested that more articles present their results in detail so that it is possible to establish patterns of FFR responses in different populations and age groups.

Descriptors: Child; Electrophysiology; Auditory Evoked Potentials; Speech; Review.

INTRODUÇÃO

Uma avaliação audiológica completa, composta por testes objetivos e subjetivos, em crianças se faz fundamental para verificar a integridade, maturação e funcionalidade de todo o sistema auditivo, uma vez que a aquisição e desenvolvimento da linguagem oral se dá por meio do sentido da audição^(1,2). Além disso, a compreensão do som é essencial para a vida cotidiana e nos fornece ferramentas para aprender sobre o mundo⁽³⁾. Dessa forma, devemos incluir na prática procedimentos que investiguem, igualmente, áreas centrais do processamento auditivo, a fim de proporcionar o conhecimento completo da via auditiva de cada paciente⁽⁴⁾ e entender como alguns processos são interrompidos para, posteriormente, criar-se estratégias para déficits na comunicação, audição, linguagem e alfabetização⁽³⁾.

As crianças já demonstram capacidade prodigiosa de aprendizagem em absorver a fala e começar a falar⁽³⁾ e a forma como a fala é percebida pelas mesmas influencia o desenvolvimento dos aspectos da linguagem. É por meio das vivências e experiência auditivas que bebês e crianças se apropriam dos diversos componentes linguísticos da comunicação⁽⁵⁾ e essas experiências influenciam na qualidade do desenvolvimento da audição⁽⁶⁾.

Utilizar o estímulo fala na avaliação eletrofisiológica se tornou uma nova ferramenta para o conhecimento da decodificação dos sons^(7,8), uma vez que a fala é um sinal complexo que varia em muitas dimensões acústicas ao longo do tempo⁽⁹⁾ e é codificada de maneira distinta na via auditiva em relação aos estímulos não verbais^(3,4). O *Frequency Following Response* (FFR) é um exame eletrofisiológico relativamente novo, capaz de avaliar objetivamente o funcionamento cerebral em resposta à um estímulo de fala. Este procedimento avalia a atividade neurofisiológica de decodificação dos sons verbais na região de tronco encefálico associadas à áreas corticais. Sua análise é realizada de acordo com o tempo de aparecimento de resposta após a apresentação do som de fala refletida no aparecimento ou não de sete ondas comumente denominadas de “V, A, C, D, E, F e O)⁽⁴⁾.

O FFR mostra-se um instrumento de extrema relevância, uma vez que contribui para investigação da codificação de sinais complexos, possibilitando, assim, uma análise de como os estímulos verbais são codificados no sistema

nervoso auditivo central⁽⁴⁾. No Brasil, vem sendo crescente a realização de pesquisas com este potencial^(7,10-18). Sendo assim, é necessário o reconhecimento das suas respostas em grupos de crianças com desenvolvimento típico, uma vez que conhecer o comportamento auditivo característico do ser humano, e suas diferentes formas de mensuração, propicia o estabelecimento de critérios de referência em diversas faixas etárias⁽⁶⁾. Portanto, para que o uso do FFR seja incorporado na rotina clínica e nas pesquisas científicas com grupos de patologias e transtornos específicos na infância, visando o auxílio na identificação de alterações auditivas em estágio inicial, é necessário que se conheça e estabeleça valores normativos para a população infantil.

Nesse sentido, esta revisão irá contribuir com um compilado da literatura acerca de estudos em crianças que apresentam grupos de desenvolvimento típico e o objetivo deste artigo é analisar os componentes das respostas do FFR em crianças com desenvolvimento típico.

REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão sistemática de literatura com metanálise teve como questão norteadora a seguinte pergunta: Quais os resultados dos componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico? O estudo foi realizado de acordo com a colaboração Cochrane⁽¹⁹⁾ e *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses Statement (PRISMA)*⁽²⁰⁾.

Com o objetivo de obter resposta a este questionamento foram realizadas pesquisas bibliográficas no mês de julho de 2019 nas bases eletrônicas Medical Literature Library of Medicine (MedLine), Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library (SciELO), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) - Cochrane Central, visando realizar uma revisão sistemática de literatura com base ampla. Os descritores utilizados nas buscas foram pré-estabelecidos através da plataforma de dicionário estruturado trilingue Ciências da Saúde Descritores (DeCs), organizados pela Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME e pelo sistema de metadados médicos em língua inglesa - MeSH.

Elaborou-se uma estratégia de busca específica, utilizando o operador AND e o refinador de busca empregando a seguinte combinação de descritores “Evoked

potentials, auditory” AND “Children” AND “Speech”; “Electrophysiology” AND “Children” AND “Speech”; “Brain Stem”AND “Children” AND “Speech” ; “Event-related potential” AND “Children” AND “Speech” visando identificar estudos executados por meio do FFR em crianças. Salienta-se que não foram utilizados os termos “frequency”, “following” e “response” pois os mesmos não são considerados vocábulos padronizados no sistema de metadados médicos em língua inglesa.

Para a seleção e avaliação dos estudos científicos levantados, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: publicações até julho de 2019 sem limitação de data inicial, estudos originais (estudos transversais, estudos de casos-controle, estudos de coorte e ensaios clínicos) envolvendo seres humanos, com o objetivo de avaliar o *Frequency Following Response* (FFR) na população infantil. Com relação ao idioma, foram incluídos estudos publicados em inglês, português e espanhol.

Após filtragem por idioma de publicação, tipo de estudo e população, dois revisores de forma independente analisaram todos os estudos identificados, por meio da verificação do título do estudo e do resumo, selecionando os artigos que continham os critérios de elegibilidade predeterminados. Posteriormente, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo, onde os mesmos foram lidos na íntegra. O objetivo procurado nos artigos foi o de verificar as características dos estudos incluídos (Quadro 1). Na sequência, foi realizada a extração e tabulação dos dados referentes aos valores da latência de desvio padrão das ondas do FFR de todos os artigos que buscaram realizar o FFR em crianças com desenvolvimento típico e dos grupos controles dos estudos que avaliaram populações específicas.

Dois revisores independentes avaliaram o risco viés dos estudos incluídos, considerando itens estabelecidos pela Ferramenta de colaboração Cochrane⁽²¹⁾ para avaliar o risco de viés (dentro de ensaios clínicos randomizados): geração de sequência aleatória, alocação, ocultação, ocultação de participantes e pessoal, ocultação de avaliação de resultados, dados incompletos, relatórios seletivos outros vieses (considerando as outras fontes possíveis sugeridas da colaboração Cochrane). O julgamento foi categorizados como risco baixo, alto ou pouco claro de viés⁽¹⁹⁾. Para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais de coorte e transversais foi utilizada a escala *Quality Assessment Tools*⁽²²⁾. Esta escala, disponível no idioma inglês, é dividida em 14 perguntas na qual se pode considerar

as respostas “Sim”, “Não” ou “Outros” (não aplicável, não relatado, não pode se determinar).

A análise de dados ocorreu de maneira quantitativa e qualitativa. A análise qualitativa dos artigos selecionados considerou os seguintes aspectos: autor, ano e país de origem, objetivo do estudo, população, amostra, gênero e idade dos participantes e, por fim, os resultados gerais do FFR. Em relação à análise quantitativa, extração dos dados dos estudos incluídos foi conduzida por um revisor e revisada por um segundo revisor. Foram extraídos o número de sujeitos e, quando disponíveis, média e desvio padrão para latências V, A, C, D, E, F e O para os grupos de crianças com desenvolvimento normal dos estudos incluídos. Quando necessário, foram extraídos mediana e intervalo interquartil, os quais foram convertidos para média e desvio padrão (DP) utilizando o método descrito por Wan e col. (2014)⁽²³⁾. Quando o estudo apresentava média e p valor para comparação entre grupos, seguiu-se a recomendação da Colaboração Cochrane, convertendo-se o p-valor em erro padrão e o mesmo em desvio padrão, o qual foi utilizado para o grupo controle. Dados disponibilizados apenas em gráficos foram extraídos utilizando o software *Web Plot Digitizer* versão 4.2.

A média geral de cada latência foi acumulada como média ponderada não-padronizada com intervalo de confiança de 95% (IC95%) utilizando o método inverso da variância. As análises foram conduzidas utilizando modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade estatística entre estudos foi avaliada utilizando o teste de inconsistência I^2 , no qual valores acima de 25% e 50% foram indicativos de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. Resultados de estudos que não apresentassem dados suficientes para inclusão na metanálise foram descritos qualitativamente. Todas as análises foram conduzidas no *software RStudio* (versão 1.1.383), um ambiente integrado para o uso do software estatístico *R* (versão 3.6.1), sendo que todas as análises foram conduzidas utilizando o pacote de análise ‘meta’.

RESULTADOS

Na busca realizada nas bases de dados descritas, foram selecionados 22 artigos. Porém, 11 eram repetidos e 1 excluído por se tratar de tese, totalizando, assim, 10 estudos. Somados a estes, foram incluídos mais 18 artigos relacionados ao tema, classificados como referências adicionais, encontrados em referências

bibliográficas dos estudos selecionados e em literatura cinzenta. No total, foram incluídos 28 estudos que atendiam aos critérios propostos para a presente revisão sistemática. Destes 28 estudos, 14 foram incluídos na metanálise, conforme pode ser observado no fluxograma (**Figura 1**).

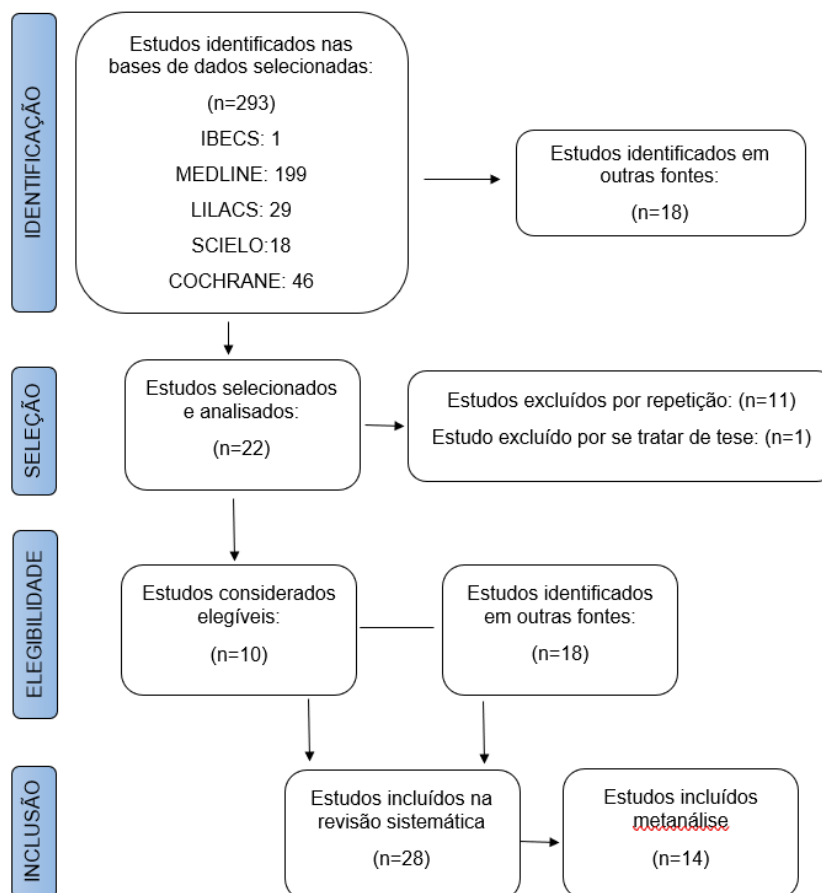


Figura 1. Número de artigos encontrados, selecionados e os motivos da exclusão.

Descrição dos estudos

As características relevantes dos estudos podem ser visualizadas no Quadro 1. Os artigos selecionados para esta revisão sistemática, em sua maioria, foram publicados entre os anos de 2011 e 2015. A publicação mais antiga foi do ano de 1996⁽²⁴⁾ e as mais recentes foram do ano de 2019^(11,14). Em relação ao país onde o estudo foi executado, os Estados Unidos foi o local que mais realizou pesquisas sobre a temática em questão, totalizando 16 artigos⁽²⁴⁻³⁹⁾. Sequencialmente, oito estudos foram realizados no Brasil^(10,11,12,14,15,16,17,18), no Irã foram encontrados dois estudos^(40,41) e nos países Egito⁽⁴²⁾ e Índia⁽⁴³⁾ apenas um estudo foi identificado. Quanto ao idioma de publicação, verificou-se somente três artigos redigidos em

língua portuguesa^(10,16,18). Os demais estudos foram publicados na língua inglesa^(11,12,14,15,17,24-43). Não foram localizados estudos redigidos em espanhol. Observou-se que 13 artigos incluídos na revisão^(11,12,16,24,28-30,31,34,35,37,38,42) além de crianças, também abrangeu adolescentes ou adultos na sua amostra. Contata-se que 21 estudos incluídos nesta revisão, a fim de realizar comparação dos seus resultados de grupos peculiares avaliados, utilizaram grupo controle na sua metodologia^(10-12,14,16-18,24,26-28,30,32,35-37,39-43).

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.

Autor e ano	País de origem	Objetivo	População	Amostra	Gênero	Idade	Resultados FFR
Kamita et al. (2018) ⁽¹⁰⁾	Brasil	Analisar a codificação neural de estímulos verbais e não verbais em indivíduos com transtorno do espectro do autismo com o uso de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e criança com transtorno do espectro do autismo (GE)	30 crianças (15 GC, 15 GE)	2 meninas 13 meninos (GC) 2 meninas 13 meninos (GE)	7 a 12 anos	Latência da onda V foi menor nos indivíduos com transtorno do espectro do autismo.
Colella-Santos et al. (2019) ⁽¹¹⁾	Brasil	Analisar a função do sistema auditivo central por meio de testes comportamentais e eletrofisiológicos em crianças com história de otite média e subsequente cirurgia bilateral de colocação de tubos de ventilação.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com histórico documentado de otite média e que realizaram cirurgia bilateral de colocação de tubos (GE).	90 crianças (40 GC, 50 GE)	17 meninos e 23 meninas (GC) 28 meninos e 22 meninas (GE)	8 a 16 anos GC: média de 10,7 anos GE: média de 11,2 anos	No FFR foi encontrado atrasos de latência e amplitude reduzida no GE.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Sanfins et al. (2017) ⁽¹²⁾	Brasil	Investigar as respostas do FFR em crianças com histórico de otite média secretora e que fizeram miringotomia para colocação de tubo de ventilação bilateral.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com histórico de otite média secretora nos primeiros 6 anos de vida e que foram submetido a miringotomia bilateral com colocação de tubos de ventilação (GE).	60 crianças (30 GC e 30 GE).	15 meninos e 15 meninas (GC) 16 meninos e 14 meninas (GE)	8 a 14 anos Divididos em dois grupos etários (8 a 10 anos e 11 a 14 anos).	Foram observadas diferença significativa nos valores de latência do FFR quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença estatística nos valores de amplitude entre grupos.
Ferreira et al. (2019) ⁽¹⁴⁾	Brasil	Investigar o efeito do desvio fonológico, no que diz respeito ao tempo, das respostas do FFR.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com desvio fonológico (GE)	60 crianças (30 GC e 30 GE)	17 meninas e 13 meninos (GC) 12 mulheres e 18 homens (GE)	5 a 8 anos e 11 meses	Houve aumento na latência de todos os componentes do FFR nas crianças do GE, com diferença estatisticamente significativa para os componentes V, A, C, F e O. Houve também redução na medida de <i>Slope</i> no GE.
Rocha-Muniz et al. (2012) ⁽¹⁵⁾	Brasil	Investigar se existem diferenças no Potencial Evocado Auditivo de tronco encefálico em crianças com Desenvolvimento Típico, Transtorno do Processamento Auditivo Central e Dificuldades de Linguagem.	Crianças com desenvolvimento típico (GC), crianças com transtorno do processamento auditivo central(GE1) e crianças com problemas de linguagem (GE2)	57 crianças (18 GC, 18 GE1 21 GE2)	10 meninos e 8 meninas (GC) 14 meninos e 4 meninas (GE1) 16 meninos e 5 meninas (GE2)	6 a 12 anos	Os resultados indicam alteração da percepção de fala no que se refere à codificação das características acústicas da fala em crianças do GE1 e GE2.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Filippini e Schochat (2009) ⁽¹⁶⁾	Brasil	Validar o estímulo de fala como método efetivo de avaliação do processamento auditivo da fala.	Sujeitos com desenvolvimento típico (GC) e sujeitos portadores do transtorno do processamento auditivo (GE).	40 sujeitos (20 GC e 20 GE)	Não consta	7 e 24 anos	Observou-se respostas para estímulo de fala com latências das ondas V e A significativamente aumentadas no GE, assim como amplitudes das ondas A, C e do complexo VA significativamente diminuídas, além do menor <i>slope</i> do complexo VA.
Gonçalves et al. (2011) ⁽¹⁷⁾	Brasil	Determinar se as respostas do tronco encefálico auditivo utilizando estímulo cliques e estímulos de fala diferem entre crianças com desenvolvimento típico e crianças com desvio fonológico.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com diagnóstico clínico de desvio fonológico (GE).	36 crianças (18 GC e 18 GE)	12 meninos e 6 meninas (GC) e 12 meninos e 6 meninas (GE)	7 a 11 anos	Respostas de latência das ondas V e A para estímulo de fala significativamente maiores no GE.
Rocha-Muniz et al. (2016) ⁽¹⁸⁾	Brasil	Discutir a aplicabilidade clínica do FFR no auxílio à identificação dos transtornos do processamento auditivo.	Crianças que apresentaram alteração no FFR e queixas relacionadas ao processamento auditivo, sem alteração neurológica ou psiquiátrica e avaliação audiológica normal.	27 crianças	Não consta	7 e 15 anos	Das 27 crianças com FFR alterado, 23 também apresentaram alteração de processamento auditivo.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Galbraith et al. (1996) ⁽²⁴⁾	EUA	Avaliar o tronco cerebral de sujeitos diagnosticados com a Síndrome de Rett	Lactentes com desenvolvimento típico (GC), adultos jovens (GC) e pacientes com Síndrome de Rett (GE)	140 sujeitos (18 GC - lactentes, 113 GC - adultos jovens e 9 GE)	Não consta	2 a 10 meses GC lactentes (média 5 meses), 18 a 30 anos - GC adultos jovens (média 22,2 anos) e 26 a 55 anos - GE (média 34,4 anos)	Sujeitos com Síndrome de Rett apresentaram grande variabilidade de latência e replicabilidade de resposta. O padrão observado no GE foi semelhante em certos aspectos aos observados em bebês. Porém, ambos os padrões diferiram dos adultos, que apresentaram amplitudes maiores e consistência na sincronia da forma de onda.
Kraus et al. (2014) ⁽²⁵⁾	EUA	Verificar se a participação em um programa de música comunitária altera a neurofisiologia da audição.	"Grupo 1", N 18, 1 ano de música total) ou iniciar aulas de música imediatamente ("Grupo 2", N 26, 2 anos de música total)	44 crianças (18 GE1 e 26 GE2)	25 meninas 19 meninos	6 a 9 anos (80–112 meses)	Crianças com 2 anos de treinamento (GE 2) apresentaram melhora acentuada na diferenciação neural das sílabas [ba] e [ga]. Quanto maior o tempo de treinamento musical, melhor o aprimoramentos na função neural.
Russo et al. (2005) ⁽²⁶⁾	EUA	Investigar se o treinamento auditivo em crianças com dificuldade de aprendizagem altera as respostas do FFR.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com dificuldade de aprendizagem (GE)	19 crianças (10 GC e 9 GE)	Não consta	8 a 12 anos	As correlações de inter-resposta de silêncio-ruído no FFR aumentaram significativamente para o GE após o treinamento (sete dos nove sujeitos treinados apresentaram aumento).

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Hayes et al. (2003) ⁽²⁷⁾	EUA	Examinar a plasticidade da via auditiva central e acompanhar as alterações cognitivas em crianças com problemas de aprendizagem.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com problema de aprendizagem (GE)	49 crianças (27 G, 15 G, 7G)	Não consta	8 a 12 anos	Comparado aos controles, o grupo treinado melhorou as medidas de processamento auditivo e exibiu mudanças nas respostas corticais. em silêncio e no ruído. Respostas do tronco encefálico não mudaram com o treinamento.
Hornickel e Kraus (2013) ⁽²⁸⁾	EUA	Avaliar a consistência das respostas auditivas do tronco encefálico por meio do FFR em crianças com uma ampla gama de habilidades de leitura.	Crianças com eficácia de leitura enquadrada como bons leitores (GE 1), leitores médios(GE 2) e com pouca habilidade de leitura (GE 3)	100 crianças (34 GE1, 34 GE2, 32 GE3)	42 meninas	6 a 13 anos	Crianças com pouca habilidade de leitura tem significativamente mais variáveis de respostas auditivas de tronco encefálico com estímulo fala (FFR), com ou sem ruído, do que crianças consideradas bons leitores. .
Hornickel et al. (2012a) ⁽²⁹⁾	EUA	Investigar a confiabilidade teste-reteste de tempo, codificação espectral e consistência do potencial de tronco encefálico com estímulo de fala em crianças com desenvolvimento típico.	Crianças com desenvolvimento típico.	26 crianças	12 meninas 14 meninos	8 a 13 anos	O tempo de resposta e a codificação espectral do FFR foram altamente replicáveis ao longo de um ano.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Hornickel et al. (2012b) ⁽³⁰⁾	EUA	Comparar crianças com baixa e média capacidade de leitura de acordo com a codificação de F0 e harmônicos usando duas técnicas de processamento.	Crianças com baixa capacidade de leitura (GE) e crianças com capacidade média de leitura (GC).	51 crianças (25 GE e 26 GC)	35 meninos e 16 meninas 18 meninos e 8 meninas (GC) 17 meninos e 8 meninas (GE)	8 a 13 anos	Crianças com baixa capacidade de leitura tiveram reduzida representação de harmônicos de fala mais altas para polaridades subtraídas e uma polaridade única. Não houve diferenças entre os grupos encontrado para a frequência fundamental.
Hornickel et al. (2013) ⁽³¹⁾	EUA	Avaliar a influência do grau de parentesco de irmãos com a semelhança de habilidades de alfabetização na resposta auditiva de tronco encefálico ao estímulo fala.	Crianças irmãs do mesmo sexo e mesmo diagnóstico de aprendizagem; crianças do mesmo sexo, idade, QI e capacidade de leitura; crianças do mesmo sexo e idade e com diferente capacidades de leitura	113 crianças (23 GE1 23 GE2 22 GE3)	83 meninos e 30 meninas	6 anos e 5 meses e 14 anos e 10 meses de idade	Os resultados sugerem que a resposta auditiva do tronco cerebral pode ser útil para avaliar o risco de deficiência de leitura em crianças que têm membros da família com transtorno de leitura.
Strait et al. (2011) ⁽³²⁾	EUA	Definir relações entre o processamento subcortical de regularidades de fala, aptidão musical e habilidades de leitura em crianças com e sem deficiência de leitura.	Crianças em idade escolar classificados em bons e maus leitores.	42 crianças	26 meninos e 16 meninas	8 a 13 anos	A aptidão musical e a alfabetização se relacionam com a extensão da adaptação subcortical a regularidades na fala em curso, bem como com memória de trabalho e atenção.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Skoe et al. (2011) (33)	EUA	Desenvolver uma técnica de análise de respostas do FFR que explore a precisão temporal, mas não dependa da identificação subjetiva de picos individuais de resposta.	Crianças com desenvolvimento típico.	90 crianças	52 meninos e 38 meninas	8 a 13 anos (média 10,93 anos)	Verificou-se que diferenças de frequência no tempo nos estímulos da fala se manifestam como diferenças de fase nos FFR. Com essa técnica objetiva foi encontrada diferenças menos significantes em crianças que apresentam desempenho abaixo da média em um teste padronizado de ouvindo a fala em barulho.
Skoe et al. (2015) (34)	EUA	Testar a hipótese, por meio do FFR de que mudanças no desenvolvimento do tronco encefálico se dão além dos 2 anos de idade.	Sujeitos com desenvolvimento típico diferentes faixas etárias	586 sujeitos divididos em 12 faixas etárias 0 - 1 anos: 23 sujeitos 3- 5 anos: 53 sujeitos 5 - 8 anos: 26 sujeitos 8 - 11 anos: 40 sujeitos 11 - 14 anos: 49 sujeitos 14 - 17 anos:105 sujeitos 17 - 21 anos: 54 sujeitos 21 - 30 anos: 143 sujeitos 30 - 40 anos: 32 sujeitos 40 - 50 anos: 11 sujeitos 50 - 60 anos: 26 sujeitos 60 - 73 anos: 24 sujeitos	293 homens e 293 mulheres	0,25 a 72,40 anos	Este estudo estabelece que a plasticidade do desenvolvimento do tronco cerebral continua além dos 2 anos de idade.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Strait et al. (2014) (35)	EUA	Avaliar as respostas auditivas do tronco encefálico ao estímulo fala (/ ba / e / ga /) e habilidades cognitivas auditivas e visuais em músicos e não músicos em 3 momentos de desenvolvimento: pré-escolares, crianças em idade escolar e adultos.	Sujeitos músicos e não músicos	76 sujeitos (21 Pré-escolares: 12 GE e 9 GC) 26 crianças em idade escolar: 13 GE e 13 GC 29 adultos: 14 GE e 15 GC).	Não consta	3 a 5 anos (pré-escolares), 7 a 13 anos (crianças em idade escolar) e 18 a 30 anos (adultos)	Os resultados mostram que músicos exibem maior diferenciação neural de consoantes no início da vida e com apenas alguns anos de treinamento.
Kraus e Strait (2015) (36)	EUA	Investigar o surgimento de marcadores biológicos de musicalidade em crianças e adolescentes com treinamento musical, por meio do FFR.	Crianças que realizaram treinamento musical.	26 crianças	Não consta	Não consta	Crianças que realizaram treinamento musical demonstraram melhor leitura e percepção de fala no ruído, além de respostas neurais mais rápidas.
Strait et al. (2013) (37)	EUA	Determinar o impacto neural do treinamento musical comparando respostas auditivas de tronco encefálico do FFR em ambientes silenciosos e ruidosos.	Crianças que praticam música e que não praticam música.	32 crianças. (14 GC e 18 GE)	Não consta	3 a 5 anos.	Crianças com formação musical demonstraram respostas neurais mais rápidas ao estímulo fala em condições de ruído e silêncio. Apresentam diminuição de atrasos de temporização de silêncio para ruído.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Russo et al. (2009) (38)	EUA	Mensuraras respostas do tronco encefálico ao estímulo fala, /da/, em ruído e no silêncio em crianças com transtorno do espectro do autismo e crianças com desenvolvimento típico.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e criança com transtorno do espectro do autismo (GE)	39 crianças (18 GC e 21 GE)	10 meninos e 8 meninas (GC) 19 meninos e 2 meninas (GE)	7 a 13 anos	Atraso das latências das ondas V, A e duração da resposta inicial significativamente prolongada no GE. Atraso das ondas D e F de resposta silenciosa. Amplitude da onda F no ruído de fundo foi menor no GE.
King et al. (2002) (39)	EUA	Comparar respostas auditivas do tronco cerebral evocadas pela fala crianças normais e crianças diagnosticadas com um aprendizado comprometimento para determinar se há alterações neurofisiológicas diferenças temporais entre essas duas populações.	Crianças com desenvolvimento típico e crianças com diagnóstico clínico de problemas de aprendizagem	77 crianças (33 GC e 54 GE)	Não consta	8 a 12 anos	Embora não tenham sido observadas diferenças de latência entre as populações nas respostas aos estímulos de clique, a sílaba / da / provocou diferenças de latência entre esses dois grupos.
Jafari et al. (2015) (40)	Irã	Investigar a função subcortical na codificação neural de estímulos de clique e fala em crianças com TDAH.	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com TDAH (GE)	84 crianças (34 GC e 50 GE)	14 meninas e 20 meninos (GC) 16 meninas e 34 meninos (GE)	8 a 12 anos	Latência das ondas A, D, E, F e O e a duração V-A do FFR foram significativamente maiores em crianças com TDAH.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Malayeri et al. (2014) ⁽⁴¹⁾	Irã	Comparar os componentes das resposta do potencial de tronco encefálico com estímulo clique e do FFR em crianças com e sem dificuldades de aprendizagem	Crianças com desenvolvimento típico (GC) e crianças com dificuldade de aprendizagem (GE)	83 crianças (34 GC e 49 GE)	14 meninas e 20 meninos (GC) 16 meninas e 33 meninos (GE)	8 a 12 anos	Crianças com dificuldade de aprendizagem mostraram um aumento latência ondas V e A, ou seja, atraso considerável no componentes de temporização de fala FFR, indicando assim, influência do déficit do tronco encefálico no tempo de processamento da fala.
Elkabariti et al. (2014) ⁽⁴²⁾	Egito	Investigar os resultados obtidos pelo FFR em crianças com diagnóstico de epilepsia.	Crianças com desenvolvimento típico e audição normal (GC) e crianças diagnosticadas com epilepsia recentemente (GE).	76 crianças (38 GC e 38 GE)	16 meninas e 22 meninos (GC) 22 meninos e 16 meninas (GE)	5 a 15 anos (média 9,1 anos)	Constatou-se atraso nas ondas V e A nas duas orelhas no GE. Estes os achados refletem codificação neural anormal da fala no nível do tronco encefálico. Quanto mais jovem a idade da criança epiléptica, mais prolongada é a latência da onda A e aumentam os valores de inter-latência V/A.
Kumar e Singh (2015) ⁽⁴³⁾	India	Investigar medidas espectrais e temporais do PEATE com estímulo fala em crianças com risco de transtorno do processamento auditivo sem dificuldades de leitura.	Crianças com risco de transtorno do processamento auditivo (GE) e crianças com desenvolvimento típico (GC)	30 crianças (15 GE e 15 GC)	7 meninas e 8 meninos (GE e GC)	8 a 12 anos	Crianças com risco de transtorno do processamento auditivo apresentam latências aumentadas, amplitudes e pontuações gerais mais altas no <i>BioMark</i> em comparação com grupo controle.

Legenda: EUA: Estados Unidos da America; GC: Grupo controle; GE: Grupo estudo; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; FFR: Frequency-Following Response

Metanálise

Com relação a latência da onda “V” do FFR, 13 estudos apresentaram a descrição do valor da média apresentada nas crianças estudadas. Observa-se que o menor valor encontrado foi de 5.92⁽⁴⁰⁾ e o maior foi de 7.72⁽¹⁰⁾. A média da latência V estimada para crianças com desenvolvimento normal foi de 6,48 ms (IC95% 6.30 a 6.66, I² 99%, k = 13, n = 892) (Figura 2).

Como podemos observar na no gráfico de *Forest plot* (Figura 3), no que se refere a latência da onda “A”, foi possível realizar a metanálise com 14 estudos de acordo com os resultados expostos, uma vez que os demais estudos não apresentavam os valores de latência desta onda. O menor valor encontrado foi de 6.75⁽⁴⁰⁾ e o mais elevado foi de 10,19⁽¹⁰⁾. A média da latência “A” estimada para crianças com desenvolvimento normal foi de 7.59 ms, (IC95% 7,38 a 7,80, I² 99%, k = 14, n = 925).

A latência da onda “C” teve como menor e maior valor encontrado 17,37⁽⁴⁰⁾ e 19,42 ms⁽¹⁷⁾, respectivamente. A média da latência da onda “C” encontrada nos estudos foi de 18,07 ms, (IC95% 17,72 a 18,43, I² 96%, k = 10, n = 272). Somente nove artigos foram incluídos para análise da onda “D”. A menor média foi de 21,28⁽⁴⁰⁾ e maior de 24,15 ms⁽¹⁰⁾. A média da latência “D” estimada para crianças com desenvolvimento normal foi de 22,47 ms, (IC95% 21,98 a 22,96, I² 99%, k = 9, n = 805).

No que diz respeito a onda “E” observamos que 30,05 foi a menor média encontrada⁽⁴⁰⁾ e a maior 34,16⁽¹⁰⁾. A média da latência “E” estimada para crianças com desenvolvimento normal foi de 31,27 ms (IC95% 30,81 a 31,72, I² 99%, k = 8, n = 787). Em relação às ondas “F”, a média da latência estimada para crianças com desenvolvimento típico foi de 39,54 ms, (IC95% 39,25 a 39,83, I² 99%, k = 12, n = 876). A menor média foi de 38,69 ms⁽⁴⁰⁾ e a maior foi de 43,56 ms⁽¹⁰⁾.

A última onda do FFR, onda “O” teve oito estudos incluídos, conforme possibilidade de apresentação dos resultados, em sua análise. A média da latência estimada para crianças com desenvolvimento típico foi de 48,08 ms, (IC95% 47,65 a 48,51, I² 98%, k = 8, n = 787). O menor e maior valor da onda “O” foram encontrados por Jafari et al., 2015⁽⁴⁰⁾ (46,79 ms) e Kamita et al., 2018⁽¹⁰⁾ (51,46 ms).

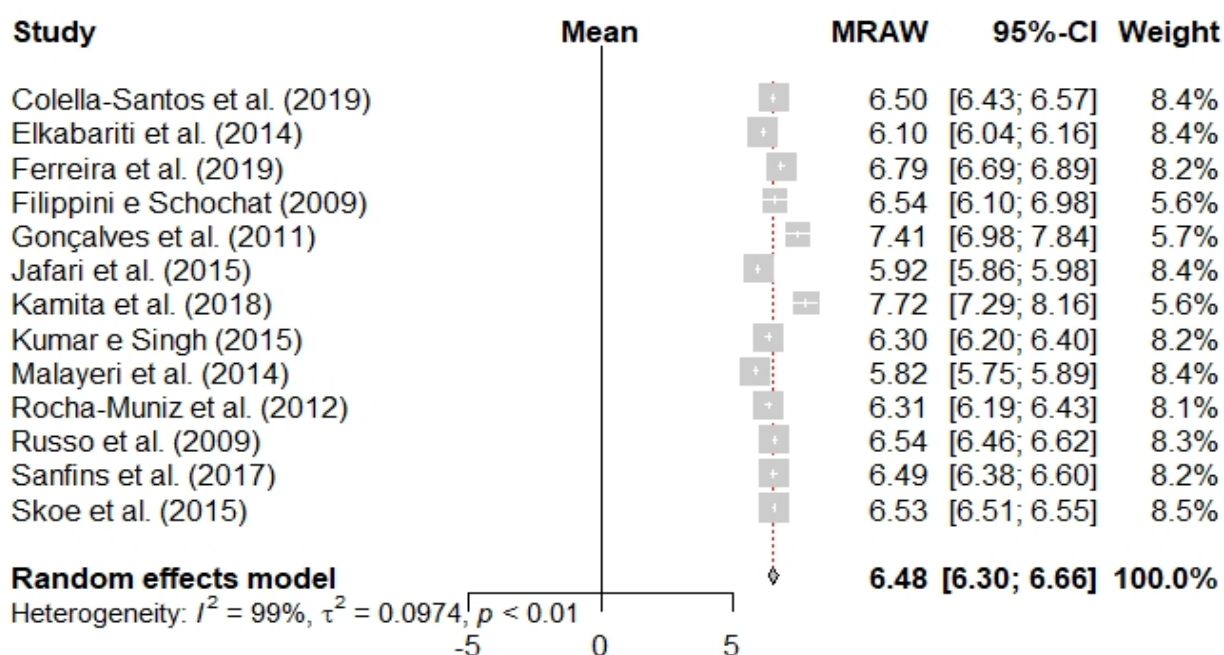


Figura 2. Forest plot da latência da onda “V” do FFR em crianças com desenvolvimento típico.

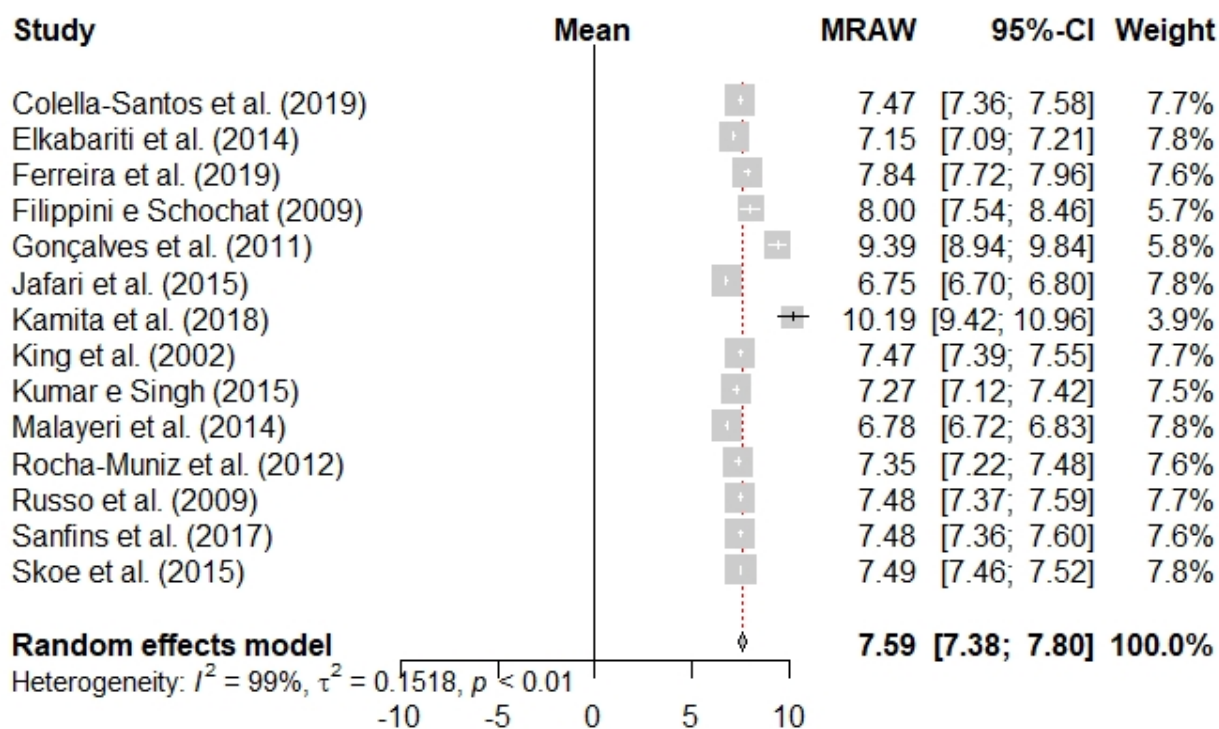


Figura 3. Forest plot da latência da onda “A” do FFR em crianças com desenvolvimento típico.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos incluídos são apresentados na Figura 4 e no Quadro 2. No que diz respeito aos estudos classificados como ensaios clínicos, observou-se um alto risco de viés ou risco de viés incerto na categoria de viés seleção^(25-27,36,37,39), viés de detecção^(25-27,36,39), viés de atrito^(25,26,36,37) e outros vieses^(25-27,36,37,39). Com relação aos estudos categorizados em delineados longitudinal e transversal, os mesmos apresentaram variabilidade de respostas dependendo da categoria avaliada. Não obstante, tivemos muitos estudos que apresentaram a resposta “sim” para, pelo menos, metade dos itens analisados na escala^(11,12,14,15,17,18,24,29-34,38,40-43). Observou-se que todos os estudos demonstraram ter seus objetivos claramente definidos e expostos nos artigos, medidas de exposição claramente definidas e as principais variáveis de confusão devidamente medidas e ajustadas estatisticamente. Apenas nas questões indicadas pelas letras F e G, que se referem a medidas antes dos resultados das exposições de interesse e prazo para ver exposição e resultado, foram indicadas por “não” em todos os estudos avaliados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hayes et al. (2003) [27]	-	-	+	-	?	?	-
King et al. (2001) [39]	-	-	-	-	?	+	?
Kraus e Strait (2015) [36]	-	-	+	-	?	?	-
Kraus et al. (2014) [25]	+	-	+	-	?	+	?
Russo et al. (2005) [26]	-	-	+	-	?	+	?
Strait et al. (2013) [37]	-	-	-	+	?	+	?

Figura 4. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração *Cochrane*

■ Low risk of bias	■ Unclear risk of bias	■ High risk of bias
---	--	--

Quadro 2. Avaliação do risco de viés de estudos transversais pela escala *Quality Assessment Tools*

Estudos Avaliados	Questões avaliadas													
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Kamita et al (2018) ⁽¹⁰⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Colella-Santos et al. (2019) ⁽¹¹⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	1	3	1
Sanfins et al. (2017) ⁽¹²⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	1	3	1
Ferreira et al. (2019) ⁽¹⁴⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Rocha-Muniz et al. (2012) ⁽¹⁵⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Filippini e Schochat (2009) ⁽¹⁶⁾	1	2	3	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Gonçalves et al. (2011) ⁽¹⁷⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Rocha-Muniz et al. (2016) ⁽¹⁸⁾	1	1	1	1	3	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Galbraith et al. (1996) ⁽²⁴⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	3	2	3	1
Hornickel e Kraus (2013) ⁽²⁸⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Hornickel et al. (2012a) ⁽²⁹⁾	1	1	1	1	2	2	2	3	1	1	1	2	3	1
Hornickel et al. (2012b) ⁽³⁰⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Hornickel et al. (2013) ⁽³¹⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Strait et al. (2011) ⁽³²⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Skoe et al (2011) ⁽³³⁾	1	2	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Skoe et al (2015) ⁽³⁴⁾	1	1	1	2	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Strait et al (2014) ⁽³⁵⁾	1	2	1	2	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Russo et al (2009) ⁽³⁸⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Jafari et al. (2015) ⁽⁴⁰⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Malayeri et al. (2014) ⁽⁴¹⁾	1	1	1	1	1	2	2	3	1	3	1	2	3	1
Elkabariti et al. (2014) ⁽⁴²⁾	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1
Kumar e Singh (2015) ⁽⁴³⁾	1	1	2	1	2	2	2	1	1	3	1	2	3	1

Legenda: 1: sim; 2: não; 3: outro (não pode determinar/ não aplicável/ não relatado); A: A pergunta ou objetivo de pesquisa neste artigo foi claramente indicado?; B: A população do estudo foi claramente especificada e definida?; C: A taxa de participação das pessoas elegíveis era de pelo menos 50%?; D: Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados na mesma população ou em populações semelhantes (incluindo o mesmo período)? E: Foi fornecida uma justificativa para o tamanho da amostra, descrição da potência ou estimativas de variação e efeito?; F: Para as análises deste artigo, as exposições de interesse foram medidas antes do resultado ser medido?; G: O prazo foi suficiente para que se pudesse esperar razoavelmente ver uma associação entre exposição e resultado, se ela existisse? H: Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis da exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?; I: As medidas de exposição (variáveis

independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?; J: As exposições foram avaliadas mais de uma vez ao longo do tempo?; K: As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?; L: Os avaliadores de resultados foram cegos para o status de exposição dos participantes?; M: A perda de acompanhamento após a linha de base foi de 20% ou menos?; N: As principais variáveis de confusão em potencial foram medidas e ajustadas estatisticamente para o seu impacto na relação entre exposição (s) e resultado

DISCUSSÃO

As respostas do FFR são representadas em um traçado que pode ser dividido em três porções: *onset* (início), FFR e *offset* (final). Os componentes do FFR obtidos pelo estímulo sonoro da sílaba /da/ são visualizados por meio de sete ondas, sendo a onda V com pico positivo e os demais picos com polaridade negativa (A, C, D, E, F e O)^(3,44). Observou-se que, na presente revisão sistemática com metanálise que um número significativo de estudos não fez análises de todas as ondas do FFR. A onda “O” e onda “E”, por exemplo, foram descritas em somente 28,57% dos estudos incluídos. Autores apontam que durante o processo de análise do FFR, caso alguma onda não seja detectada, deve-se priorizar a descrição da sua ausência e relatar que os dados da onda não poderão ser analisados⁽⁴⁴⁾. Não obstante, este procedimento não foi comumente utilizado na descrição dos resultados dos artigos incluídos, fato limitador para generalização da análise dos resultados totais.

O complexo *onset* (composto pela onda V e onda A) é muito importante para o entendimento dos fenômenos eletrofisiológicos e representa a porção transiente do estímulo que reflete a decodificação das mudanças temporais rápidas inerentes à consoante, na região mais superior do tronco encefálico^(3,13). O seu aparecimento acontece em torno de 10 ms, de acordo com padrões da literatura compulsada^(44,45). Os estudos apresentados vão ao encontro a esse achado em crianças com desenvolvimento típico^(10-12,14-17,34,38-43), onde todas as latências do complexo VA apareceram antes do valor normativo, com média de 6,48 ms para onda V e 7,59 ms para onda A.

A onda C retrata a transição entre a consoante /d/ e a vogal /a/⁽¹²⁾ e é eliciada ao redor de 18 ms. Assim como as ondas V, A e O, a onda C representa um componente transitório que exige um processamento rápido do sistema auditivo⁽⁴⁴⁾.

Do mesmo modo, foram encontrados valores similares nos estudos identificados na presente metanálise com a média de latência da onda C de 18,07 ms.

A porção sustentada, denominada FFR (ondas D, E e F), ocorre por volta de 18 a 40 ms e indica a codificação da estrutura sonora periódica e harmoniosa da vogal⁽⁴⁵⁾. Estas ondas fornecem informações sobre o *phase-locking* neural da frequência fundamental e dos componentes harmônicos do estímulo. Em estudo realizado⁽⁴⁶⁾ com jovens adultos com idades entre 18 e 25 anos os valores encontrados para as ondas D E e F foram de 24,75 ms, 31,36 ms e 40,04 ms, respectivamente. Na presente revisão as médias encontradas foram 22,47 ms, 31,27 ms e 39,54 ms para ondas D, E e F. Em outro estudo realizado indivíduos de até 16 anos da idade, as médias encontradas foram 22,21 ms, 30,89 ms e 39,37 ms⁽⁸⁾. Dessa forma, verifica-se uma discreta diminuição das médias das ondas encontradas em estudos que avaliem a população infantil, conforme já descrito em estudo da literatura mundial⁽⁴⁷⁾.

A onda O (*offset*) representa o final do estímulo acústico^(45,48) além de representar um dos componentes transitórios cujo demandam um processamento rápido do sistema⁽⁴⁴⁾. Em estudo realizado por Sanfins et al., 2016⁽⁸⁾ que estudaram 40 crianças e adolescentes falantes do português brasileiro, com audição normal, com idade entre 8 e 16 anos de idade, os autores encontraram 48,00 ms de média para onda O na OD. Estes resultados corroboram com a média encontrada no presente estudo que foi de 48,08 ms.

Observou-se que o estudo de Jafari et al. (2015)⁽⁴⁰⁾ apresentou médias menores de latência em todas as ondas do FFR (V, A, C, D F e O) quando comparadas ao outros estudos incluídos. Saliencia-se que os critérios de seleção do presente estudo foram bem especificados. Os autores além de utilizarem avaliação audiológica completa (audiometria tonal, audiometria vocal e medidas de imitância acústica) para a seleção, também incluíram uma escala de inteligência para crianças, a *Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)* ⁽⁴⁹⁾. A escala gera um valor de “QI” que representa a capacidade intelectual geral da criança e também fornece cinco índices principais: Índice de Compreensão Verbal, Índice Espacial Visual, Índice de Raciocínio Fluido, Índice de Memória de Trabalho e Índice de Velocidade de Processamento. Todas as crianças para que fossem incluídas na amostra deveriam apresentar uma pontuação de QI ≥ 85 , o que pode ter contribuído para a seleção de crianças que apresentaram um desempenho melhor de

inteligência e conseqüentemente refletiu um processamento de som de fala mais rápido comparado a outros estudos que não utilizaram deste critério.

Kamita et al. (2018)⁽¹⁰⁾ obtiveram os maiores valores de latência das ondas V, A, D, E, F e O. Verificou-se que a amostra do grupo de crianças com desenvolvimento típico foi de apenas 15 crianças. Conforme os autores apontam, o estudo apresenta a limitação de ter recrutado participantes em um único centro, além de apresentar uma amostra pequena, impossibilitando assim, a generalização dos seus resultados. Esta análise corrobora com os resultados do presente estudo uma vez que Kamita et al. (2018)⁽¹⁰⁾ apresentaram resultados muito elevados perante aos demais artigos incluídos.

Apesar dos achados de Jafari et al., 2015⁽⁴⁰⁾ e Kamita et al., 2018⁽¹⁰⁾, de um modo geral observou-se que os valores de latência dos estudos recrutados vão ao encontro aos parâmetros pré-determinados em outras pesquisas. De acordo com a literatura, crianças e adolescentes mostram que os valores de latência do FFR mudam à medida que a idade aumenta. Os valores do FFR em crianças com cerca de 5 anos são muito semelhantes às respostas de crianças de 8 a 12 anos. Contudo, o padrão FFR de resposta em crianças menores de 5 anos apresentam latência e morfologia um pouco distintas⁽⁴⁾. Na presente metanálise, foram incluídos estudos cuja população infantil fosse da faixa etária a partir de 5 anos, o que pode ser um fator que colaborou com a uniformização dos resultados.

Com relação à avaliação da qualidade metodológica dos estudos, foi utilizada a escala *Quality Assessment Tools*⁽²²⁾ para avaliação do risco de viés em de estudos de coorte e transversais. Salienta-se que a grande maioria dos estudos avaliados por esta escala foram classificados como transversais. Inúmeros ítems da presente escala foram avaliados como 3 (não aplicável) por serem mais comumente aplicáveis em estudos do tipo coorte. Igualmente, observou-se que em relação ao cegamento dos estudos (Questão L) a pontuação foi na grande maioria 2 (não), assim como em outras questões (F e G) envolvendo exposições de interesse e prazo para verificação de associação entre exposição e resultados. Na ferramenta da Colaboração Cochrane⁽²¹⁾ para ensaios clínicos randomizados, observou-se resultados indicando grande viés de seleção na maioria dos estudos. Averiguou-se a ausência de métodos para evitar ocultação de locação e geração de sequência aleatória. Em estudos que são realizados procedimento de avaliação audiológica, percebemos dificuldade na utilização de técnicas para evitar este tipo de viés,

provavelmente decorrente do constante contato durante atendimento e avaliações com os pacientes. Acredita-se que os resultados obtidos nas análises das escalas se justificam uma vez que os estudos no âmbito da Fonoaudiologia raramente são realizados com cegamento, são do tipo coorte ou a seleção dos participantes ocorre aleatoriamente. Essas características estão ausentes devido ao fato da população já apresentar as características pré estabelecidas para constituir o grupo estudo e serem comparadas com seus controles em um único momento. Sugere-se assim que sejam realizados mais estudos com delineamento de coorte e ensaios clínicos afim de contribuir amplamente para a saúde baseada em evidências.

COMENTÁRIOS FINAIS

Em conclusão, foi possível estabelecer médias de latência consistentemente fundamentadas para todos componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico. A média dos valores foram: V = 6,48 ms; A = 7,59 ms; C = 18,07 ms; D = 22,47 ms; E = 31,27 ms; F = 39,54 ms; O = 48,08 ms. Percebe-se que é crescente os estudos com FFR, uma vez que se trata de um método avaliativo capaz de fornecer dados relevantes acerca do funcionamento do sistema auditivo central e cujo o estímulo complexo é o mais indicado atualmente a ser utilizado na avaliação eletrofisiológica. Sugere-se que as futuras publicações com FFR possam descrever de forma minuciosa os seus resultados com o intuito de que a comunidade científica possa conhecer os padrões de respostas do exame em diferentes faixas etárias e populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grasel SS, Ramos H F, Beck RM de O., de Almeida ER., & Sih T. Avaliação da perda auditiva na infância - Atualização. *Revista Portuguesa de otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço*. 2012; 50(4), 325-332.
2. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, editores. *Tratado de audiologia*. São Paulo: Santos; 2011:118-25.
3. Kraus N., Anderson S., White-Schwoch T. (2017) The Frequency-Following Response: A Window into Human Communication. In: Kraus N., Anderson S., White-Schwoch T., Fay R., Popper A. (eds) *The Frequency-Following Response*. Springer Handbook of Auditory Research, vol 61. Springer, Cham.
4. Sanfins MD, Garcia MV, Biaggio EPV, Skarzynski PH. The Frequency Following Response: Evaluations in Different Age Groups. *The Human Auditory System - Basic Features and Updates on Audiological Diagnosis and Therapy*, Stavros Hatzopoulos, Andrea Ciorba and Piotr H. Skarzynski, IntechOpen. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.850762019.
5. Holt L, Lotto A. Speech perception as categorization. *Attention, Perception, & Psychophysics*. 2012;72:1218-1227.
6. Soares IA, Menezes PL, Pereira LD. Testes de desempenho: a importância do padrão de normalidade para equipamentos de avaliação eletrofisiológica de recepção de sons. In: Menezes PL, Andrade KCL, Frizzo ACF, Carnáuba ATL, Lins OG. *Tratado de Eletrofisiologia para Audiologia*. São Paulo. Booktoy, 2018:31-38.
7. Rocha CN, Filippini R, Moreira RR, Neves IF, Schochat E. Brainstem auditory evoked potential with speech stimulus. *Pro Fono* 2010;22(04):479–484.
8. Sanfins M, Colella-Santos MF. A review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. *Journal of Hearing Science*, 2016; 6(1):1-8.

9. Johnson KL, Nicol TG, Kraus N. Brainstem response to speech: a biological marker of auditory processing. *Ear Hear*, 2005; 26(5): 424-34.
10. Kamita MK, Silva LAF, Magliaro FCL, Kawai RYC, Fernandes FDM, Matas CG. Brainstem auditory evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2018.
11. Colella-Santos MF, Donadon C, Sanfins MD, Borges LR. Otite Média: Efeito a Longo Prazo no Sistema Nervoso Auditivo Central. *Biomed Res Int*. 2019.
12. Sanfins MD, Borges LR, Donadon C, Hatzopoulos S, Skarzynski PH, Colella-Santos MF. Electrophysiological responses to speech stimuli in children with otitis media. *J Hear Sci*, 2017; 7(4): 9–19.
13. Sanfins MD, Borges LR, Ubiali T, Colella-Santos MF. Speech auditory brainstem response (speech ABR) in the differential diagnosis of scholastic difficulties. *Braz J. Otorrinolaringol*. 2017; 83 (1): 112-116
14. Ferreira L, Gubiani MB, Keske-Soares M, Skarzynski PH, Sanfins M, Biaggio EPV. Analysis of the components of Frequency-Following Response in phonological disorders. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019; 122: 47–51.
15. Rocha-Muniz CN, Befi-Lopes DM, Schochat E. Investigation of auditory processing disorder and language impairment using the speech-evoked auditory brainstem response. *Hearing Research* 2012; 294(1-2):143-152.
16. Filippini R, Schochat E. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico com estímulo de fala no transtorno do processamento auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2009;75(03):449–455.

17. Gonçalves IC, Wertzner HF, Samelli AG, Matas CG. Speech and non-speech processing in children with phonological disorders: an electrophysiological study. *CLINICS* 2011;66(2):293-298.
18. Rocha-Muniz CN, Filippini R, Neves-Lobo IF, Rabelo CM, Morais AA, Murphy CFB, Calarga KS, Leite LCR, Pires MM, Sena-Yoshinaga TA, Schochat E. O Potencial Evocado Auditivo com estímulo de fala pode ser uma ferramenta útil na prática clínica? *CoDAS* 2016;28(1):77-80.
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med* 2009;3(03):e123–e130
21. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane [Evaluation of risk of bias from randomized clinical trials by the Cochrane Collaboration's tool]. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38–44.
22. National Heart, Lung and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools. Acesso em 20/01/2019. < <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>>
23. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
24. Galbraith GC, Philippart M, Stephen LM. Following Responses in Rett Syndrome. *Pediatr Neurol*. 1996 Jul;15(1):26-31.

25. Kraus N, Slater J, Thompson EC, Hornickel J, Strait D, Nicol T, White-Schwoch T. Music Enrichment Programs Improve the Neural Encoding of Speech in At-Risk Children. *J. Neurosci.* 2014; 34(36):11913–11918.
26. Russo NM, Nicol TG, Zecker SG, Hayes EA, Kraus N. Auditory training improves neural timing in the human brainstem. *Behavioural Brain Research.* 2005; 156: 95–103.
27. Hayes EA, Warrier, CM, Nicol TG, Zecker SG, Kraus N. Neural plasticity following auditory training in children with learning problems. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(4):673-84.
28. Hornickel J, Kraus N. Unstable representation of sound: A biological marker of dyslexia. *J Neurosci.* 2013; 33(8): 3500–3504.
29. Hornickel J, Knowles E, Kraus N. Test-retest consistency of speech-evoked auditory brainstem responses in typically-developing children. *Hear Res.* 2012; 284(1-2): 52–58.
30. Hornickel J, Anderson S, Skoe E, Yi HG, Kraus N. Subcortical representation of speech fine structure relates to reading ability. *Neuroreport.* 2012; 23(1): 6–9.
31. Hornickel J, Lin D, Kraus N. Speech-evoked auditory brainstem responses reflect familial and cognitive influences. *Dev Sci.* 2013; 16(1): 101–110.
32. Strait DL, Hornickel J, Kraus N. Subcortical processing of speech regularities underlies reading and music aptitude in children. *Behav Brain Funct.* 2011;7:44.
33. Skoe E, Nicol T, Kraus N. Cross-phaseogram: Objective neural index of speech sound differentiation. *J Neurosci Methods.* 2011; 196(2): 308–317.
34. Skoe E, Krizman J, Anderson S, Kraus N. Stability and Plasticity of Auditory Brainstem Function Across the Lifespan. *Cereb Cortex.* 2015; 25(6):1415-26.

35. Strait DL, O'Connell S, Parbery-Clark A, Kraus N. Musicians' Enhanced Neural Differentiation of Speech Sounds Arises Early in Life: Developmental Evidence from Ages 3 to 30. *Cereb Cortex*. 2014; 24(9):2512-21.
36. Kraus N, Strait DL. Emergence of biological markers of musicianship with school-based music instruction. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1337:163-9.
37. Strait DL, Parbery-Clark A, O'Connell S, Kraus N. Biological impact of preschool music classes on processing speech in noise. *Dev Cogn Neurosci*. 2013;6:51-60.
38. Russo N, Nicol T, Trommer B, Zecker S, Kraus N. Brainstem transcription of speech is disrupted in children with autism spectrum disorders. *Dev Sci*. 2009; 12(4): 557–567.
39. King C, Warrier CM, Hayes E, Kraus N. Deficits in auditory brainstem pathway encoding of speech sounds in children with learning problems. *Neuroscience Letters*. 2002; 319: 111–115.
40. Jafari Z., Malayeri S, Rostami R. Subcortical encoding of speech cues in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126(2):325-32.
41. Malayeri S, Lofti Y, Moossavi SA, Rostami R, Faghihzadeh S. Brainstem response to speech and non-speech stimuli in children with learning problems. *Hear Res*. 2014, 1-8.
42. Elkabariti RH, Khalil LH, Husein RS, Talaat HS. Speech evoked auditory brainstem response findings in children with epilepsy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2014; 78(8):1277-80.
43. Kumar P, Singh NK. BioMARK as electrophysiological tool for assessing children at risk for (central) auditory processing disorders without reading deficits. *Hear Res*. 2015;324:54-8.

44. Sanfins M, Colella-Santos MF. Frequency Following Response. In: Menezes PL, Andrade KCL, Frizzo ACF, Carnaúba ATL, Lins OG. Tratado de eletrofisiologia para audiologia São Paulo: 2018. p. 97-116.
45. Russo N, Nicol T, Musacchia G, Kraus N. Brainstem responses to speech syllables. Clin Neurophysiol. 2004; 115:2021-30.
46. Sinha S, Basavaraj V. Speech evoked auditory brainstem responses: A new The Human Auditory System - Basic Features and Updates on Audiological Diagnosis and Therapy 22 tool to study brainstem encoding of speech sounds. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2010;62(4):395-399.
47. Clinard C, Tremblay K. Aging degrades the neural encoding of simple and complex sounds in the human brainstem. Journal of the American Academy of Audiology. 2013;24(7):590-599.
48. Skoe E, Kraus N. Auditory brainstem response to complex sounds: A tutorial. Ear Hear. 2010;31:320–24.
49. Wechsler D. Manual for the Wechsler Preschool and Primary School of Intelligence (WPPSI). New York: Psychological Corp; 1997.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos, identificou-se diversas aplicações clínicas do FFR na população infantil como otite, transtorno do processamento auditivo central, dificuldades de aprendizagem, autismo, desvio fonológico, epilepsia, entre outras. Foram observadas, mediante metanálise, diferenças significativas em relação aos valores de latências das ondas no FFR na comparação dos grupos estudos com os controles.

Além disso, foi possível estabelecer médias de latências para todos componentes do FFR em crianças com desenvolvimento típico e que vão de encontro a outros estudos. Sugere-se que mais artigos apresentem seus resultados de latência de forma minuciosa a fim de que seja possível estabelecer padrões de respostas do FFR em diferentes populações e faixas etárias.

Por fim, devido os resultados evidenciados por meio do FFR em diferentes exposições, acredita-se que o mesmo é um instrumento promissor para compor a bateria de exames audiológicos clínicos. Desse modo, será possível o conhecimento e avaliação da codificação dos sinais complexos de fala no sistema auditivo central.

**APÊNDICE A - PROTOCOLO PARA SELEÇÃO DE DADOS DA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

REVISÃO SISTEMÁTICA - PROTOCOLO
<i>Frequency Following Response em crianças</i>
1. Objetivo: Verificar a aplicabilidade do <i>Frequency-Following Response</i> na população infantil
2. Questão norteadora: O que existe na literatura científica sobre realização do FFR em crianças?
3. Estratégia de busca
<u>Bases de Dados:</u> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Bases de dados 1: MEDLINE ❖ Bases de dados 2: IBECs ❖ Bases de dados 3: LILACS ❖ Bases de dados 4: SCIELO ❖ Bases de dados 5: COCHRANE
<u>Descritores:</u> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Evoked potentials, auditory ❖ Electrophysiology ❖ Brain Stem ❖ Event-related Potential ❖ Speech ❖ Children
4. Seleção dos estudos
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Estudos disponíveis nas bases de dados selecionadas ❖ Estudos disponíveis nos idiomas Português, Inglês e Espanhol ❖ Estudos que tenham como a temática principal o <i>Frequency Following Response</i> em crianças

**APÊNDICE A - PROTOCOLO PARA SELEÇÃO DE DADOS DA REVISÃO
SISTEMÁTICA (CONTINUAÇÃO)**

5. Critérios de exclusão

- ❖ Cartas ao editor
- ❖ Estudo de caso
- ❖ Revisão bibliográfica
- ❖ Estudos que não se vinculasse diretamente ao tema

**APÊNDICE B - FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DOS RESUMOS DOS
ESTUDOS ORIGINAIS**

Avaliador: _____ **Data:** _____

Título do artigo: _____

Autores: _____

Ano de publicação: _____ **Periódico:** _____ **Volume, número, página:** _____

Critérios de Elegibilidade	Sim	Não	Não claro	Não menciona
Foi utilizado o procedimento FFR?				
Foram avaliadas crianças?				
Tinham adolescentes e adultos incluídos na sua amostra?				
O estudo é considerado transversal, caso-controle ou ensaio clínico?				

Resultado:

Trabalho selecionado para leitura na íntegra? ()SIM ()NÃO ()NÃO CLARO

**APÊNDICE C - PROTOCOLO DE EXTRAÇÃO DE DADOS DA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Identificação	
Título do artigo	
Ano de publicação	
Título do periódico	
Autores	
País	
Idioma	
Características Metodológicas do Estudo	
Tipo de publicação	
Objetivo do estudo	
População	
Amostra	
Sexo	
Idade	
Resultados	
Artigo possui dados de latência das ondas do FFR?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

**APÊNDICE C - PROTOCOLO DE EXTRAÇÃO DE DADOS DA REVISÃO
SISTEMÁTICA (CONTINUAÇÃO)**

Extração de dados Metanálise							
Dados Metanálise							
Dados Grupo Estudo (GE)							
Onda	V	A	C	D	E	F	O
Média							
Desvio padrão							
Dados Grupo Controle (GC)							
Onda	V	A	C	D	E	F	O
Média							
Desvio padrão							