

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

CURSO DE FONOAUDIOLOGIA

TRABALHO DE MONOGRAFIA II

MARÍLIA SANTOS DE LIMA

**AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E COMPORTAMENTAL DA AUDIÇÃO EM  
CRIANÇAS COM FISSURA LABIOPALATINA**

Porto Alegre

2022

MARÍLIA SANTOS DE LIMA

**AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E COMPORTAMENTAL DA AUDIÇÃO EM  
CRIANÇAS COM FISSURA LABIOPALATINA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de bacharel em Fonoaudiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Pricila Sleifer

Porto Alegre

2022

MARÍLIA SANTOS DE LIMA

**AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E COMPORTAMENTAL DA AUDIÇÃO EM  
CRIANÇAS COM FISSURA LABIOPALATINA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado e aprovado para obtenção do título em Bacharel em Fonoaudiologia no Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 04 de maio de 2022.

Profa. Dra. Ana Paula Ramos de Souza  
Coordenadora da COMGRAD Fonoaudiologia

Banca Examinadora

---

Profa. Dra. Pricila Sleifer – **Orientadora**

Doutora em Ciências Médicas: Pediatra pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora Associada (nível 3) do Departamento de Saúde e Comunicação Humana (UFRGS)

---

Profa. Dra. Eliara Pinto Vieira Biaggio- **Examinadora**

Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora Associada (nível I) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

---

Profa. Dra. Sílvia Dornelles – **Examinadora**

Doutora em Ciências Médicas: Pediatra pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora Adjunta do Curso de Fonoaudiologia do Departamento de Saúde e Comunicação Humana (UFRGS)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais Geiza e Antônio Carlos e ao meu irmão Felipe, por todo amor, carinho e apoio nessa trajetória e por possibilitarem essa conquista.

Ao meu namorado Dirceu, por ser meu porto seguro e estar comigo em todos os momentos, que tenhamos muitos anos e conquistas juntos.

À Profa. Dra. Pricila Sleifer, pela parceria e por todos os ensinamentos com tanto carinho e dedicação.

Às amigas que a Fonoaudiologia me proporcionou, Cecília e Michelle, Caroline, Clarissa e Jacqueline, às admiro muito.

Às amigas Danieli e Klarissa, por todos os bons momentos que há anos celebramos juntas.

Ao grupo de Estudos, Pesquisa e Extensão em Eletrofisiologia da Audição e Neuroaudiologia da UFRGS que possibilitou este estudo.

À banca examinadora, Profa. Dra. Eliara Biaggio e Profa. Dra. Sílvia Dornelles pela atenção e contribuições com este trabalho.

Às crianças e seus responsáveis que aceitaram participar deste estudo e contribuir com a ciência.

Aos professores do curso de Fonoaudiologia e às preceptoras e supervisoras de estágios, que fizeram parte da minha formação acadêmica.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Caracterização da amostra.....	30
<b>Tabela 2.</b> Resultado da análise das médias das latências e amplitudes do MMN entre crianças com e sem fissura labiopalatina.....	31
<b>Tabela 3.</b> Comparação dos resultados dos testes comportamentais entre crianças com e sem fissura labiopalatina.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ATL</b>	Audiometria Tonal Liminar
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>dBNA</b>	Decibel Nível de Audição
<b>dBNS</b>	Decibel Nível de Sensação
<b>DCV</b>	Dicótico Consoante Vogal
<b>TDD</b>	Teste Dicótico de Dígitos
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EFV</b>	Esfíncter Velofaríngeo
<b>FLP</b>	Fissura Labiopalatina
<b>Fpz</b>	Posição do Eletrodo Terra
<b>Fz</b>	Posição do Eletrodo Ativo
<b>GC</b>	Grupo Controle
<b>GIN</b>	<i>Gaps In Noise</i>
<b>GE</b>	Grupo Estudo
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>Hz</b>	<i>Hertz</i>
<b>IPRF</b>	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
<b>JCIH</b>	<i>Joint Committee on Infant Hearing</i>
<b>LRF</b>	Limiar de Reconhecimento de Fala
<b>MAE</b>	Meato Acústico Externo

<b>MASBE</b>	Módulo de Aquisição de Sinais Bioelétricos
<b>MIA</b>	Medidas de Imitância Acústica
<b>μseg</b>	Microsegundo
<b>ms</b>	Milissegundo
<b>MLD</b>	<i>Masking Level Difference</i>
<b>MMN</b>	<i>Mismatch Negativity</i>
<b>M1</b>	Posição do Eletrodo de Referência na Mastoide Direita
<b>M2</b>	Posição do Eletrodo de Referência na Mastoide Esquerda
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PAC</b>	Processamento Auditivo Central
<b>PEATE</b>	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
<b>PPS</b>	<i>Pitch Pattern Sequence</i>
<b>PSI</b>	<i>Pediatric Speech Intelligibility</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SPSS</b>	<i>Software Statistic Package of Social Science</i>
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\mu\text{V}$  *Microvolt* – Unidade de Medida da Amplitude

$\Omega$  Ohm – Unidade de Medida da Impedância



## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
LISTA DE SÍMBOLOS.....	8
<b>ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>10</b>
RESUMO.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
MÉTODO.....	14
RESULTADOS.....	20
DISCUSSÃO.....	21
CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	25
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>33</b>
APÊNDICE A – Termo de assentimento para a criança .....	33
APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	35
APÊNDICE C – Protocolo de coleta de dados .....	38
APÊNDICE D – Anamnese .....	40
APÊNDICE E – Termo de compromisso de utilização e divulgação de dados .....	42
<b>ANEXOS.....</b>	<b>43</b>
ANEXO A - Normas da Revista International Archives of Otorhinolaryngology.....	43

**ARTIGO ORIGINAL****AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E COMPORTAMENTAL DA AUDIÇÃO EM CRIANÇAS COM FISSURA LABIOPALATINA**

Marília Santos de Lima<sup>1</sup>e Pricila Sleifer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor Correspondente: Marília Santos de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0943-3545>

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Porto Alegre, RS, Brasil.

Ramiro Barcelos, 2777, Santa Cecília, Porto Alegre/RS

CEP: 90035003

(51) 33085066 – mariliadelima21@gmail.com

Área: Audiologia

Tipo de Manuscrito: Artigo original de pesquisa

Não há nenhum conflito de interesse

Fonte de financiamento: Programa de Iniciação Científica UFRGS.

## RESUMO

**Introdução:** Crianças acometidas por fissura labiopalatina frequentemente apresentam quadros de otite média que levam a uma barreira na condução sonora podendo afetar a detecção do som e seu processamento no sistema nervoso central, podendo acarretar prejuízos na percepção da fala em consequência de falhas na análise dos sinais sonoros. **Objetivo:** Analisar os achados das avaliações comportamentais e eletrofisiológicas da audição em crianças com fissura palatina e comparar a um grupo controle. **Métodos:** Estudo transversal e comparativo. A amostra foi composta por 54 crianças de 7 a 11 anos divididas em grupo estudo, com 18 crianças acometidas por fissura palatina completa, e grupo controle, com 36 crianças sem fissura, duplamente pareado por idade e sexo. Foram realizadas: avaliação audiológica periférica básica, avaliação eletrofisiológica (Mismatch Negativity e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico) e avaliação comportamental (Dicótico de Dígitos, Dicótico Consoante Vogal, Pediatric Speech Intelligibility, Gaps in Noise e Pitch Pattern Sequence). **Resultados:** O grupo estudo obteve média da latência do Mismatch Negativity 237,63 ( $\pm$  66,95); média da amplitude 2,78 ( $\pm$  0,71). No grupo controle, a média da latência foi 171,24 ( $\pm$  25,92) e média da amplitude 3,90 ( $\pm$  0,74). Na comparação entre grupos, os achados foram significativos ( $p < 0,001$ ) para os testes Pediatric Speech Intelligibility, Gaps in Noise e Pitch Pattern Sequence. Não houve diferença significativa para orelhas e sexo em nenhum procedimento. **Conclusão:** Na amostra estudada as crianças do grupo estudo apresentaram pior desempenho nas avaliações eletrofisiológicas e comportamental do processamento auditivo central quando comparadas a um grupo controle.

**PALAVRAS-CHAVES:** fissura palatina; audição; criança; processamento auditivo; eletrofisiologia

## INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina (FLP) é uma anomalia congênita craniofacial caracterizada por malformações que comprometem a integridade do lábio e/ou palato, estabelecidas no período embrionário, entre a quarta e a oitava até a décima-segunda semana de gestação.<sup>1-4</sup> Sua incidência varia em torno de 1 a cada 700 recém-nascidos vivos no mundo.<sup>2,5,6</sup> No Brasil, estima-se que a prevalência varie entre 0,19 e 1,54 a cada 1000 nascidos vivos.<sup>3,5,7</sup>

De acordo com o Joint Committee on Infant Hearing (JCIH), dentre os fatores de risco para perda auditiva na infância estão as anomalias craniofaciais, tais como a FLP. Assim, pode-se incluir indivíduos com FLP como um grupo de risco para alterações auditivas.<sup>8,9</sup> Cabe ressaltar que a principal alteração auditiva nessa população é a otite média, em virtude de malformações anatômicas e/ou funcionais da tuba auditiva e da região do esfíncter velofaríngeo (EFV).<sup>10-12</sup> O EFV envolve a musculatura do palato mole e das paredes laterais e posterior da faringe, formando assim um grupamento muscular entre a oro e a nasofaringe que possui uma íntima relação com a tuba auditiva.<sup>13,14</sup> A tuba auditiva é um canal que interliga a cavidade timpânica e a nasofaringe e permanece a maior parte do tempo fechada, sendo o músculo tensor do véu palatino o responsável pela abertura e fechamento da tuba auditiva durante o processo de deglutição. Além disso, a tuba auditiva protege contra a pressão e secreções provenientes da nasofaringe, além de drenar as secreções produzidas na orelha média.<sup>10,11,15</sup>

O principal motivo para a ocorrência da otite média em crianças com FLP aparenta ser a disfunção tubária crônica, em virtude de uma irregularidade no mecanismo de abertura da tuba auditiva. Nos casos das crianças acometidas por FLP, a tuba não se abre durante a deglutição em razão do músculo tensor do véu palatino não executar sua função, dado que esse permanece firme em sua inserção no palato ou possui modificações em seu trajeto e inserção. Uma vez que a ventilação não ocorre, a obstrução tubária pode levar ao aparecimento de um líquido estéril na orelha média.<sup>10,14</sup>

A secreção presente na orelha em um quadro de otite média leva a dificuldades na transmissão do som, e por conta do seu caráter oscilante há uma flutuação na

detecção dos sons levando a uma falta de regularidade de estimulação auditiva, prejudicando o desenvolvimento auditivo, em especial com prejuízos nas habilidades do Processamento Auditivo Central (PAC), responsável pela eficácia e efetividade com que o Sistema Nervoso Central (SNC) processa a informação auditiva que recebe, e à atividade neurobiológica que origina os potenciais auditivos eletrofisiológicos.<sup>11,16-18</sup>

O PAC pode ser avaliado utilizando-se medidas eletrofisiológicas e comportamentais. Um dos potenciais que podem ser utilizados na avaliação é o Mismatch Negativity (MMN), um Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência que representa o registro da atividade elétrica que acontece no sistema auditivo em resposta a uma estimulação acústica. Seus sítios geradores são o córtex frontal, o tálamo e o hipocampo e reflete as habilidades de atenção involuntária, memória, processamento e discriminação auditiva.<sup>19-21</sup>

Encontrou-se na literatura científica estudos que avaliam o processamento auditivo na população infantil acometida por FLP fazendo uso de testes comportamentais.<sup>11,22-25</sup> Verificou-se também pesquisas que estudaram a avaliação auditiva periférica nessa população.<sup>10,26</sup> Ao passo que, pesquisas utilizando avaliação eletrofisiológica da audição em crianças com FLP verificou-se alguns estudos utilizando o procedimento MMN<sup>27-30</sup> e potenciais evocados auditivos de média latência.<sup>11</sup> Até o presente momento, na literatura científica consultada, não encontrou-se estudos utilizando na avaliação do processamento auditivo procedimentos comportamentais e eletrofisiológicos (utilizando o MMN) em crianças com FLP.

Considerando a necessidade de ampliar os conhecimentos a respeito das alterações auditivas do PAC na população com FLP combinando procedimentos audiológicos periféricos e centrais, a escassez de estudos com essa metodologia e o investimento em pesquisas científicas para uma fonoaudiologia baseada em evidências, justifica-se a realização deste estudo.

Portanto, na tentativa de ampliar as evidências e apresentar cientificamente a importância da avaliação do sistema auditivo central e suas possíveis repercussões na população em estudo, teve-se por objetivo principal analisar os achados de testes comportamentais e eletrofisiológico em crianças acometidas por fissura palatina e

comparar a um grupo controle. Como objetivos específicos, caracterizou-se a amostra, analisou-se os valores de latências e amplitudes do MMN, a correlação entre juízes na análise das ondas do MMN e os resultados dos testes comportamentais em consonância com a hipótese de que os frequentes quadros de otite média causados pela fissura palatina podem ser responsáveis por alterações em habilidades do PAC nessa população.

## **MÉTODO**

Estudo transversal e comparativo, cujo desfecho foi a observação dos achados da avaliação eletrofisiológica e da avaliação comportamental em crianças com FLP e a comparação desses achados com um grupo controle. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sob número 25000.089325/2006-58. Inicialmente as crianças assinaram o termo de assentimento (APÊNDICE A) e os pais ou responsáveis consentiram a participação após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - APÊNDICE B), no qual ficou explícito o delineamento da pesquisa, procedimentos, objetivos, risco e benefícios do estudo.

A amostra foi constituída por 54 crianças, de ambos os sexos, com idades entre sete anos e 11 anos e 11 meses, divididos em Grupo Estudo (GE) composto de 18 crianças acometidas por FLP completa, provenientes de um ambulatório de referência em atendimento a FLP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e em Grupo Controle (GC) composto de 36 crianças sem FLP, com desenvolvimento típico, sem queixas auditivas e com limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, duplamente pareadas por sexo e idade.

Para compor o GE, as crianças deviam obedecer aos seguintes critérios:

- Crianças provenientes de um ambulatório referência em atendimento a crianças com FLP do HCPA;
- Ter diagnóstico de fissura palatina ou labiopalatina completa;
- Apresentar, no mínimo, quatro episódios de otite média ao ano, por mais de dois anos consecutivos;

- No dia das avaliações ter limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, limiares inferiores ou iguais a 15 dBNA (sem gap aéreo-ósseo superior a 10dBNA) em todas as frequências testadas<sup>31</sup> em ambas as orelhas, confirmados pela audiometria tonal liminar e audiometria vocal;
- Meatoscopia sem presença de cerúmen;
- Apresentar curva timpanométrica do tipo A<sup>32</sup> e presença de reflexos acústicos contralaterais e ipsilaterais em ambas as orelhas nas medidas de imitância acústica (MIA);
- presença das ondas I, III e V no exame Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) com latências interpicos dentro dos padrões de normalidade segundo Webster
- Estar apto para realizar todas as avaliações propostas.

Para compor o GC, as crianças deviam obedecer aos seguintes critérios:

- Crianças com desenvolvimento global típico, sem queixas auditivas ou de aprendizagem;
- Meatoscopia sem presença de cerúmen;
- No dia das avaliações ter limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, limiares inferiores ou iguais a 15 dBNA (sem gap aéreo-ósseo superior a 10dBNA) em todas as frequências testadas<sup>31</sup> em ambas as orelhas, confirmados pela audiometria tonal liminar e audiometria vocal;
- Apresentar curva timpanométrica do tipo A<sup>32</sup> e presença de reflexos acústicos contralaterais e ipsilaterais em ambas as orelhas MIA;
- Estar apto para realizar todas as avaliações propostas.

Foram excluídos do estudo os sujeitos que se encaixavam nos seguintes critérios:

- Crianças com deficiência intelectual ou neurológica evidente ou autorrelatada que impedisse a realização de algum exame;
- Crianças que, por qualquer razão, não concluíram as avaliações estipuladas.

As avaliações foram realizadas no Núcleo de Estudos em Eletrofisiologia da Audição da UFRGS. Os procedimentos propostos para este estudo foram anotados no protocolo de coleta de dados (APÊNDICE C) e são descritos a seguir.

Inicialmente, realizou-se anamnese (APÊNDICE D), elaborada pelas pesquisadoras, abordando dados gerais como: nome, idade, sexo, escolaridade, dominância manual, dados relativos à FLP, histórico auditivo e otológico, histórico escolar, desenvolvimento global e queixas de saúde geral, entre outros.

Previamente à avaliação eletrofisiológica e comportamental das habilidades do PAC, foi realizada inspeção visual do meato acústico externo (MAE) com o otoscópio da marca *Welch Allyn*. A audiometria tonal liminar (ATL) foi realizada em cabina acusticamente tratada, com o audiômetro *Harp* da marca *Inventis*, previamente calibrado, e fones supra-aurais nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000Hz por via aérea, e nas frequências de 500, 1000, 2000, 3000 e 4000Hz por via óssea. As crianças deveriam apresentar limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade no dia das avaliações, ou seja, apresentarem média quadritonal (500, 1000, 2000 e 4000Hz na via aérea) menor ou igual a 15 dBNA, de acordo com classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>31</sup>

Na audiometria vocal, foram realizados os testes Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF), onde foram apresentadas 25 palavras monossílabas a uma intensidade fixa e confortável calculada em 40dBNA acima do valor da média tritonal, em ambas as orelhas e solicitado que a criança repita as mesmas corretamente; e Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF), da mesma forma a intensidade inicial usada foi de 40dBNA acima da média quadritonal, onde são apresentadas palavras trissílabas as quais o paciente deve repeti-las, sendo a intensidade gradativamente diminuída até alcançar o nível de intensidade no qual o paciente repetiu 50% das palavras apresentadas. Nos casos de as crianças apresentarem alterações na fala, foram utilizadas figuras, para que a criança apontasse a figura quando ouvisse a palavra solicitada.

Após, foi realizada as MIA com o equipamento Impedance Audiometer AT235h da marca Interacoustics. A pesquisa da curva timpanométrica deveria ser do tipo "A" de acordo com a classificação Jerger (1970)<sup>32</sup> no dia das avaliações. Em seguida, foi realizada a pesquisa dos reflexos acústicos contralateral e ipsilateral nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz, em cada orelha, que igualmente devem estar presentes no dia das avaliações. Subsequentemente, deu-se início a avaliação eletrofisiológica,



composta dos exames PEATE e MMN. Para registro dos exames eletrofisiológicos foi usado o equipamento *Masbe ATC Plus* da marca *Contronic®*, de dois canais e fones de inserção *Earphone TONE™ GOLD* em ambas as orelhas. As avaliações aconteceram em uma sala silenciosa, acusticamente e eletricamente tratada.

Para limpeza da pele foi utilizado esfoliante *Nuprep®*, álcool e gaze comum; os eletrodos de prata fixados com pasta eletrolítica (*Ten20conductive®*) e fita adesiva *Micropore®* nas posições frente (Fpz como eletrodo terra), Fz (como eletrodo ativo) próximo ao couro cabeludo, e na duas mastoídes como eletrodo de referência (M1 na mastoide direita e M2 na mastoide esquerda). Confirmada impedância menor ou igual a  $5\Omega$  (*ohms*), diferença de impedância entre os eletrodos menor de  $2\Omega$  e realizada varredura do eletroencefalograma (EEG), para identificação de fatores de interferência durante o exame, iniciou-se o exame. Os pacientes receberam orientação a sentar-se de forma confortável e relaxados em uma poltrona, sem tensionar, cruzar ou movimentar os membros e a cabeça durante as avaliações e permanecer com os olhos abertos.

O registro do PEATE, foi realizado para verificação da integridade da via auditiva, ou seja, para certificação de que o estímulo chegava até a região de tronco encefálico. O estímulo clique foi apresentado separadamente nas orelhas direita e esquerda, em uma velocidade de 27,7 estímulos por segundo, sendo promediados 2048 *sweeps* na intensidade de 80dBNA. Utilizou-se uma janela de registro de 12 ms, filtro passa alto de 100Hz e passa baixo de 3000Hz, duração do estímulo de 100  $\mu$ seg e polaridade rarefeita. Para garantir a reprodutibilidade da onda, foram realizados dois traçados de cada orelha. As latências absolutas das ondas do PEATE clique deveriam estar dentro dos valores esperados (ms) próximos a: onda I=1,54, onda III=3,69 e onda V=5,54; quanto aos intervalos interpicos, os valores esperados (ms) próximos a: I-III=2,14; III-V=1,86; I-V=4,00.<sup>33</sup>

Para registro do MMN de modo monoaural, foi fornecido um estímulo distrator (vídeo sem som) e instruído que a criança concentrasse sua atenção ao vídeo e não aos sons, com a intenção de que assim ela desviasse sua atenção aos estímulos e a onda pudesse ser captada. Em relação aos parâmetros utilizados para o registro do MMN, os estímulos foram apresentados a uma intensidade de 70 a 80dBNA, com frequência de 750Hz para o estímulo frequente e 1000Hz para o estímulo raro. Foi

utilizada uma polaridade alternada, com promediações de 300 estímulos, sendo 80% de estímulos frequentes e 20% de estímulos raros. A atividade elétrica foi filtrada com filtro passa-alto de 1Hz e passa-baixo de 20Hz, janela temporal de 500ms e amplitude do traçado de até 7,5 $\mu$ V.

Em relação aos critérios utilizados para análise, a latência do MMN foi marcada no menor pico de máxima amplitude a partir de 150 ms. Os critérios de normalidade adotados para o exame se basearam nos padrões sugeridos por Korpilahti et al.<sup>34</sup> Cabe salientar que para análise dos registros do MMN, dois juízes da área da audiolgia dotados de conhecimento e experiência prévia em eletrofisiologia da audição analisaram os registros, e para cada onda foram realizadas duas coletas para verificar a replicabilidade. Para garantir maior confiabilidade dos resultados, realizou-se o teste Kappa.

Para verificar a concordância da análise do MMN foram utilizados os métodos estatísticos de Kappa.<sup>35</sup> A correlação entre a força de concordância e o valor de Kappa foi interpretada com base na escala: <0,00 (pobre), 0,00-0,20 (desprezível), 0,21-0,40 (fraca), 0,41-0,60 (moderada), 0,61-0,80 (substancial) e 0,81-1,00 (quase perfeita). A interpretação do Coeficiente de Correlação Interclasse (I) foi baseada na seguinte classificação: valor de I < 0,4 (pobre força de correlação), I entre 0,4 - 0,75 (força de correlação satisfatória) e I > 0,75 (força de correlação excelente).<sup>36</sup>

A avaliação comportamental foi composta pelos seguintes testes: Pediatric Speech Intelligibility (PSI), Teste Dicótico de Dígitos (TDD), Dicótico Consoante Vogal (DCV), Gaps In Noise (GIN), Pitch Pattern Sequence (PPS) e Masking Level Difference (MLD). A bateria de testes escolhida para avaliar o PAC foi composta em conformidade com as recomendações da Academia Brasileira de Audiologia.<sup>37</sup> As avaliações foram realizadas em uma cabina acusticamente tratada e silenciosa, utilizando o audiômetro Harp da marca Inventis, conectado a um computador com as faixas utilizadas na bateria comportamental e os sujeitos participantes receberam orientações para permanecer sentados, em uma cadeira dentro da cabina.

Antes da realização dos testes, os sujeitos participantes eram instruídos quanto a realização de cada teste e foram previamente treinados para garantir a compreensão da tarefa. A seguir são apresentados os testes utilizados.

PSI com mensagem competitiva ipsilateral: apresentava-se, de forma simultânea, uma mensagem competitiva em formato de história e uma sequência de dez frases na mesma orelha, pede-se que o indivíduo indique qual das frases em formato de gravura foi escutada. Utiliza-se uma intensidade para a mensagem principal de 40dBNS e uma intensidade igual e 15dBNS maior na mensagem competitiva. Esse teste avalia habilidade auditiva de figura-fundo.<sup>38</sup>

TDD: apresentava-se simultaneamente quatro dígitos dissílabos (quatro, cinco, sete, oito ou nove), sendo um par de dígitos em cada orelha a uma intensidade de 50 dBNS, totalizando quatro listas de 20 composições de quatro dígitos. Em um primeiro momento, o indivíduo deveria repetir oralmente os quatro dígitos apresentados. Após, o indivíduo deveria repetir os dígitos apresentados apenas na orelha selecionada. O teste avalia habilidade de figura-fundo para sons verbais.<sup>38</sup>

DCV: apresentava-se simultaneamente duas sílabas diferentes (pa, ta, ca, da, ba ou ga), uma em cada orelha a uma intensidade de 55 dBNS, sendo seis sílabas em cada orelha a cada lista. O indivíduo deveria repetir as sílabas escutadas em ambas as orelhas ou a de melhor compreensão. Posteriormente, repetia-se a sílaba apresentada apenas na orelha de pior desempenho. Esse teste avalia figura-fundo para sons verbais.<sup>38</sup>

Padrão de Frequência ou PPS: apresentava-se uma sequência de três sons, sendo dois deles em uma frequência alta e o terceiro em uma frequência baixa. O indivíduo deveria responder oralmente qual a sequência de três tons apresentada a uma intensidade de 50 dBNS. Esse procedimento avalia ordenação temporal.<sup>38,39</sup>

GIN: o sujeito avaliado deveria levantar a mão quando identificasse um *gap*, em meio a um trecho de ruído, a uma intensidade de 50dBNS, podendo haver nenhum, um, dois ou três gaps em cada segmento de ruído (com duração de seis segundos de ruído branco), sendo que os gaps têm a duração (de 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 15, ou 20 ms) e posição variável. Pesquisou-se o menor limiar em que o paciente identificou o gap em pelo menos quatro das seis apresentações. Esse procedimento avalia resolução temporal.<sup>38,40</sup>

Limiar diferencial de mascaramento ou MLD: apresentava-se um ruído e, em meio a esse som, tons pulsáteis em ambas as orelhas, podendo estarem ou não

presentes. O indivíduo deveria levantar a mão quando identificasse a presença do tom. A intensidade utilizada foi de 50dBNS.<sup>38,41</sup>

Os dados dessa pesquisa foram armazenados em uma planilha no programa Microsoft Excel, e posteriormente analisados no software Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e as qualitativas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste *t-student* ou a Análise de Variância (ANOVA) foi aplicado; a comparação entre as orelhas foi realizada pelo teste *t-student* para amostras pareadas. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e intervalo de confiança de 95%. Objetiva-se disponibilizar os resultados obtidos do presente estudo ao conhecimento público, através da publicação em revista científica.

## RESULTADOS

A casuística foi composta por 54 crianças, divididas em GE, composto por 18 crianças acometidas por FLP completa, e GC, composto por 36 crianças sem FLP, duplamente pareado por idade e sexo. A caracterização da amostra deste estudo pode ser visualizada na Tabela 1.

Na comparação entre grupos, não houve diferenças estatísticas entre as orelhas ( $p=0,427$ ) e em relação ao sexo ( $p=0,395$ ) em nenhum procedimento em ambos os grupos. Na tabela 2, constam os resultados obtidos na avaliação do MMN para as variáveis latência e amplitude no GE e no GC. A partir dos dados apresentados, foram percebidas diferenças estatisticamente significantes entre os valores de latência e de amplitude das crianças com FLP quando comparadas ao GC.

Na tabela 3, constam os resultados dos testes comportamentais realizados. Nesse estudo, os achados foram significativos ( $p < 0,001$ ) para os testes PSI, GIN e PPS.

Houve excelente concordância entre juízes na análise dos componentes dos potenciais evocados auditivos de longa latência MMN (Kappa 0,84). De acordo com o coeficiente de correlação interclasse, obteve-se 0,76 para o MMN, havendo uma correlação quase perfeita.

## DISCUSSÃO

A presente pesquisa avaliou uma amostra de 54 crianças, sendo 10 do sexo feminino e 8 do sexo masculino acometidas por FLP completa formando o GE e um GC para comparação dos resultados, pareados por sexo e idade. Os achados do presente estudo fornecem evidências por meio de avaliações eletrofisiológicas e comportamentais de que crianças com FLP podem apresentar alterações nas habilidades auditivas do PAC.

O conhecimento sobre as dificuldades auditivas nessa população pode contribuir para o desenvolvimento de um melhor planejamento terapêutico, com inclusão de treinamento auditivo, a fim de melhorar o desempenho dessas habilidades no processamento das informações sonoras recebidas.<sup>11</sup>

Com o intuito de obter-se um panorama mais adequado do funcionamento das habilidades auditivas centrais, recomenda-se aplicar testes comportamentais e eletrofisiológicos.<sup>42</sup> Enquanto as medidas comportamentais buscam avaliar diversas habilidades auditivas e estudar como os indivíduos utilizam essas capacidades, os testes eletrofisiológicos possibilitam mensurar a atividade elétrica da via auditiva e fornecer maiores informações sobre o funcionamento auditivo central.<sup>43</sup>

No presente estudo, verificamos que na análise comparativa entre orelhas do GE, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para os valores de latência e amplitude. Tais achados são semelhantes a estudos anteriores, nos quais também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para tais valores na população infantil.<sup>44-46,50</sup>

Igualmente, não foram detectadas diferenças para valores de latência e amplitude do MMN em relação ao sexo das crianças dessa amostra. Estes resultados corroboram com achados obtidos em estudos realizados com pesquisa do MMN em crianças que não encontraram diferenças entre os sexos dos participantes.<sup>28,46,47</sup>

As variáveis latência e amplitude são as principais análises na avaliação do MMN. A latência corresponde ao ponto mais negativo da onda pesquisada e refere-se ao tempo necessário para a distinção entre o estímulo raro e o estímulo padrão, sendo que seu valor sofre influência da idade. Ao passo que a amplitude, relaciona-

se as habilidades do sistema auditivo em diferenciar os estímulos, reflete a quantidade de neurônios recrutados para tarefa, reflete a eficácia das funções neurais, estimando a quantidade de neurônios ativados por estimulação auditiva.<sup>48-50,54</sup>

Aumento significativo nos valores de latência e diminuição nos valores de amplitude da avaliação eletrofisiológica no grupo de crianças com FLP foram identificados na amostra analisada e são igualmente encontrados em estudos com grupos compostos por bebês e crianças também avaliadas pelo potencial evocado auditivo MMN.<sup>28-30</sup>

Em relação à avaliação comportamental das habilidades do PAC, o presente estudo verificou desempenho inferior no GE quando comparado ao GC para os testes GIN, PSI e PPS, o que demonstra que indivíduos com FLP podem apresentar dificuldade nas habilidades auditivas de figura-fundo, resolução e ordenação temporal. Outras pesquisas também verificaram alteração na avaliação comportamental do PAC na população acometida por fissura.<sup>24,25,51,52</sup>

As experiências auditivas pelas quais o indivíduo passa durante a infância são significativas para o desenvolvimento das habilidades do processamento auditivo, bem como para o desenvolvimento da linguagem oral. Quando há um empecilho de natureza auditiva durante os primeiros anos de vida, tais como uma perda auditiva ou um histórico recorrente de otite média, esse desenvolvimento pode ser prejudicado.<sup>18,22,23</sup>

Pesquisadores referem que crianças acometidas por FLP, tendem a um maior comprometimento das habilidades do PAC, quando comparadas a um grupo típico, sendo que a otite média, patologia auditiva que apresenta uma elevada prevalência nas crianças com fissura palatina, pode ser considerada uma agravante das dificuldades encontradas. Isso pois, a flutuação da audição durante um quadro de otite média pode levar a uma captação e processamento da informação sonora inconsistente e incompleta.<sup>22,25,42,53,54</sup>

Os achados do presente estudo vão ao encontro de outras pesquisas que avaliaram crianças com FLP<sup>24</sup> e com histórico de otite média de repetição<sup>42</sup> e obtiveram resultados piores e com diferenças significativas quando comparadas a um grupo controle em testes comportamentais (TDD, GIN). Pesquisadores<sup>42,55</sup>concluíram

que o histórico de otite média de repetição pode impactar no processamento e na percepção da fala no ruído, em virtude da privação sensorial auditiva na fase aguda da doença.

Além disso, cabe ressaltar que o período de maior ocorrência de quadros de otite média de repetição na população infantil coincide com a principal fase do desenvolvimento da linguagem.<sup>55,56</sup> Uma adequada intervenção tem o potencial de melhorar significativamente o desempenho das habilidades auditivas, minimizando prejuízos e alterações.<sup>42,57</sup>

Na análise de correlação entre os testes eletrofisiológicos e comportamentais no GE, foi possível verificar associação entre o MMN e os testes GIN ( $p < 0.001$ ), PSI ( $p < 0.001$ ) e PPS ( $p < 0.001$ ), mostrando que o aumento da latência do MMN está diretamente relacionado à dificuldade de adquirir ou armazenar informações que se sucedem no tempo, ou seja, habilidade de resolução temporal.<sup>58</sup>

Na amostra estudada, crianças acometidas por FLP parecem necessitar de mais tempo para eliciar o componente MMN, impactando na velocidade da resposta do processamento sonoro, o que pode justificar as alterações encontradas no presente estudo, nos testes que avaliam as habilidades auditivas centrais. Uma das hipóteses prováveis é que a privação auditiva, nos frequentes quadros de otite média, possa ter ocasionado dificuldades nas habilidades auditivas centrais das crianças com FLP completa.

Deve-se ressaltar que os resultados obtidos e descritos nesta pesquisa não podem ser considerados como indicativos de uma unanimidade entre sujeitos acometidos com FLP e histórico de otite média de repetição. Entretanto, as dificuldades nas habilidades do processamento auditivo encontradas nesse estudo não podem ser desconsideradas e devem receber a atenção, atendimento e avaliação adequada em casos de suspeita de alterações nas habilidades auditivas centrais.

## **CONCLUSÃO**

Na amostra estudada, as crianças acometidas por FLP completa apresentaram pior desempenho tanto na avaliação eletrofisiológica quanto na avaliação com testes comportamentais do PAC, em relação ao GC. Na avaliação do MMN, o GE apresentou

respostas de latências aumentadas; além disso foram observadas alterações que poderiam resultar em dificuldades em diferentes habilidades do PAC, de resolução e ordenação temporal, figura-fundo, discriminação, memória e processamento auditivo e atenção involuntária. Ademais, os achados da presente pesquisa se fazem relevantes para a construção de uma fonoaudiologia baseada em evidências científicas voltadas as questões auditivas centrais na população com FLP.



## REFERÊNCIAS

1. Antunes CL, Aranha AMF, Lima E, et al. Planejamento Ortodôntico para Pacientes Portadores de Fissuras Labiopalatinas: Revisão de Literatura. UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde 2014;16(3):239-43.
2. Costa VCR, Silva RC, Oliveira IF, Paz LB, Pogue R, Gazzoni L. Aspectos etiológicos e clínicos das fissuras labiopalatinas. Rev Med Saude Brasilia 2018;7(2):258-268.
3. Almeida AMFL, Chaves SCL, Santos CML, Santana SF. Atenção à pessoa com fissura labiopalatina: proposta de modelização para avaliação de centros especializados, no Brasil. Saúde Debate 2017;41:156-166.
4. Freitas JAS, Neves LT, Almeida ALPF, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. J Appl Oral Sci 2012;20(1):9-15.
5. Martelli DRB, Machado RA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, Aquino SN, Júnior HM. Fissuras lábio palatinas não sindrômicas: relação entre o sexo e a extensão clínica. Braz J Otorhinolaryngol 2012;78(5):116-120.
6. Palone MRT, Silva TR, Vargas VPS, Dalben GS. A relação do gene IRF6 com a ocorrência de fissura labiopalatina. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba 2015;17(2):107-108.
7. Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MAF. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. Braz Oral Res 2009;23(1):38-42.
8. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. J Early Hear Detect Inter 2019;4(2):1-44.
9. Santos FR, Piazzentin-Penna SHA, Brandao GR. Avaliação audiológica pré-cirurgia otológica de indivíduos com fissura labiopalatina operada. Rev CEFAC 2011;13(2):271-280.
10. Amaral MIR, Martins JE, Santos MFC. Estudo da audição em crianças com fissura labiopalatina não-sindrômica. Braz J Otorhinolaryngol 2010;76(2):164-171.
11. Coelho, LA, Morais MFB, Rodrigues PAL, DeLuccia GCP, Nardez TMB, Futigami ABV. Treinamento auditivo domiciliar para crianças com alterações auditivas decorrentes da fissura labiopalatina. Rev CEFAC 2018;20(2):154-165.
12. Singh H, Maurya RK, Sharma P, Kapoor P, Mitaal T, Atri M. Effects of maxillary expansion on hearing and voice function in non-cleft lip palate and cleft lip palate patients with transverse maxillary deficiency: a multicentric randomized controlled trial. Braz J Otorhinolaryngol 2021;87(3):315-325.

13. Paniagua LM, Signorini AV, Costa SS, Collares MVM, Dornelles S. Comparison of videonasendoscopy and auditory-perceptual evaluation of speech in individuals with cleft lip/palate. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2013;17(3): 265-273.
14. Dornelles S, Paniagua LM, Costa SS, Collares MVM. Velopharyngeal Sphincter Pathophysiologic Aspects in the Cleft Palat. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2008;12(3):426-435.
15. Arunachalam D, Pendem S, Ravi P, Raja V B KK. Abnormalities of the muscles of the soft palate and their impact on auditory function in patients operated on for cleft palate: a case-control study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019;57(6):566-571.
16. American Speech-Language-Hearing Association - ASHA. (Central) Auditory Processing Disorders [Technical Report], 2005.
17. Musiek FE, Baran JA. The auditory system: anatomy, physiology, and clinical correlates. 2. ed. San Diego: Plural Publishing, 2018.
18. Oliveira LS, Oliveira ACS, Alcântara YB, et al. Study of Binaural Auditory Cortical Response in Children with History of Recurrent Otitis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2021; 25(04): e490-e495.
19. Ferreira DA, Bueno CD, Costa SS, Sleifer P. Aplicabilidade do Mismatch Negativity na população infantil: revisão sistemática de literatura. *Audiol Commun Res* 2017;22(e1831).
20. Jeronimo GM, Scherer APR, Sleifer P. Potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças com gagueira. *einstein (São Paulo)* 2020;18(eAO5225).
21. Näätänen R, Astikainen P, Ruusuvirta T, Huotilainen M. Automatic auditory intelligence: an expression of the sensory-cognitive core of cognitive processes. *Brain Res Rev* 2010;64(1):123-136.
22. Boscaroli M, Andre KD, Feniman MR. Crianças com fissura isolada de palato: desempenho nos testes de processamento auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2009;75(2):213-220.
23. Cardoso YMP, Cardoso MCAF, Costa-Ferreira MID. Correlação entre fissura labiopalatina e processamento auditivo (central). *Universitas: Ciências da Saúde* 2014;12(2):91-98.
24. Lemos ICC, Monteiro CZ, Camargo RA, Rissato ACS, Feniman MR. Teste Dicótico de Dígitos (etapa de escuta direcionada) em crianças com fissura labiopalatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(5):662-667.
25. Moraes TFD, Salvador KK, Cruz MS, Campos CF, Feniman MR. Processamento auditivo em crianças com fissura labiopalatina com e sem história de otite. *Arq Int Otorrinolaringol* 2011;15(4):431-436.

26. Mondelli MFCG, Ventura LMP, Feniman MR. Ocorrência de perda auditiva unilateral em pacientes com fissura labiopalatina. *Rev CEFAC* 2013;15(6):1441-1446.
27. Cheour M, Ceponiene R, Hukki J, Haapanen M-L, Näätänen R, Alho K. Brain dysfunction in neonates with cleft palate revealed by the mismatch negativity. *Clin Neurophysiol* 1999;110:324-328.
28. Ceponiene R, Hukki J, Cheour M, et al. Dysfunction of the auditory cortex persists in infants with certain cleft types. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(4):258-265.
29. Ceponiene R, Haapanen M-L, Ranta R, Näätänen R, Hukki J. Auditory sensory impairment in children with oral clefts as indexed by auditory event-related potentials. *J Craniofac Surg* 2002;13(4):554-66.
30. Yang FF, McPherson B, Shu H, Xiao Y. Central auditory nervous system dysfunction in infants with non-syndromic cleft lip and/or palate. *Int J Pediat Otorhinolaryng* 2012;76(1):82-89.
31. Organização Mundial da Saúde - OMS. Prevention of blindness and deafness. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/pbd/deafness/hearingimpairmentgrades/en>. Acesso em: 14 out.2020.
32. Jerger, J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngology* 1970:311-24.
33. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, et al. (Org.). *Tratado de Audiologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015:118-125.
34. Korpilahti P, Krause CM, Holopainen I, Lang AH. Early and late mismatch negativity elicited by words and speech-like stimuli in children. *Brain Lang* 2001;76:332-39
35. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*1977;33:159-74.
36. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: John Wiley & Son; 1986.
37. Academia Brasileira de Audiologia - ABA. Fórum de diagnóstico audiológico. São Paulo: 31º Encontro Internacional de Audiologia, 2016. Disponível em: [http://www.audiologiabrasil.org.br/31eia/pdf/forum\\_f.pdf](http://www.audiologiabrasil.org.br/31eia/pdf/forum_f.pdf). Acesso em: 14 out.2020.
38. Pereira LD, Frota S. Avaliação do Processamento Auditivo Testes comportamentais. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, et al. (Org.).

- Tratado de Audiologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015:160-170.
39. Delecrode CR, Cardoso ACV, Frizzo ACF, Guida HL. Testes tonais de padrão de frequência e duração no Brasil: revisão de literatura. *Rev CEFAC* 2014;16(1):283-293.
  40. Musiek FE, Shinn JB, Jirsa R, Bamiou D-E, Baran JA, Zaida E. GIN (Gaps-In-Noise) Test Performance in Subjects with Confirmed Central Auditory Nervous System Involvement. *Ear Hear* 2005;26(6):608-618.
  41. Mendes SC, Branco-Barreiro FCA, Frota S. Limiar diferencial de mascaramento: valores de referência em adultos. *Audiol Commun Res* 2017;22(e1746).
  42. Colella-Santos MF, Donadon C, Sanfins MD, Borges LR. Otitis Media: Long-Term Effect on Central Auditory Nervous System. *Bio Med Research* 2019:1-10.
  43. Berticelli AZ, Bueno CD, Rocha VO, Ranzan J, Riesgo RS, Sleifer P. Central auditory processing: behavioral and electrophysiological assessment of children and adolescents diagnosed with stroke. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019;86:1-9.
  44. Soares AJC, Sanches SGG, Neves-Lobo IF, Carvalho RMM, Matas CG, Cárnio MS. Potenciais evocados auditivos de longa latência e processamento auditivo central em crianças com alterações de leitura e escrita: Dados preliminares. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2011;15(4):486-91.
  45. Cheour M, Leppänen PHT, Kraus N. Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clin Neurophysiol* 2000;111(01):4-16.
  46. Ferreira DA, Bueno CD, Costa SS, Sleifer P. Mismatch Negativity in Children: Reference Values. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019;23(2):142-146.
  47. Souza AEH, Biaggio EPV. Verbal and Nonverbal Mismatch Negativity in Children with Typical Development: Variables Analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2021;25(3):399-406.
  48. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2544-90.
  49. Jansson-Verkasalo E, Eggers K, Järvenpää A, et al. Atypical central auditory speech-sound discrimination in children who stutter as indexed by the mismatch negativity. *J Fluency Disord* 2014;41:1-11.
  50. Roggia SM. Mismatch Negativity (MMN). In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, et al. (Org.). *Tratado de Audiologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015:151-159.

51. Carvalho NG, Novelli CVL, Colella-Santos MF. Fatores na infância e adolescência que podem influenciar o processamento auditivo: revisão sistemática. *Rev CEFAC* 2015;17(5):1590-1603.
52. Araújo LMM, Lauris JRP, Feniman MR. Children showing labial palatine fissures and a low weight at birth in central hearing tests. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2011;15(3):314-318
53. Ruegg TA, Cooper ME, Leslie EJ, et al. Ear Infection in Isolated Cleft Lip: Etiological Implications. *Cleft Palate Craniofac J* 2017;54(2):189-192.
54. Sanfins MD, Donadon C, Borges LR, Skarzynski PH, Colella-Santos MF. Long-term Effects of Unilateral and Bilateral Otitis Media and Myringotomy on Long-Latency Verbal and Non-Verbal Auditory-Evoked Potentials. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2020;24:413-22.
55. Borges, LR, M. D. Sanfins MD, Hein TA, Paschoal JR, Colella-Santos MF. Achados audiológicos e comportamentais em crianças submetidas à miringoplastia bilateral - um estudo comparativo. *Rev CEFAC* 2016;18(4):881-888.
56. Borges LR, Donadon C, Sanfins MD, Valente JP, Paschoal JR, Colella-Santos MF. The effects of otitis media with effusion on the measurement of auditory evoked potentials. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2020;133:10997.
57. Donadon C, Sanfins MD, Borges LR, Colella-Santos MF. Auditory training: Effects on auditory abilities in children with history of otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;118:177-180.
58. Brossi AB, Borba KC, Garcia CFD, Reis ACMB, Isaac ML. Verificação das respostas do mismatch negativity (MMN) em sujeitos adultos normais. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007(73);6:793-802.

## TABELAS

**Tabela 1.** Caracterização da amostra

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Estudo (n= 18)</b>	<b>Grupo Controle (n=36)</b>
<b>Idade (anos) ± DP</b>	9,2 ± 2,1	9,5± 2,3
<b>(min-máx)</b>	(7-11)	(7-11)
<b>Sexo – n (%)</b>		
<b>Masculino</b>	8 (44,44)	16 (44,44)
<b>Feminino</b>	10 (55,55)	20 (55,55)

**Legenda:** n= número de crianças; min – mínima; máx - máxima; DP= desvio padrão

**Tabela 2.** Resultado da análise das médias das latências e amplitudes do MMN entre crianças com e sem fissura labiopalatina

Variáveis	MMN		p-valor*
	Grupo Estudo (n= 18)	Grupo Controle (n= 36)	
	Média ± DP	Média ± DP	
<b>Latência (ms)</b>	237,63 ± 66,95	171,24 ± 25,92	0,001
<b>Amplitude (µv)</b>	2,78 ± 0,71	3,90 ± 0,74	0,041

**Legenda:** n=número; MMN=Mismatch Negativity; DP=desvio padrão \*Teste t-student

**Tabela 3.** Comparação dos resultados dos testes comportamentais entre crianças com e sem fissura labiopalatina

Testes Comportamentais	Grupo Estudo	Grupo Controle	p-valor*
	(n=18)	(n=36)	
	n (%)	n (%)	
<b>GIN</b>			
Normal	6 (33,33)	36 (100)	0.001
Alterado	12 (66,66)	0	
<b>TDD</b>			
Normal	10 (55,55)	36 (100)	0.031
Alterado	8 (44,44)	0	
<b>PPS</b>			
Normal	11 (61,11)	36 (100)	0.027
Alterado	7 (38,88)	0	
<b>PSI</b>			
Normal	12 (66,66)	36 (100)	0.048
Alterado	6 (33,33)	0	
<b>MLD</b>			
Normal	9 (50)	36 (100)	0.036
Alterado	9 (50)	0	
<b>DCV</b>			
Normal	16 (88,88)	36(100)	0.058
Alterado	2 (11,11)	0	

**Legenda:** n=número; GIN=Gaps In Noise; TDD=Teste Dicótico de Dígitos; PPS= Pitch Pattern Sequence; PSI= Pediatric Speech Intelligibility; MLD= Masking Level Difference; DCV= Dicótico Consoante Vogal \*Fisher Exact Test



## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Termo de Assentimento para Criança e Adolescente

**Você está sendo convidado para participar da pesquisa Avaliação Eletrofisiológica e Comportamental da Audição em Crianças com Fissura Labiopalatina. Seus pais permitiram que você participe.**

**Breve informação:** O Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) desenvolverá uma pesquisa de avaliação da audição em crianças com fissura labiopalatina na Clínica de Audiologia da UFRGS

**Objetivo:** Verificar a audição e as condições das vias auditivas de crianças com fissura labiopalatina.

**Procedimento:**

- 1) Será realizado um exame para verificar o mínimo que você consegue ouvir uns apitos. Você ficará sentada dentro de uma cabina e terá que apertar um botão sempre que ouvir os apitos que colocaremos por meio de fones de ouvidos (colocados em suas orelhas) e vibrador ósseo (colocado atrás da orelha).
- 2) Você continuará dentro de uma cabina, com os fones de ouvidos, e deverá realizar uma das seguintes ações: apontar as figuras das frases que forem ditas; repetir os números ou as sílabas que ouvir; identificar e responder oralmente uma sequência de sons ou identificar o som e levantar sua mão, de acordo com a orientação que você receber antes de cada teste.
- 3) Será realizado outro exame, onde serão apresentados alguns sons fracos e uns sons mais fortes. Para isso colocaremos uma borrachinha confortável em uma orelha, e na outra colocaremos um fone de ouvido. Você irá sentir uma leve pressão e ouvirá alguns apitos.
- 4) Por último, será realizado dois exames onde alguns pontos da sua pele (testa e atrás das orelhas) serão limpos com gaze e gel de limpeza de pele. Logo após, serão colocados alguns eletrodos nessas regiões, sendo fixados com esparadrapos. Esses eletrodos serão conectados a cabos ligados no computador, onde serão registradas as respostas do exame. Será colocado fones de ouvido nas orelhas e alguns sons serão emitidos. Enquanto

isso,deverá focar de maneira confortável sentado na poltrona e assistir a um vídeo sem som.

**Riscos:** A limpeza de alguns pontos da sua pele com o gel poderá causar pequena irritação, e a colocação dos fones de inserção (um tipo de protetor auditivo) poderá lhe causar pequeno desconforto. Se sentir qualquer desconforto, basta avisar que paramos os exames.

**Benefícios:** Você receberá uma avaliação auditiva gratuita.

Em caso de dúvidas depois da realização do exame, você poderá nos procurar pelos seguintes contatos: Marília Santos de Lima: (51) 981302699, e-mail mariliadelima21@gmail.com; Pricila Sleifer: (51) 33085017; ou ainda na secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da UFRGS (51) 3308-5698.

**Observação:** Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a outras pessoas as informações que você nos fornecer. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa Avaliação Eletrofisiológica e Comportamental da Audição em Crianças com Fissura Labiopalatina. Entendi todas as coisas que podem acontecer com a minha participação. Entendi que posso aceitar participar, mas que, a qualquer momento, posso desistir e não serei prejudicado.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora

Data:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa desenvolvida pelo Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) que visa realizar uma avaliação da audição em crianças com fissura labiopalatina na Clínica de Audiologia da UFRGS.

**Título:** Avaliação Eletrofisiológica e Comportamental da Audição em Crianças com Fissura Labiopalatina.

**Objetivo:** O projeto busca verificar audição e as condições das vias auditivas de crianças com fissura labiopalatina.

**Descrição dos procedimentos:** Primeiramente, será realizada inspeção do meato acústico externo e audiometria tonal liminar para verificar o limiar de audição e avaliar a função auditiva do seu filho (a). A criança permanecerá sentada dentro de uma cabina acústica e terá que responder a vários estímulos sonoros que serão emitidos por meio de fones de ouvidos (colocados em suas orelhas) e por um vibrador ósseo (colocado junto ao crânio). No momento em que ela ouvir um som, terá que apertar o botão. Após, terá que repetir uma lista de palavras apresentada pelo examinador da forma que compreender. Em seguida, será realizada as medidas de imitância acústica (timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos) na qual será introduzida uma sonda de borracha confortável em uma orelha, e na outra colocaremos um fone de ouvido e precisará apenas ficar em silêncio para observar se seu filho tem achados sugestivos de infecção de ouvido e para analisarmos se esses sons estão sendo conduzidos de uma maneira eficiente. A criança irá sentir uma leve pressão e ouvirá alguns apitos. Para realização dos testes comportamentais do processamento auditivo central, a criança permanecerá sentada dentro de uma cabina acústica e deverá responder aos testes propostos conforme orientação recebida antes da avaliação.

A avaliação eletrofisiológica será composta por dois testes: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e *Mismatch Negativity* (MMN), para isso alguns pontos da pele (testa e atrás das orelhas) serão limpos com gaze e gel de limpeza de pele. Logo após, serão colocados alguns eletrodos nessas regiões, sendo fixados com esparadrapos. Esses eletrodos serão conectados a cabos ligados no computador, onde serão registradas as respostas do exame. Será colocado fones de inserção nas orelhas da criança e alguns sons serão emitidos. Enquanto isso, seu filho

(a) deverá permanecer de maneira confortável sentado na poltrona e assistir a um vídeo sem som.

**Benefícios:** Seu filho (a) receberá uma avaliação auditiva gratuitamente.

**Riscos e desconfortos:** A limpeza de alguns pontos da pele poderá causar pequena irritação cutânea e a colocação dos fones de inserção poderá causar pequeno desconforto, porém é mínimo. Se a criança sentir qualquer desconforto as avaliações serão interrompidas imediatamente.

**Possibilidade de desistência:** O familiar, assim como a criança, terá plena liberdade de autorizar ou recusar sua participação. As avaliações serão encerradas a qualquer momento caso não queiram continuar os exames, sem custo ou qualquer penalização. Caso a criança sentir-se cansada, as avaliações serão interrompidas, podendo ser remar cadas em outro dia.

**Informações adicionais:** Trata-se de uma pesquisa de trabalho de conclusão do curso de fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Os resultados das avaliações serão analisados junto com os resultados de outros participantes e, após a conclusão, será publicado artigo científico com as informações apenas dos exames dos participantes, os dados pessoais de identificação serão mantidos em sigilo e não serão divulgados. Os dados serão armazenados na sala 315 do anexo I, campus saúde da UFRGS (Rua Ramiro Barcelos, nº 2777, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre – RS), por um período de 5 anos, após serão incinerados, você receberá uma cópia deste documento que deve ser assinado, junto com a pesquisadora responsável pela pesquisa.

**Mediante os esclarecimentos recebidos pela pesquisadora, eu \_\_\_\_\_ (nome completo), portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_, autorizo a participação do meu filho na pesquisa acima referida.**

Outros esclarecimentos ou informações sobre a pesquisa poderão ser obtidos com os pesquisadores pelos seguintes contatos: Marília Santos de Lima: (51) 981302699, e-mail mariliadelima21@gmail.com; Pricila Sleifer: (51) 33085017; ou ainda na secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da UFRGS, rua Ramiro Barcelos, 2600, fone (51) 3308-5698.

---

Assinatura do pai/responsável

---

Assinatura da pesquisadora

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



4000H								
z								

### 3. AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA (MMN)

ONDA MMN	ORELHA DIREITA	ORELHA ESQUERDA
Amplitude ( $\mu\text{V}$ )		
Latência (ms)		

### 4. TESTES COMPORTAMENTAIS

TESTE	RESULTADO	
	Orelha Direita	Orelha Esquerda
PSI ( <i>Pediatric Speech Intelligibility</i> )		
DD (Teste Dicótico de Dígitos)		
GIN ( <i>Gaps In Noise</i> )		
PPS ( <i>Pitch Pattern Sequence</i> )		
DCV (Dicótico Consoante Vogal)		
MLD ( <i>Masking Level Difference</i> )		

## APÊNDICE D - Anamnese

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) M ( ) F

Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Dominância manual: ( ) Destro ( ) Canhoto

Escolaridade: \_\_\_\_\_

**HISTÓRICO/QUEIXA:**


---



---

**FISSURA**

Tipo: \_\_\_\_\_

( ) Completa ( ) Incompleta

( ) Unilateral ( ) Esquerda ( ) Direita

( ) Bilateral

Cirurgia de correção do lábio ( ) Sim ( ) Não

Idade da cirurgia: \_\_\_\_\_

Cirurgia de correção do palato ( ) Sim ( ) Não

Idade da cirurgia: \_\_\_\_\_

**ESCOLARIDADE**

Frequenta escola desde qual idade?

Repetiu de ano? ( ) Sim ( ) Não

Qual(is)? \_\_\_\_\_

Aprende com facilidade? ( ) Sim ( ) Não

Especificar \_\_\_\_\_

Queixa da escola/professor? ( ) Sim ( ) Não

Especificar \_\_\_\_\_

Demora para realizar as tarefas? ( ) Sim ( ) Não

Especificar \_\_\_\_\_

Faz as tarefas: ( ) Sozinho ( ) Com ajuda

**AUDIÇÃO**

Primeiro episódio de otite:

Quantos episódios nos últimos 2 anos?

Especificar \_\_\_\_\_



Fez uso de tubo de ventilação? ( ) Sim ( ) Não

Quando?

Outras queixas auditivas

( ) Dor de ouvido ( ) Tontura ( ) Supuração ( ) Coceira ( ) Zumbido ( ) Ouvido tapado

Obs.: \_\_\_\_\_

Cirurgia de ouvido, nariz ou garganta?

\_\_\_\_\_

Assinale os comportamentos comuns:

( ) Fala alto ( ) Fala baixo ( ) Fala errado ( ) Ouve mal

( ) Aumenta o volume da TV ( ) Agitado ( ) Irritado ( ) Dorme mal

( ) Muito quieto ( ) Brinca sozinho ( ) Esquecido ( ) Desastrado

( ) Cai muito ( ) Briga muito ( ) Reclama de barulho ( ) Pedes para repetir o que foi falado

( ) Desatento ( ) Desorganizado

Outros? \_\_\_\_\_

### **DESENVOLVIMENTO GLOBAL**

Engatinhou? ( ) Sim ( ) Não Idade: \_\_\_\_\_

Andou com qual idade? \_\_\_\_\_

Primeiras palavras (idade): \_\_\_\_\_

Alteração na fala? \_\_\_\_\_

### **SAÚDE GERAL**

Doenças prévias: ( ) Sarampo ( ) Catapora ( ) Caxumba ( ) Rubéola ( ) Meningite ( )

Bronquite ( ) Pneumonia ( ) Rinite ( ) Sinusite ( ) Adenoides ( ) Convulsões

( ) Respiração oral ( ) Infecção de garganta ( ) Resfriados constantes

Outras? \_\_\_\_\_

Hospitalizações? ( ) Sim ( ) Não

Uso contínuo de medicamentos? ( ) Sim ( ) Não

Quais? \_\_\_\_\_

Outras queixas de saúde? Quais?

### **OUTRAS OBSERVAÇÕES:**

## APÊNDICE E - Termo de Compromisso de Utilização e Divulgação de Dados

**Título da Pesquisa:**

Avaliação Eletrofisiológica e Comportamental da Audição em Crianças com Fissura Labiopalatina

**Pesquisador Responsável:** Pricila Sleifer

Eu, pesquisadora responsável pela pesquisa acima identificada, declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas na **Resolução Nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde**, assumo, neste termo, o compromisso de, ao utilizar os dados e/ou informações coletados nos prontuários dos sujeitos da pesquisa, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos mesmos. Assumo ainda neste termo o compromisso de destinar os dados coletados somente para o projeto ao qual se vincula. Todo e qualquer outro uso deverá ser objeto de um novo projeto de pesquisa que deverá ser submetido à apreciação do **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, pelo que assino o presente termo.

Porto Alegre, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

**Pesquisador Responsável**

## ANEXOS

### ANEXO A - Normas da Revista International Archives of Otorhinolaryngology

International Archives of Otorhinolaryngology (IAO) is an international peer-reviewed journal dedicated to otolaryngology– head and neck surgery, audiology, and speech therapy. IAO is published every three months and supports the World Health Organization (WHO) and of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) politics regarding registration of clinical trials. Therefore we only accept for publication articles of clinical trials that have been given a number of identification from one of the Clinical Essay Registry validated by the criteria established by the WHO and the ICMJE, the links to which are available at the ICMJE (<http://www.icmje.org/>).

The identification number should be given at the end of the abstract. IAO reserves the right to exclusive publication of all accepted manuscripts. We will not consider any manuscript previously published nor under review by another publication. Once accepted for review, the manuscript must not be submitted elsewhere. Transfer of copyright to IAO is a prerequisite of publication. All authors must sign a copyright transfer form. The editors and Thieme combat plagiarism, double publication, and scientific misconduct with the software CrossCheck powered by iThenticate. Your manuscript may be subject to an investigation and retraction if plagiarism is suspected.

All submissions follows double blind peer-review process. Manuscripts can be submitted free of charge (no APCs) through IAO's online submission website: <https://mc.manuscriptcentral.com/iaorl>. Authors must disclose any financial relationship(s) at the time of submission, and any disclosures must be updated by the authors prior to publication. Information that could be perceived as potential conflict(s) of interest must be stated. This information includes, but is not limited to, grants or funding, employment, affiliations, patents, inventions, honoraria, consultancies, royalties, stock options/ownership, or expert testimony.

#### **Peer Reviewing Process**

The journal follows double blind peer-review process where author does not get to know the identity of the reviewer and the reviewer does not get to know the identity

of the author. At least two random reviewers based on their technical and clinical expertise are assigned by the Chief Editor on each manuscript and the decision is taken based on the comparative reviews which the manuscript receives during the review process.

### **Article Categories**

The journal publishes the types of articles defined below. When submitting your manuscript, please follow the instructions relevant to the applicable article category.

### **Original Research**

Original, in-depth, clinical or basic science investigations that aim to change clinical practice or the understanding of a disease process. Article types include, but are not limited to, clinical trials, before-and-after studies, cohort studies, case-control studies, cross-sectional surveys, and diagnostic test assessments.

Components of original research are:

- A title page, including the manuscript title and all authors' full names, academic degrees (no more than three), institutional affiliations, locations, and ORCID iD. Designate one author as the corresponding author. Also indicate where the paper was presented, if applicable.
- A structured abstract of up to 250 words with the headings: Introduction, Objective, Methods, Results, and Conclusion.
- The Manuscript body should be divided as: introduction with objective(s); method; result; discussion; conclusion; references.
- Manuscript length of no more than 24 pages (exclusive of the title page and abstract).
- Studies involving human beings and animals should include the approval protocol number of the respective Ethics Committee on Research of the institution from which the research is affiliated.

### **Manuscript Preparation**

Correct preparation of the manuscript will expedite the review and publishing process. Manuscripts must conform to acceptable English usage.

**Necessary Files for Submission (each topic should start in a new page):**

- Title Page
- Abstract
- Manuscript (main text, references, and figure legends)
- Figure(s) (when appropriate)
- Table(s) (when appropriate)

In accordance with double-blind review, author/institutional information should be omitted or blinded from the following submission files: Manuscript, Figure(s), Table(s), Response to Reviewers.

The Abstract should be followed by three to six keywords in English, selected from the list of Descriptors (Mesh) created by National Library of Medicine and available at <https://meshb.nlm.nih.gov/search>.

**Abbreviations**

Do not use abbreviations in the title or abstract. When using abbreviations in the text, indicate the abbreviation parenthetically after the first occurrence and use the abbreviation alone for all subsequent occurrences.

**Authorship**

Authorship credit should be based on criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors: (1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) final approval of the version to be published.

**References**

- Authors are responsible for the completeness, accuracy, and format of their references.
- References should be numbered consecutively using Arabic numbers in the text.

- All authors shall be listed in full up to the total number of six; for seven or more authors, list the first three authors followed by “et al.”
- There should be no more than 90 references for original articles and no more than 120 for systematic reviews or update articles.
- IAO uses the reference style outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), also referred to as the "Vancouver" style.

### Examples

- Journals: Author | Article Title | Journal Title | Date of Publication | Volume Number | Issue Number | Pagination.  
Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207-214
- Dissertations and Theses: Author | Title | Content Type | Place of Publication | Publisher | Date of Publication | Pagination. Baldwin KB.  
An exploratory method of data retrieval from the electronic medical record for the evaluation of quality in healthcare [dissertation]. Chicago: University of Illinois at Chicago, Health Sciences Center; 2004:116
- Books: Author/Editor | Title | Edition | Place of Publication | Publisher | Date of Publication.  
Valente M, Hosford-Dunn H, Roeser RJ. *Audiology Treatment*. 2nd ed. New York: Thieme; 2008
- Book chapters: Author of the chapter | Title of chapter | In: Editor(s) of book | Title of chapter | Place of Publication | Publisher | Date of Publication | Pagination.  
Vilkman E. A survey on the occupational safety and health arrangements for voice and speech professionals in Europe. In: Dejonckere PH, ed. *Occupational Voice: Care and Cure*. Hague: Kugler Publications; 2001:129-137
- Electronic material: for articles taken entirely from the Internet, please follow the rules mentioned above and add at the end the web site address.  
Ex: AMA: helping doctors help patients [Internet]. Chicago: American Medical Association; c1995-2007 Available at: <http://www.ama-assn.org/>. Accessed Feb 22, 2007

## **Figures**

Figures must be uploaded separately. Include the number of the figure in the description box. Figure Legends Provide a legend for each figure. List the legends (doublespaced) on a separate text page, after the reference page. Up to 8 pictures will be published at no cost to the authors; color pictures will be published at the editor's discretion. Acceptable submissions include the following: JPG, GIF, PNG, PSD, or TIF. The Publication Management System accepts only high definition images with the following features:

- Width up to 1000 px and DPI equal to or higher than 300;
- The image formats should be preferentially TIF or JPG;
- The maximum image size should be 8 MB;
- If figures have multiple parts (e.g., A, B, C, D), each part must be counted as a separate image in the total number allowed.

## **Tables and Graphs**

Tables should be numbered in Arabic numbers consecutively as they appear in the text, with a concise but self-explicative title, without underlined elements or lines inside it. When tables have too many data, prefer to present graphics (in black and white). If there are abbreviations, an explicative text should be provided on the lower margin of the table or graph.

## **Appendices**

Appendices will only be published online, not in the print journal, and may include additional figures or tables that enhance the value of the manuscript. Appendices must be submitted online with the rest of the manuscript and labeled as such. Questionnaires will be considered as Appendices