FLÁVIA GIULI SANTI MARTINS RIBEIRO

**Estudo das respostas para o
potencial evocado auditivo de estado estável
em lactentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Comunicação Humana

Orientadora: Profª Drª Renata Mota Mamede Carvalho

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Flávia Giuli Santi Martins

Estudo das respostas para o potencial evocado auditivo de estado estável em lactentes / Flávia Giuli Santi Martins Ribeiro. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional..

Área de concentração: Comunicação Humana.

Orientador: Renata Mota Mamede Carvalho.

Descritores: 1.Potenciais evocados auditivos 2.Lactente 3.Prematuro 4.Triagem neonatal

USP/FM/SBD-133/08

Dedicatória

Ao meu marido, Beto,
e aos meus filhos, Fernanda e João Otávio,
meus grande incentivadores, que souberam compreender minhas ausências
oferecendo apoio incondicional e como sempre,
dando o maior sentido à minha vida.

Agradecimientos

À Profa. Dra. Renata Mota Mamede Carvalho, agradeço mais uma vez a confiança em mim depositada e a oportunidade de receber suas orientações, sempre valiosas e enriquecedoras. Ser sua aluna foi e sempre será um privilégio.

À minha grande amiga, Profa. Mônica Jubran Chapchap, sempre presente, com quem tenho o prazer de partilhar mais esta conquista e agradecer seu apoio incondicional, o incentivo em cada etapa deste trabalho, toda a compreensão pelas minhas impossibilidades e ausências e especialmente, por me fazer acreditar que “juntas podemos fazer a diferença na vida de algumas pessoas”. Seu empenho pela detecção precoce da surdez no Brasil é contagiante e tenho certeza que seu sonho será uma realidade.

Às queridas fonoaudiólogas Fabiana Gonçalves, Caroline Bourdon Scandelai, Maria Betânia Costa, Fabiana Sanches, Leda Donadel, Viviane Yoshida, Suely Ueda e à Profa. Renata Aparecida Leite, pela preciosa colaboração na tarefa de recrutamento dos sujeitos e pela dedicação no desempenho profissional, no qual deposito minha total confiança e que tornaram possível minha jornada acadêmica.

À fonoaudióloga Edlaine Ogeda, pela dedicação, competência na sua atuação em prol do diagnóstico precoce e principalmente pelo carinho e atenção oferecidos de forma tão amiga e generosa.

Ao Dr. Luiz Carlos Bueno Ferreira e Dr. Sérgio Souza Ayres, pela oportunidade de fazer parte da equipe de profissionais da unidade neonatal do Hospital São Luiz e ter o apoio necessário para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Sasha John, PhD, pela disponibilidade e interesse em colaborar neste estudo, com ensinamentos que foram fundamentais para o aprofundamento deste trabalho.

Ao André Marcoux, PhD que colaborou de forma efetiva na revisão do artigo para publicação, oferecendo suas construtivas sugestões.

À minha mãe, Geza, sempre presente e disponível, agradeço seu especial carinho e atenção aos meus filhos, que foram essenciais nesta etapa da minha vida.

Aos meus queridos sogros, Alberto e Heloisa, pelos incentivos recebidos e por todo carinho que a mim dedicam.

Às amigas, fonoaudiólogas Tânia Barbosa Cury e Profa. Dra. Cilmar Levy, companheiras na luta pela detecção precoce da surdez no Brasil, agradeço os incentivos recebidos e os momentos de alegria e descontração que vivemos juntas, mundo a fora e que fazem parte da nossa história.

À Widex do Brasil, que gentilmente disponibilizou o equipamento para realização do estudo e agradeço, particularmente, ao Engº. Jorge Luiz de Souza Câmara, pela incansável disponibilidade e competência em colaborar no suporte técnico, fundamental para realização deste trabalho.

Aos colaboradores do Hospital São Luiz e do Hospital Geral de Pedreira, pelo apoio e incentivo necessários para realização deste trabalho.

Aos pais e bebês, que aceitaram participar desta pesquisa, meu sincero agradecimento pela inestimável colaboração e confiança.

Uma tese só pode ser o resultado de um esforço conjunto e por isso quero agradecer a todos que participaram direta ou indiretamente deste estudo, tornando-o possível.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
2	Objetivos.....	4
3	Revisão da literatura.....	6
4	Método.....	24
4.1	Casuística.....	25
4.2	Estímulo e equipamento.....	26
4.3	Procedimento.....	27
4.4	Análise estatística.....	31
5	Resultados.....	32
5.1	Limiares para o PEAAE.....	34
5.2	Nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído.....	39
6	Discussão.....	48
6.1	Limiares para o PEAAE.....	49
6.2	Maturação das respostas.....	52
6.3	Limiares para o PEAAE e PEATE.....	54
6.4	Protocolo de aplicação do PEAAE.....	58
7	Conclusões.....	64
8	Anexos.....	66
9	Referências.....	73

Lista das Abreviaturas e Símbolos

ANOVA	Análise da Variância
cc	centímetro cúbico
dB	decibel
dB A	decibel escala A
dB NA	decibel nível de audição
dB nNA	decibel nível normal de audição
dB NPS	decibel nível de pressão sonora
dB pe NPS	decibel pico equivalente em nível de pressão sonora
EEG	eletroencefalograma
et al.	e outros
f	freqüência primária
Hz	hertz
IG	idade gestacional
JCIH	Joint Committee on Infant Hearing
K Ω	kilo ohm
Master®	Multiple Auditory Steady-state Response
min	minuto
nV	nanovolt
PEAEE	potencial evocado auditivo de estado estável
PEATE	potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PEATE-A	potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático
PEATE-FE	potencial evocado auditivo de tronco encefálico por freqüência específica
RSR	relação sinal/ruído
s	segundo
TAN	triagem auditiva neonatal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Lista de Figuras

Figura 1:	Registro das respostas para o PEAAE pelo programa Master®.	30
Figura 2:	Distribuição da média e desvio padrão dos limiares obtidos para o PEAAE, em dB NPS, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz e detecção da resposta para p-valor < 0,01 e < 0,05.	35
Figura 3:	Distribuição da média e desvio padrão para nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído (RSR), em nV, para os grupos Pré-termo (n= 212) e Termo (n=173) obtidos pela média entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, segundo a intensidade, em dB NA, e número de varreduras.....	40
Figura 4:	Distribuição da média e desvio padrão para valores aglutinados de nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído (RSR), em nV, para o grupo Pré-termo (n=173) e Termo (n=212), segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.	45
Figura 5:	Distribuição da ocorrência de respostas, em %, para os grupos Pré-termo e Termo com p-valor < 0,05 e < 0,01, para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, segundo nível de intensidade, em dB NA, e número de varreduras.....	47
Figura 6:	Distribuição da média dos limiares obtidos para o PEAAE, em dB NPS, para estudos selecionados da literatura, em lactentes e adultos, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.....	50
Figura 7:	Distribuição da média dos limiares obtidos pelo PEATE (símbolos fechados) e PEAAE (símbolos abertos), em dB NA, em lactentes, em estudos da literatura e no presente estudo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.	55

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Distribuição da média e desvio padrão para os grupos Pré-termo e Termo, segundo a idade, em semanas.....	33
Tabela 2:	Comparação das médias obtidas para tempo de coleta, em min, e níveis de intensidades pesquisados para grupos Pré-termo e Termo, pelo teste t - independente	34
Tabela 3:	Distribuição da média e desvio padrão dos limiares obtidos para o PEAAE, em dB NPS e dB NA, para o grupo Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz e a detecção da resposta para p-valor < 0,01 e < 0,05.....	34
Tabela 4:	Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, para as médias dos limiares obtidos, para os grupos Pré-termo e Termo	36
Tabela 5:	Análise da Variância por múltiplas comparações entre os grupos Pré-termo e Termo, para as médias dos limiares obtidos nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz	37
Tabela 6:	Distribuição da média e desvio padrão para o nível de sinal, em nV, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz	41
Tabela 7:	Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para as médias dos níveis de sinal, obtidos nos grupos Pré-termo e Termo	41
Tabela 8:	Distribuição da média e desvio padrão do nível de ruído, em nV, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz	42
Tabela 9:	Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para as médias dos níveis de ruído obtidos nos grupos Pré-termo e Termo	42
Tabela 10:	Distribuição da média e desvio padrão do nível de relação sinal/ruído, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz	43
Tabela 11:	Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para as médias dos níveis de relação sinal/ruído nos grupos Pré-termo e Termo	44

Resumo

Ribeiro FGSM. *Estudo das respostas para o potencial evocado auditivo de estado estável em lactentes* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 77p.

Introdução: O potencial evocado auditivo de estado estável (PEAEE) é uma técnica promissora no diagnóstico precoce da surdez, tratando-se de um método objetivo, que estima o grau de sensibilidade em diferentes frequências e oferece recursos diferenciais como: o emprego da avaliação dicótica e simultânea para diferentes frequências, tornando o teste mais rápido, além da detecção automática da resposta garantindo a confiabilidade dos resultados. **Objetivo:** obter limiares para o PEAEE, em lactentes nascidos a termo e pré-termo, com audição normal, a fim de investigar o processo de maturação das respostas e verificar possíveis ajustes no protocolo, para aplicação clínica no diagnóstico precoce da surdez. **Método:** estudo coorte e prospectivo para análise dos limiares obtidos no PEAEE para 60 orelhas (30 para cada grupo) utilizando o programa Master®, com análise automática da resposta, pela aplicação do F-teste, com p-valor $\leq 0,01$, pesquisa de limiar em 5-5 dB, com estimulação monótica e simultânea para 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. **Resultados e discussão:** Os limiares encontrados, em dB NPS foram mais elevados para o grupo Pré-termo sendo, em média, 49,11 ($\pm 9,44$), 26,38 ($\pm 6,59$), 26,74 ($\pm 7,57$) e 35,9 ($\pm 8,23$) e para o grupo Termo foram em média 44,30 ($\pm 9,88$), 27,8 ($\pm 6,79$), 26,77 ($\pm 6,09$) e 32,87 ($\pm 6,12$), para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, respectivamente. O protocolo sugerido foi viável e o tempo de coleta foi em média 1h e 20 min. O tempo de coleta pode ser reduzido para 40 minutos, visando a aplicação clínica, se utilizadas as condições de p-valor $\leq 0,05$ e pesquisa de limiar em 10-10 dB, já que a diferença entre os limiares foi de apenas 2 dB, quando comparados aos resultados obtidos pelo protocolo sugerido. Os critérios p-valor $\leq 0,01$ e pesquisa de limiar de 5-5 dB podem ser estratégias para confirmação da resposta, pois apesar da detecção automática ser um diferencial desta metodologia esta não eximiu a interpretação do examinador para análise final dos resultados. **Conclusão:** Os limiares para o PEAEE, em lactentes com audição normal demonstram o amadurecimento das respostas entre 35-39 semanas de idade. Os resultados encontrados foram mais elevados do que o esperado, para respostas eletrofisiológicas, especialmente para as frequências de 500 e 4000 Hz e, portanto, sua aplicação deve ser criteriosa para identificação de lactentes com audição normal.

Descritores: 1.Potenciais evocados auditivos 2.Lactentes 3.Prematuro 4.Triagem neonatal.

Summary

Ribeiro FGSM. *Auditory Steady State Evoked Response in young-infants* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 77p.

Introduction: Auditory steady-state evoked response (ASSR) is a promising technique to early diagnosis of hearing loss, as an objective method to estimate hearing sensibility in different frequencies. This technique offers some particular features: the use of dichotic and simultaneous frequency stimulation, allowing a short-duration assessment in addition to the automatic response detection providing a reliable outcome. **Objective:** to obtain ASSR thresholds, for preterm and term young-infants, with normal hearing, to investigate the maturational process of response and to verify how the protocol could be adjusted, for clinical application for early detection of hearing loss. **Method:** a cohort and prospective analysis of ASSR thresholds obtained to 60 ears (30 per group) by Master® program using monotic and simultaneous frequency stimulation for 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, with automatic response detection, by the F-test, at p-value ≤ 0.01 and 5 dB-step threshold seek. **Results and Discussion:** the thresholds for Preterm group were higher than Term and the mean values, in dB SPL, were 49.11 (± 9.44), 26.38 (± 6.59), 26.74 (± 7.57) and 35.9 (± 8.3) for Preterm group and 44.30 (± 9.88), 27.8 (± 6.79), 26.77 (± 6.09) and 32.87 (± 6.12), for Term group at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, respectively. The adopted protocol was feasible and the average time collection was 1h 20 min. The time collection can be reduced to 40 min, for clinical application, considering the response detection at p-value ≤ 0.05 and 10 dB-step threshold seek, as the difference on thresholds were only 2 dB, when compared to the suggested protocol. The p-value ≤ 0.01 and 5-dB step threshold seek can be a strategy to confirm the presence of response, besides the automatic detection, which does not exclude the examiner interpretation for final outcomes. **Conclusion:** The ASSR thresholds in young-infants, with normal hearing, demonstrate a maturational effect from 35 to 39 weeks of age. The ASSR results were elevated, considering an electrophysiological response, especially for 500 and 4000 Hz, and therefore it has to be applied carefully to identify normal hearing neonates.

Descriptors: 1.Auditory evoked potentials 2.Infant 3.Infant premature 4.Neonatal screening.

1 Introdução

A importância do diagnóstico precoce da surdez é uma evidência que se consolida com os estudos apresentados na literatura e a crescente implantação de programas de triagem auditiva neonatal em todo o mundo (Grandori e Lutman, 1998; Norton et al., 2000; Kennedy et al., 2004; Joint Committee on Infant Hearing-JCIH, 2007; Olusanya et al., 2007).

A triagem auditiva neonatal é apontada como estratégia inicial para que se desencadeie o processo de diagnóstico e confirmação da surdez em tempo hábil para que sejam garantidos os melhores resultados na reabilitação auditiva (Yoshinaga-Itano et al., 1998).

Assim, todos os neonatos devem passar pela triagem auditiva neonatal, com avaliação eletrofisiológica, por emissões otoacústicas (EOA) e/ou o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), segundo recomendação do JCIH em 2007.

O diagnóstico precoce da surdez é um desafio na busca de informações cada vez mais precisas e abrangentes que possam confirmar a alteração auditiva quanto ao tipo, grau e configuração, fornecendo subsídios para que a intervenção seja adequada.

Devido às limitações das respostas obtidas na aplicação de testes comportamentais, em lactentes até os 6 meses de idade, os métodos eletrofisiológicos são os recursos mais utilizados para confirmação diagnóstica.

O PEATE tem sido amplamente utilizado possibilitando o diagnóstico diferencial de alterações condutivas e neurosensoriais, pela utilização do

estímulo por via óssea e a caracterização do perfil auditivo, pela aplicação de estímulos com especificidade de frequência (Sininger et al., 1997; Stapells, 2000; Chapchap, 2002; Ribeiro e Carvallo, 2008).

Recentemente o potencial evocado auditivo de estado estável surge como uma técnica promissora para ser utilizada na detecção e diagnóstico precoce da surdez, tratando-se de um método de avaliação objetiva, que pode estimar o grau de sensibilidade em diferentes frequências, predizendo a configuração audiométrica, porém, sugerindo algumas vantagens em relação ao PEATE como: o emprego da avaliação dicótica e simultânea para diferentes frequências, tornando o teste mais rápido, além da possibilidade de detecção automática da resposta, garantindo a confiabilidade dos resultados. Outro aspecto a ser considerado na aplicação do PEAAE é a possibilidade da utilização de estímulos em níveis de intensidades superiores às utilizadas pelo PEATE, permitindo determinação dos limiares em perdas auditivas em grau severo e profundo.

Os estudos, até o presente momento, sugerem pesquisas com o PEAAE para determinação de parâmetros de normalidade que possam ser utilizados no diagnóstico precoce da deficiência auditiva. Assim, este estudo busca testar a hipótese de que ocorra um amadurecimento nas respostas, conforme já descrito em estudos que empregaram avaliação auditiva eletrofisiológica, comparando os resultados obtidos em lactentes prematuros e nascidos a termo.

2 Objetivos

Estudar as respostas para o potencial evocado auditivo de estado estável, comparando os resultados obtidos em lactentes prematuros e nascidos a termo, com audição normal, utilizando as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, a fim de obter parâmetros para aplicação clínica na detecção e diagnóstico precoce da surdez, com os seguintes objetivos específicos:

- identificar o nível mínimo de respostas nas frequências avaliadas, em ambos os grupos;
- definir critérios para composição de protocolo de avaliação e identificação das respostas como: nível de significância na detecção automática da resposta, intervalo entre os níveis de intensidade para identificação do nível mínimo de resposta, número de estímulos a serem apresentados, e nível de ruído a ser atingido.

3 Revisão da literatura

Neste capítulo serão apresentados os conceitos relativos às medidas eletrofisiológicas pertinentes ao estudo e uma revisão cronológica dos estudos clínicos envolvendo especialmente a população infantil.

A triagem auditiva neonatal (TAN) tem sido recomendada devido à importância do diagnóstico precoce para proporcionar melhores resultados no desenvolvimento da criança com deficiência auditiva (Yoshinaga-Itano et al., 1998).

Devido às limitações na obtenção de respostas comportamentais para bebês até os 6 meses de idade, a avaliação deve ser realizada por métodos eletrofisiológicos. A preocupação com a precisão do diagnóstico audiológico capaz de determinar o tipo, grau e configuração da perda auditiva nas diferentes freqüências, tem sido um desafio para os profissionais envolvidos com a TAN.

O PEATE é uma das metodologias empregadas nas fases da detecção e do diagnóstico precoce da surdez. O estímulo do clique tem sido frequentemente empregado e suas características acústicas e temporais permitem um disparo sincrônico na condução do estímulo, a partir do nervo auditivo, propiciando uma resposta com morfologia e amplitude que podem ser registradas de forma satisfatória, desde o nascimento, mesmo em prematuros (Gorga et al., 1987; Sininger e Abdala, 1996; Eldredge e Salamy, 1996; Morlet et al., 1998). Contudo, por se tratar de um estímulo de espectro acústico amplo, não apresenta especificidade de freqüência e, portanto, não

é suficiente para configurar a perda auditiva ou mesmo para identificar alterações nas frequências baixas, já que este estímulo concentra maior energia nas frequências altas (Hyde, 1985).

Na fase de diagnóstico a utilização do PEATE com estímulos de frequência específica (PEATE-FE) é recomendada pelo JCIH - 2007 para que se possa configurar o perfil auditivo nas frequências importantes para o desenvolvimento da linguagem e com isso permitir melhor adaptação da prótese auditiva.

Para garantir a especificidade de frequência do estímulo na captação das respostas pelo PEATE, os estudos sugerem a utilização de tons transientes, apresentados em envelopes com função logarítmica ou linear, sem necessariamente a utilização de mascaramento até a intensidade de 70 dB NA (Stapells, 2000a).

Em meta-análise da literatura, Stapells (2000b) relacionou 32 estudos com pesquisa de limiar pelo PEATE-FE, em lactentes, crianças e adultos, com audição normal e com perda auditiva neurosensorial, num total de 1203 sujeitos avaliados. Comparando os resultados obtidos em crianças e adultos com audição normal, os valores foram similares, com intervalo de confiança maior que 95%. As médias dos limiares encontrados em crianças com audição normal foram: 19,5 ($\pm$ 0,5) dB nNA em 500 Hz, 17,4($\pm$ 0,7) dB nNA em 1000 Hz, 13,6($\pm$ 0,9) dB nNA em 2000 Hz e 15,5($\pm$ 0,7) dB nNA em 4000 Hz. Estes achados demonstraram a confiabilidade das respostas eletrofisiológicas e reforçaram a recomendação para utilização do PEATE por frequência específica para o diagnóstico e acompanhamento dos neonatos que falham

na TAN. Para os sujeitos com perda auditiva neurossensorial, os limiares eletrofisiológicos, em adultos, foram entre 5 e 15 dB piores do que os limiares comportamentais e, para crianças, essa diferença variou entre ± 10 dB em relação à avaliação comportamental. Este estudo ressaltou ainda que os limiares para frequência de 500 Hz foram apenas entre 5 e 10 dB maiores se comparados às frequências de 2000 e 4000 Hz, em todos os sujeitos, sugerindo aplicabilidade confiável na determinação do limiar comportamental para frequência baixa.

Ribeiro e Carvallo (2008) compararam as respostas para o PEATE-FE em 50 lactentes, nascidos a termo ($n=20$) e prematuros ($n=30$) com audição periférica normal. Foram pesquisadas as respostas nas frequências de 500, 1500 e 4000 Hz nas intensidades de 70, 50, 30 e 20 dB nNA. As respostas foram analisadas segundo o tempo de latência da onda V e a ocorrência de resposta foi de 100% para a intensidade de 30 dB nNA e 97% para 20 dB nNA, sendo que a ausência de resposta nesta intensidade ocorreu somente para a frequência de 500 Hz. A onda V apresentou tempo de latência significativamente menor para o grupo Termo, sugerindo amadurecimento das respostas na condução do estímulo à partir do nervo auditivo. O gênero feminino e a orelha direita apresentaram respostas mais curtas, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes. A aplicação do PEATE-FE mostrou-se viável em lactentes e a prematuridade, ≥ 35 semanas, como fator isolado, não justificaria a ausência de respostas até 30 dB nNA, nesta população.

Recentemente o potencial evocado auditivo de estado estável (PEAEE) tem sido investigado como metodologia a ser utilizada na detecção

e diagnóstico precoce da surdez. Trata-se de uma metodologia objetiva, não invasiva, na qual a resposta eletrofisiológica é evocada pela apresentação de um estímulo acústico contínuo, estável, modulado em frequência e/ou amplitude. A resposta é analisada no domínio da frequência, extraída da atividade do eletroencefalograma (EEG), onde ocorre um incremento na amplitude do sinal, na frequência correspondente a modulação de frequência de apresentação do estímulo. A resposta pode ser captada em campo distante, por meio de eletrodos de superfície, como na captação do PEATE, e o estímulo pode ser oferecido por transdutor convencional, de inserção ou vibrador ósseo.

Devido à análise da resposta ser realizada no domínio da frequência, é possível combinar num mesmo estímulo, diferentes frequências, denominadas portadoras, que são apresentadas em diferentes frequências de modulação. Assim, cada frequência portadora irá estimular uma região específica da membrana basilar, desencadeando a resposta pelo nervo auditivo e estruturas do sistema auditivo central. O sistema auditivo irá responder para a modulação de frequência utilizada em cada uma das frequências portadoras e desta forma é possível identificar a resposta para a frequência portadora correspondente.

A combinação dos recursos de estimulação dicótica e de múltiplas frequências, aplicados simultaneamente, podem tornar a avaliação mais rápida, fator importante quando considerada a necessidade de manter o sujeito em estado de sono para captação das respostas.

A análise da resposta é feita pelo computador, por meio de testes estatísticos, que consideram a amplitude e/ou a fase do sinal em relação à amplitude e/ou fase do ruído (EEG). Com este recurso a análise da respostas para o PEAAE torna-se também objetiva e emprega maior confiabilidade aos resultados do que quando interpretada pelo examinador.

Pelo PEAAE é possível, também, o emprego de estímulos em níveis de intensidade até 110 dB NA, permitindo a identificação de perdas auditivas em grau profundo, que não são identificadas no PEATE, onde os estímulos atingem até 100 dB NA. Além disto, para o PEATE há maior comprometimento da especificidade de frequência do estímulo, em níveis de intensidades acima de 70 dB NA devido à dispersão de energia, característica de tons transientes (Stapells, 2000a)

Galambos et al. (1981) realizaram nos Estados Unidos, o primeiro estudo com resposta evocada por estímulo contínuo, sugerindo a aplicação clínica para resposta em 40 Hz, onde os limiares obtidos em adultos foram similares aos encontrados na audiometria tonal.

As limitações da aplicação do estímulo em 40 Hz foram apontadas nos estudos seguintes (Stapells et al., 1988; Cohen et al., 1991; Aoyagi et al., 1993; Lins e Picton, 1995), devido à alteração da resposta em estado de sono e sedação, tornando a utilização do procedimento limitada, especialmente em lactentes e crianças. Desta forma as pesquisas buscaram frequências de modulação mais altas para obtenção de respostas nesta população.

Os geradores responsáveis pelas respostas dependem diretamente da frequência de modulação do estímulo, sendo que, quanto menor a

freqüência de modulação do estímulo maior é a participação de estruturas da porção central do sistema auditivo. A literatura sugere que para estímulos modulados entre 70-100 Hz, os geradores principais estão no tronco encefálico como para o PEATE (Cohen et al., 1991; Levi et al., 1993; Rance et al., 1995; Lins e Picton, 1995).

Rickards et al. (1994) avaliaram neonatos nascidos a termo com idades entre 1 e 7 dias, com audição normal, utilizando as freqüências de 500 Hz (n=117), 1500 Hz (n=145) e 4000 Hz (n=164) com modulações de 72, 85 e 97 Hz respectivamente e obtiveram limiares em dB NA de: 41,36 (± 10), 24 ($\pm 8,5$) e 34 ($\pm 11,33$), respectivamente. Foram obtidos limiares para todos os neonatos avaliados, sugerindo que a resposta para o PEAEÉ está suficientemente desenvolvida nesta fase e que o controle do ruído fisiológico foi crucial para obtenção das respostas. Outro aspecto considerado foi a freqüência de modulação do estímulo que, para esta população, obteve melhores resultados quando acima de 60 Hz, como já descrito nos estudos anteriores.

Lins et al. (1996) compararam as respostas obtidas no PEAEÉ com os limiares comportamentais em 20 adultos, sendo metade com audição normal e metade com perda auditiva simulada e determinaram os limiares pelo PEAEÉ para 10 adolescentes e 21 bebês (entre 1 e 10 meses de idade) com audição normal. Foram utilizados estímulos múltiplos nas oitavas de freqüência de 500 a 4000 Hz, modulados entre 75 e 110 Hz, apresentados por via aérea. Os limiares encontrados em adultos normais, em dB NPS, foram: 39 (± 10), 29 (± 12), 29 (± 11) e 31 (± 15) para as oitavas de

freqüências de 500 a 4000 Hz, respectivamente. Para os bebês, na condição de menor nível de ruído, com uso de sedação, os limiares obtidos, em dB NPS foram: 45 (± 13), 29 (± 10), 26 (± 8) e 29 (± 10) para as oitavas de freqüências de 500 a 4000 Hz respectivamente. A freqüência de 500 Hz apresentou limiares significativamente mais elevados quando comparada às demais freqüências em ambos os grupos. Os limiares obtidos pelo PEAAE, em adultos normais, foram em média 10 (± 11) dB mais elevados do que os limiares comportamentais e 5 (± 5) dB mais elevados na condição de perda auditiva simulada.

Rance et al. (1998) estudaram as respostas em 108 crianças com perda auditiva identificada pela ausência de resposta no PEATE por clique a 100 dB nNA, comparando as respostas para o PEAAE e para avaliação comportamental. Os resultados mostraram que pelo PEAAE, mais de 25% dos sujeitos apresentavam resíduo auditivo nas freqüências entre 250 e 4000 Hz e os limiares obtidos em 95% dos casos foram ± 15 dB em relação aos obtidos na avaliação comportamental. Os autores observaram que para os sujeitos com perdas auditivas em grau severo-profundo foram obtidas as melhores correlações entre os limiares. Em geral, os resultados obtidos pelo PEAAE mostraram melhor correlação com limiares comportamentais quando comparados aos obtidos pelo PEATE com estímulo de clique.

Savio et al. (2001) avaliaram lactentes com idades entre 0-29 dias (n=25), 1-6 meses (n=26) e 7-12 meses (n=13), com estímulo monótico nas oitavas de freqüências de 500 a 4000 Hz, com modulações entre 70-110 Hz, em intensidades decrescentes até 30 dB NPS. Os limiares, em dB nNA, para

o grupo de neonatos foram 16 (± 11), 22 (± 12), 19 (± 12) e 23 (± 13); para o grupo de 1-6 meses foram 16 (± 9), 15 (± 11), 13 (± 13), 15 (± 11) e para o grupo entre 7 e 12 meses foram 9 (± 9), 12 (± 10), 7 (± 8) e 9 (± 7) para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz respectivamente. Houve diferença significativa entre os limiares, amplitude e detecção da resposta entre as diferentes idades avaliadas, sugerindo maturidade da resposta com o aumento da idade. Os autores sugeriram que o nível de ruído ambiental elevado (65 dB A) pode ter contribuído para obtenção de limiares em níveis de intensidade mais elevados, quando comparados aos estudos realizados em neonatos.

Vander Werff et al. (2002) correlacionaram as respostas obtidas pelo PEAAE nas frequências de 500, 2000 e 4000 Hz com as obtidas pelo PEATE por clique e na frequência de 500 Hz, em sujeitos com idade entre 2 meses e 3 anos, com diferentes graus de perda auditiva. Os resultados mostraram que houve melhor correlação quando comparados os limiares entre PEATE e PEAAE para as frequências altas ($r=0,96$) do que para 500 Hz ($r=0,86$). Como já observado em estudos anteriores, devido ao limite do nível de intensidade de saída do estímulo no PEATE, alguns sujeitos tiveram respostas ausentes, porém presentes para o PEAAE.

Rance e Rickards (2002) em estudo retrospectivo com 211 lactentes, entre 1 e 8 meses de idade, com audição normal e com diferentes graus de perda auditiva, mostraram alta correlação ($r>0,95$) entre os resultados obtidos pelo PEAAE e na audiometria tonal nas frequências entre 500 e 4000 Hz, nos sujeitos com perda auditiva acima de 60 dB NA. Em crianças

com limiares abaixo de 60 dB NA as respostas obtidas pelo PEAAE foram entre 10-15 dB mais elevadas que as encontradas na avaliação comportamental. Os autores consideraram que a imaturidade das respostas no PEAAE, em lactentes, pode ter contribuído para esta diferença, já que as respostas comportamentais só puderam ser confirmadas a partir dos 6 meses de idade. Este estudo sugeriu a aplicação de fórmulas de regressão para estimativa dos limiares comportamentais em lactentes menores que 6 meses de idade e com limiares inferiores a 60 dB NA.

Cone-Wesson et al. (2002b) avaliaram neonatos nascidos a termo e prematuros para obter parâmetros na utilização do PEAAE na triagem auditiva neonatal. Os neonatos a termo foram incluídos no estudo após avaliação pelo PEATE por estímulo de clique e para as EOA, com resultado normal. Para o PEAAE foram utilizadas as frequências de 500 e 2000 Hz com diferentes frequências de modulação entre 58 e 106 Hz. Para o grupo Termo, 90% obtiveram resposta presente a 69 dB NPS sendo que a porcentagem de passa foi maior para 2000 Hz (100%) do que para 500 Hz (84%). Para o grupo prematuro, a presença de resposta para 500 Hz foi obtida em somente 65% dos sujeitos avaliados. Os autores consideram que mesmo não sendo possível afastar as possíveis alterações auditivas, tanto condutivas, quanto neurosensoriais, no grupo de prematuros, o índice de falha foi acima do esperado. Eles concluíram que a frequência alta de modulação do estímulo pode ter afetado a resposta em neonatos prematuros ou com comprometimentos neurológicos devido à imaturidade de funcionamento do sistema auditivo central.

No Brasil em 2002, Ferraz et al., estudaram as respostas para o PEAAE em 25 adultos jovens, com audição normal e obtiveram resultados com diferenças entre 15-20 dB NA em relação aos limiares comportamentais. Os autores apontaram como vantagem para aplicação desta metodologia, a possibilidade da avaliação em diferentes frequências, assim como a objetividade na análise da resposta.

Picton et al. (2003) descreveram de forma abrangente os aspectos fisiológicos e técnicos que envolvem a captação e identificação da resposta gerada pelo PEAAE, apresentaram diferentes comparações dos estudos da literatura envolvendo adultos e crianças normais e com diferentes perdas auditivas e recomendaram a aplicabilidade clínica do procedimento para determinação de limiares auditivos, de forma cautelosa. Os autores concluíram sugerindo pesquisas, principalmente com lactentes, para obtenção de parâmetros de normalidade.

John et al. (2004) estudaram diferentes tipos de estímulos para a captação das respostas para o PEAAE em lactentes. Foram comparadas as respostas com estímulo múltiplo para as oitavas de frequência de 500 a 4000 Hz, modulados somente em amplitude, modulados em amplitude e frequência (modulação mista) e com modulação exponencial de amplitude. A porcentagem de respostas significantes foi de 64%, 79% e 84%, nas condições citadas para a intensidade de 55 dB NPS. As respostas encontradas para os estímulos com modulação mista e exponencial tiveram maior amplitude, facilitando a confiabilidade e eficiência na identificação das respostas.

Firszt et al. (2004) correlacionaram os limiares obtidos pelo PEAAE nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz e pelo PEATE, por clique, em 42 crianças com suspeita de perda auditiva. A perda auditiva foi confirmada em 50% dos casos em grau severo/profundo, sendo que o pelo PEAAE foi possível obter respostas em níveis de intensidade mais elevados, onde o PEATE foi ausente. Houve uma alta correlação para os limiares obtidos pelo PEAAE nas frequências altas em relação aos limiares obtidos pelo PEATE por clique. Os autores sugeriram que as informações obtidas pelo PEAAE podem ser importantes para indicação do implante coclear em crianças pequenas.

Johnson e Brown (2005) compararam os limiares obtidos pelo PEATE e PEAAE, com os limiares comportamentais em 14 adultos normais e com perdas auditivas com configuração plana ($n=10$) e descendente ($n=10$). Os limiares obtidos pelas medidas eletrofisiológicas foram compatíveis aos obtidos pela avaliação comportamental, sendo que o PEATE apresentou melhor correlação para os sujeitos com audição normal e o PEAAE para os casos com perdas auditivas. As autoras compararam também diferentes tipos de estímulos para cada metodologia. No PEATE não houve diferença significativa nos limiares encontrados, tanto pela janela linear com mascaramento de entalhe, quanto pela janela não-linear do tipo “blackman”. Para o PEAAE também não foram observadas diferenças significantes entre os limiares obtidos com estímulos modulados em amplitude e nos obtidos pela modulação combinada de frequência e amplitude. Os limiares eletrofisiológicos foram mais elevados que os comportamentais, sendo que

esta diferença foi mais acentuada nos sujeitos com audição normal. Devido às diferenças encontradas na determinação de limiares entre os diferentes grupos, normal, perda plana e perda descendente, as autoras sugerem que as fórmulas de correção dos limiares eletrofisiológicos, para os comportamentais, não devem ser calculadas considerando apenas indivíduos com audição normal e sim, incluir os diferentes tipos de perdas auditivas.

Luts et al. (2006) compararam os resultados obtidos na avaliação pelo PEAAE com estimulação dicótica nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, pelo PEATE por estímulo de clique e pela avaliação comportamental em 57 neonatos de risco e crianças pequenas, com até 4 anos de idade, com audição normal e com perdas auditivas de diferentes graus. A sedação foi utilizada para os sujeitos com idade maior que 3 meses. A média dos limiares encontrados para os lactentes, menores que 3 meses, em dB NPS, foi: 42 ($\pm 10,35$), 35 ($\pm 10,32$), 32 (± 10) e 36 (± 9) para as oitavas frequências entre 500 e 4000 Hz respectivamente. O tempo de avaliação foi menor que 1 h para obtenção dos limiares para as duas orelhas e nesta amostra foram considerados apenas 90 limiares, pois não foi possível avaliar todos os sujeitos, em todas as frequências até 20 dB NPS, devido ao limite de tempo, em sono natural. Os limiares obtidos para neonatos, em dB NPS, foram em média 42 (± 10), 35 (± 10), 32 (± 10) e 36 (± 9), para 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, respectivamente, sendo, em média, 11 dB, mais elevados quando comparados aos limiares obtidos em adultos. As repostas obtidas pelo PEAAE variaram em 10 dB em relação ao limiar comportamental em 61% dos casos e em 15 dB em 83%. Os autores concluem que o PEAAE foi

uma técnica valiosa para o diagnóstico precoce da surdez após a triagem auditiva neonatal.

Rance e Tomlin (2006) realizaram estudo longitudinal a fim de observar o desenvolvimento das respostas para o PEAAE em lactentes (n=20) com audição normal. As avaliações foram realizadas nas idades de 0, 2, 4 e 6 semanas, em sono natural, com estímulos nas frequências de 500 e 4000 Hz, apresentados separadamente, de forma monótica. Os limiares obtidos, em dB NA, na avaliação inicial foram 46 ($\pm 11,4$) dB NA e 38,5 (± 11) dB NA e na avaliação final, com 6 semanas, foram 39,7 ($\pm 7,3$) e 32,2 ($\pm 7,9$) para 500 e 4000 Hz respectivamente. Os limiares em 4000 Hz mostraram diferença estatisticamente significativa em relação à frequência de 500 Hz. Houve uma diminuição de aproximadamente 10 dB no nível de intensidade dos limiares obtidos, neste período, mostrando um desenvolvimento das respostas que, contudo, ainda estão imaturas quando comparadas, na idade de 6 semanas, aos limiares obtidos em adultos. A melhora nos limiares, até a idade de 6 semanas, só foi significativa para 500 Hz e a taxa de diminuição dos limiares ocorreu de forma similar para ambas as frequências. Neste estudo os autores compararam o nível de intensidade de saída dos estímulos pelo transdutor, com a intensidade do estímulo que atinge a membrana timpânica (calibração "in situ") e constataram que na medição "in situ" houve um incremento do nível de intensidade do estímulo de 6,5 dB para 500 Hz e 15 dB para 4000 Hz. Houve diminuição das diferenças encontradas, nas medições subsequentes, com o aumento da idade, porém os valores ainda foram significantes na

idade de 6 semanas, chegando a 5 dB para 500 Hz e 11 dB para 4000 Hz. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos limiares obtidos para as frequências de 500 e 4000 Hz quando utilizada a calibração “in situ”. Assim, os autores sugeriram, como já apontado pela literatura, que a condução do estímulo pela orelha externa, em lactentes, até os 6 meses de idade, é responsável pelas diferenças encontradas nos limiares entre as frequências, pois condutos pequenos criam um efeito de ressonância que amplifica frequências altas.

Rance et al (2006) complementaram os resultados obtidos no estudo anteriormente descrito, comparando com os resultados obtidos, na mesma amostra, para avaliação pelo PEATE com estímulos nas frequências de 500 e 4000 Hz. Foram registrados os limiares em 17 sujeitos, sendo que os resultados obtidos para o PEATE, em dB NA, foram menos elevados que para o PEAE, sendo em média 36,2 ($\pm 5,5$) para 500 Hz e 16 ($\pm 4,3$) para 4000 Hz, entre as idades de 0-6 semanas. Os autores ressaltaram que a diferença encontrada nos limiares, entre as metodologias empregadas, PEAE e PEATE, foi um artefato de calibração dos estímulos e que quando feita a calibração em dB pe NPS, não houve diferença. Mesmo assim, os autores concluíram que o PEATE oferece resultados mais confiáveis, devido a menor variação encontrada na análise dos resultados intra-sujeito, e pelo menor efeito do processo de maturação no desenvolvimento das respostas, já que não houve diferença nos limiares para o PEATE no período estudado.

Savio et al., (2006) analisaram os resultados obtidos pelo PEAE, na triagem auditiva neonatal com estímulo múltiplo para as oitavas de

freqüência de 500 a 4000 Hz, e pelo PEATE, com utilização do clique, ambos procedimentos utilizando a intensidade de 40 dB NA. Apesar de encontrarem resultados semelhantes, quanto à sensibilidade (100%) e a especificidade (92-95%) dos procedimentos, sugerem vantagens para o PEAEF pela possibilidade de configuração da perda auditiva, além da identificação de perdas em freqüência baixa.

Agostinho (2006) avaliou 30 lactentes, com audição normal, nas idades entre 5 e 89 dias, durante sono natural, pelo PEAEF, com estimulação dicótica e simultânea para as oitavas de freqüência de 500 a 4000 Hz. Os limiares encontrados, em dB NPS, foram (± 14), 39 (± 14), 39 (± 13) e 45 (± 12), para 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, respectivamente. A autora concluiu que a metodologia é viável para avaliação nesta população, com tempo de coleta aceitável para aplicação dicótica (aproximadamente 1 h) e não foram encontradas diferenças nos limiares nas diferentes idades avaliadas. A freqüência de 500 Hz apresentou limiares mais elevados quando comparada às demais freqüências avaliadas.

Tlumak et al. (2007) realizaram uma meta-análise dos estudos que determinaram limiares pelo PEAEF em adultos normais e com deficiência auditiva e concluíram que as diferenças em relação aos limiares comportamentais são inversamente proporcionais ao grau da perda e ao aumento da freqüência do estímulo, porém não foram encontradas causas que justifiquem estas diferenças. Os autores sugerem que os limiares obtidos pelo PEAEF são razoavelmente precisos para freqüências médias e

altas e que pesquisas são necessárias para melhor compreensão dos fatores que afetam a determinação exata dos limiares obtidos pelo PEAAE.

Rance (2008) sintetizou e discutiu os principais achados da literatura envolvendo a determinação de limiares pelo PEAAE em neonatos e lactentes e sugere que este procedimento seja incluído na bateria de testes para o diagnóstico audiológico infantil. Contudo, reforça ainda a necessidade de aperfeiçoamento da metodologia para diferenciar sujeitos com audição normal. O autor conclui também que são necessários estudos que analisem diferentes protocolos de avaliação, considerando especialmente o tempo de coleta da resposta, que nesta população deve ser longo o suficiente para detectá-la e o mais breve possível, considerando o estado de sono natural.

A literatura aponta para o PEAAE como uma medida promissora para o diagnóstico precoce da surdez, porém os estudos ainda não são conclusivos no que diz respeito à determinação de padrões de normalidade das respostas em neonatos, lactentes e crianças normais como também nos diferentes graus de perda auditiva. Os estudos têm mostrado que os resultados obtidos em lactentes são mais elevados dos que os obtidos em adultos e que estas diferenças devem ser exploradas para que se possa ter um conhecimento dos processos envolvidos no desenvolvimento das respostas para o PEAAE.

Devido à impossibilidade de comparação entre os limiares eletrofisiológicos e comportamentais antes dos 6 meses de idade, a avaliação eletrofisiológica deve ser capaz de definir a sensibilidade auditiva em diferentes frequências e identificar os diferentes graus de perdas

auditivas de forma confiável. O estudo para o PEAAE incluindo sujeitos prematuros é escasso, sendo que esta população apresenta maior chance de risco para problemas auditivos. Portanto, é importante reunirmos dados que representem a respostas destes lactentes, como os já obtidos com os estudos para o PEATE.

4 Método

4.1 Casuística

No período entre novembro/2006 e agosto/2007, foram selecionados 56 neonatos do Hospital São Luiz e Hospital Geral de Pedreira, ambos situados na cidade de São Paulo, Brasil, e obtido consentimento prévio dos pais (Anexo A) para inclusão na pesquisa. O protocolo foi elaborado de acordo com a Declaração de Helsinki II e aprovado (CAPpesq nº 1238/05) pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo B).

Os sujeitos foram divididos em dois grupos de acordo com a idade gestacional (IG). O grupo Termo foi recrutado do berçário comum com $IG \geq 38$ semanas. Neste grupo não foram incluídos lactentes que apresentassem indicadores de risco para surdez, conforme determinado pelo JCIH-2000. O outro grupo foi formado por lactentes prematuros, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com $IG \leq 37$ semanas, excluindo lactentes com os seguintes fatores de risco: síndromes associadas à deficiência auditiva, história familiar de deficiência auditiva neurossensorial, anomalias congênitas, desordens neurológicas, infecção congênita, meningite bacteriana e/ou hiperbilirrubinemia em nível de ex-sanguíneo transfusão.

Todos os sujeitos foram previamente triados, em ambas as orelhas, e apresentaram resultado normal para as emissões otoacústicas evocadas por

produto de distorção, com análise automática de resposta, utilizando as frequências primárias (f_1 e f_2), na relação $2f_1=f_2$, nas intensidades de 65 dB NPS para f_1 e 55 dB NPS para f_2 . A resposta foi considerada presente quando 4 das 6 frequências apresentadas entre 2000 e 6000 Hz obtiveram uma relação sinal/ruído ≥ 6 dB. Além disto, todos os sujeitos apresentaram resposta para o PEATE, para o clique, na intensidade de 30 dB NA, com análise automática de resposta, detectada pelo “Point of Optimized Variance Ratio” com índice $\geq 3,54$. Os procedimentos de triagem utilizaram os programas AOAÉ® e ABaer® do equipamento da Bio-logic®.

4.2 Estímulo e equipamento

Os limiares para o PEAE foram obtidos pelo programa “Multiple Auditory Steady State Response” (Master® - Bio-Logic®), versão 2.04.i00. O estímulo foi composto de ondas sinusoidais com frequências portadoras de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, moduladas 100 % em amplitude e 20 % em frequência. Cada frequência portadora foi apresentada em uma diferente frequência de modulação, escolhida de acordo com protocolo padrão, em 91,406; 93,750; 96,094 e 99,094 Hz, respectivamente, para 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. A apresentação do estímulo foi monótica, via fone de inserção, modelo ER-3A, para uma orelha, para cada sujeito e a escolha da orelha a ser testada foi alternada. Se o sujeito mantivesse o estado de sono satisfatório, foi realizada a pesquisa na outra orelha.

Os estímulos foram calibrados para cada frequência separadamente, em dB NPS, seguindo as especificações do fabricante, usando ouvido artificial Bruel and Kjaer modelo 4152 e acoplador de 2 cc. A conversão dB NA para dB NPS foi feita conforme tabela sugerida pelo programa Master®-Bio-Logic® (Anexo C).

4.3 Procedimento

Eletrodos de superfície, do tipo concha, foram posicionados na fronte alta (Fpz) como eletrodo ativo, e em ambas mastóides (M1 e M2), sendo a mastóide ipsilateral, em relação à via estimulada, como referência, e a mastóide contra-lateral como eletrodo comum. Para colocação dos eletrodos foi realizada a limpeza da pele com pasta abrasiva (Nuprep ®), utilizada pasta condutora (Ten20®) e a fixação feita com fita adesiva (micropore®). A impedância foi mantida $< 5 \text{ k}\Omega$. O programa Master® registrou as respostas que foram ampliadas 50.000 vezes e filtradas entre 30 e 300 Hz. A atividade elétrica registrada foi composta da atividade do EEG (ruído), além da atividade evocada pelo estímulo auditivo (sinal). Todas estas informações foram segmentadas e armazenadas, pelo sistema, em segmentos de 1 segundo de duração ("epochs"). Cada 16 segmentos consecutivos foram combinados formando uma única varredura que foi convertida, do domínio do tempo para o domínio da frequência, pelo "Fast Fourier Transformer" e

posteriormente, apresentados na tela do computador. A resposta auditiva pôde então ser detectada na mesma frequência de modulação correspondente a cada frequência portadora utilizada. A cada varredura coletada, a análise da resposta foi realizada pela aplicação do F-teste, que determinou o nível de significância da relação sinal/ruído. Para que o índice de significância (p-valor) fosse $\leq 0,05$, garantindo 95 % de chance de resposta presente, a amplitude do sinal deveria ser, pelo menos, 1,75 vezes maior que a amplitude do ruído. Para p-valor $\leq 0,01$, o sinal deveria ser aproximadamente o dobro do valor do ruído. Nas respostas onde o p-valor não pôde ser calculado pelo programa, devido aos baixos valores obtidos para o nível de ruído, este cálculo foi feito, pelo examinador, após o término da coleta, com a aplicação da fórmula do F-teste utilizada pelo programa Master®: Distribuição de Probabilidade de F da relação sinal-ruído = $[(\text{nível sinal/nível ruído})^2; \text{graus de liberdade do efeito}; \text{graus de liberdade do erro}]$, onde graus de liberdade do efeito=2 e graus de liberdade do erro=240.

Os limiares foram determinados com pesquisa descendente de 10-10 dB e ascendente de 5-5 dB, com início na intensidade de 40 dB NA e até o mínimo de 0 dB NA. Para cada nível de intensidade foram promediadas até 32 varreduras para obtenção de p-valor $\leq 0,01$ e, se necessário, continuada a coleta até que o nível de ruído fosse ≤ 5 nV. O mínimo de 10 varreduras foi apresentado para confirmar a presença da resposta e quando atingido o nível de significância esperado, o mesmo foi confirmado em pelo menos 2 estímulos subsequentes. Os resultados foram posteriormente analisados

para o p-valor $\leq 0,05$. Os limiares foram determinados, para todas as frequências, no menor nível de intensidade pesquisado, onde as respostas foram significantes e confirmadas em 5 dB acima. Quando uma resposta detectada pelo programa foi considerada incoerente, pelo examinador, devido aos resultados previamente confirmados, a coleta foi repetida para o mesmo nível de intensidade. A figura 1 apresenta um resultado considerado incoerente, pelo examinador, onde foi necessária a repetição da coleta para definição do limiar. Neste exemplo, foram realizados 3 registros de resposta para a intensidade de 30 dB NA. Na pesquisa descendente (1) a resposta obtida não foi significativa apenas para a frequência de 4000 Hz ($p=0,329$). Porém, na pesquisa ascendente para 25 dB NA, foi detectada resposta significativa para 4000 Hz ($p=0,001$) e, portanto, incoerente com os resultados previamente obtidos a 30 dB NA. A coleta em 30 dB NA foi repetida (2), confirmando resposta significativa para 4000 Hz ($p<0,000$), porém, desta vez, não significativa para 500 Hz ($p=0,717$). Assim, um terceiro registro (3) foi coletado e então confirmada a resposta significativa para 4000 Hz ($p=0,008$) e não significativa para 500 Hz ($p=0,661$). Nota-se também que a 10 dB NA foram obtidas respostas presentes para 500 Hz ($p=0,007$) e 2000 Hz ($p=0,027$), resultados estes incoerentes, não confirmados pelos registros anteriores.

Noise= ruído
Sweeps= varreduras

A rejeição automática de artefatos foi definida em 40 nV e a coleta foi interrompida na presença de alta taxa de estímulos rejeitados. Para o grupo Termo, o procedimento foi realizado em sala anexa, com nível máximo de ruído ambiente de 45 dB A. Para o grupo Pré-termo, os exames foram realizados na sala de isolamento da unidade de terapia intensiva, durante o período noturno, garantindo a condição de ambiente silencioso, com nível máximo de ruído de 40 dB A. O procedimento foi

realizado durante sono natural entre as ofertas das dietas. Os dados foram coletados em uma sessão, para cada sujeito e, se necessário, para sujeitos agitados, o procedimento foi interrompido até que o lactente fosse acalmado e o estado de quietude re-estabelecido. O procedimento foi então continuado, tão logo fosse possível, no mesmo dia. Foram feitas até três tentativas para conclusão do procedimento para que fosse indicada a exclusão do estudo.

4. 4 Análise estatística

A análise estatística do conjunto de dados foi realizada pela:

- Análise descritiva – análise exploratória dos dados obtidos por meio de medidas de tendência central, como a média, e medidas de variabilidade pelo desvio-padrão.
- Análise inferencial – análise comparativa dos dados obtidos pela aplicação dos testes t-independente ou da Análise da Variância (ANOVA), com medidas repetidas ou por múltiplas comparações, quando necessário, para identificação da variável de efeito significativo.

Em todos os testes foi utilizado o nível de significância $\leq 0,05$ (ou 5%) para rejeição da hipótese de nulidade, como preconizado para ensaios biológicos.

5 Resultados

Dos 56 lactentes inicialmente recrutados para o estudo, o procedimento foi concluído em 86 % da amostra (48 lactentes) e a dificuldade de manutenção do estado de quietude para conclusão do procedimento foi o fator de exclusão dos sujeitos. Todos os sujeitos excluídos pertenciam ao grupo Termo.

O grupo Termo foi composto então, de 27 sujeitos (14 masculino e 13 feminino) com idade gestacional média de 39,10 semanas e idade corrigida média de 39,32 semanas. O grupo Pré-termo foi composto de 21 sujeitos (10 masculino e 11 feminino), com idade gestacional média de 33,40 semanas e idade corrigida média de 35,04 semanas. Foram avaliadas 30 orelhas e estimados 120 limiares para cada grupo, considerando as quatro frequências avaliadas. A avaliação de ambas as orelhas, separadamente, foi possível para três lactentes do grupo Termo e nove lactentes do grupo Pré-termo. A tabela 1 apresenta a distribuição da amostra, segundo o critério idade.

Tabela 1: Distribuição da média e desvio padrão para os grupos Pré-termo e Termo, segundo a idade, em semanas

		Grupo	
		Pre-termo (N = 21)	Termo (N = 27)
Idade Gestacional	Média	33,40	39,10
	Desvio padrão	1,39	0,79
	Máximo e Mínimo	36,0 – 29,7	40,3 – 38,0
	N de orelhas	30	30
Idade Corrigida	Média	35,04	39,32
	Desvio padrão	0,67	0,83
	Máximo e Mínimo	36,4 – 33,4	40,4 – 38,1
	N de orelhas	30	30

O tempo médio de coleta foi de 1 h e 20 min, variando entre 45 min e 2 h e o número de níveis de intensidade pesquisados para cada sujeito foi $8 (\pm 2)$, em ambos os grupos. A tabela 2 mostra a comparação, pelo teste t-independente, dos resultados obtidos e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos, para o tempo de coleta ($p=0,574$) e número de níveis de intensidades pesquisados ($p=0,758$).

Tabela 2: Comparação das médias obtidas para tempo de coleta, em min, e níveis de intensidades pesquisados para grupos Pré-termo e Termo, pelo teste t - independente

		Pré-termo	Termo	p-valor
Tempo de coleta (min.)	Média	77,97	81,43	0,574
	Desvio-padrão	21,57	25,79	
	N de orelhas	30	30	
Níveis de intensidades	Média	8,50	8,33	0,758
	Desvio-padrão	2,24	1,92	
	N de níveis	255	250	

*Índice de significância $p \leq 0,05$.

5.1 Limiares para o PEAAE

As médias e distribuição dos limiares obtidos para o PEAAE para os grupos Pré-termo e Termo, em dB NPS e dB NA, identificados automaticamente pelo programa Master®, pela aplicação do F-teste, considerando os índices de significância $p \leq 0,05$ e $p \leq 0,01$, podem ser vistas na tabela 3. A escolha da unidade de medida de intensidade em dB NPS, para análise dos limiares, ilustrados na figura 2, teve como propósito facilitar a comparação com os demais estudos da literatura.

Tabela 3: Distribuição da média e desvio padrão dos limiares obtidos para o PEAAE, em dB NPS e dB NA, para o grupo Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz e a detecção da resposta para p-valor $\leq 0,01$ e $\leq 0,05$

Escala	Grupo	p-valor		500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
dB NPS	Pré-termo (n=30)	$\leq 0,05$	Média	49,11	26,38	26,74	35,90
			dp	9,44	6,59	7,57	8,23
		$\leq 0,01$	Média	46,94	24,72	25,74	35,24
			dp	9,74	6,39	7,58	8,02
	Termo (n=30)	$\leq 0,05$	Média	44,30	27,80	26,77	32,87
			dp	9,88	6,79	6,09	6,12
		$\leq 0,01$	Média	43,30	26,97	26,10	31,20
			dp	10,05	6,61	5,63	6,62
dB NA	Pré-termo (n=30)	$\leq 0,05$	Média	35,94	17,72	16,74	25,24
			dp	9,74	6,39	7,58	8,02
		$\leq 0,01$	Média	38,11	19,38	17,74	25,90
			dp	9,44	6,59	7,57	8,23
	Termo (n=30)	$\leq 0,05$	Média	32,30	19,97	17,10	21,20
			dp	10,35	4,91	8,22	6,82
		$\leq 0,01$	Média	33,30	20,80	17,77	22,87
			dp	9,88	6,79	6,09	6,12

Figura 2: Distribuição da média e desvio padrão dos limiares obtidos para o PEAAE, em dB NPS, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz e detecção da resposta para p-valor $\leq 0,01$ e $\leq 0,05$.

Considerando ambos os grupos e diferentes condições de p-valor, os limiares foram detectados em menor nível de intensidade para as frequências de 1000 e 2000 Hz e em níveis mais elevados para 500 e 4000 Hz.

A ANOVA foi estimada para determinar a influência do grupo, da frequência e do p-valor (na detecção automática da resposta) nos limiares obtidos. Para a variável **grupo** não houve diferença significativa ($F(1,58)=0,989; p=0,324$), porém quando analisada a interação **grupo e frequência**, foi identificado efeito significativo ($F(3,17)=3,624; p=0,0143$). Para identificação do efeito que gerou esta significância, foi aplicado a ANOVA com múltiplas comparações, e assim determinar as diferenças entre as frequências, dentro de cada grupo, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4: Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, para as médias dos limiares obtidos, para os grupos Pré-termo e Termo

Grupo	Frequência	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Pré-termo	500 Hz	-	-	-	-
	1000 Hz	< 0,0001 *	-	-	-
	2000 Hz	< 0,0001 *	0,6530	-	-
	4000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-
Termo	500 Hz	-	-	-	-
	1000 Hz	< 0,0001 *	-	-	-
	2000 Hz	< 0,0001 *	0,5361	-	-
	4000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-

* Índice de significância $p \leq 0,05$

A análise constatou que houve diferença estatisticamente significativa somente para as frequências de 500 e 4000 Hz ($p < 0,0001$) em ambos os grupos. Em seguida foi aplicada a comparação múltipla para identificar se

estas diferenças, entre freqüências, foram significantes entre os grupos. Os resultados confirmaram, então, que o grupo Pré-termo apresentou limiares significantemente mais elevados do que o grupo Termo para as freqüências de 500 Hz ($p=0,0065$) e 4000 Hz ($p=0,0222$) e não houve efeito significativo para as freqüências de 1000 Hz ($p=0,2323$) e 2000 Hz ($p=0,8997$).

A ANOVA para o efeito **freqüência** apresentou diferença estatisticamente significativa ($F(3,17)=144,46; p<0,0001$), e o resultado das comparações múltiplas, ilustrado na tabela 5, revelou que os limiares foram significantemente mais elevados para 500 e 4000 Hz ($p<0,0001$) do que para 1000 e 2000 Hz ($p=0,9046$), confirmando limiares para $500>4000>1000=2000$ Hz.

Tabela 5: Análise da Variância por múltiplas comparações entre os grupos Pré-termo e Termo, para as médias dos limiares obtidos nas freqüências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz

Freqüência	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
500 Hz	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *
1000 Hz	< 0,0001 *	-	0,9046	< 0,0001 *
2000 Hz	< 0,0001 *	0,9046	-	< 0,0001 *
4000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-

* índice de significância $p \leq 0,05$

O desvio padrão dos limiares obtidos pelo PEAEF foi similar entre os grupos variando entre 5,6 e 10 dB NPS para as diferentes freqüências. A maior variabilidade, em ambos os grupos, foi detectada para a freqüência de 500 Hz (± 10 dB NPS).

O p-valor determinado pela aplicação do F-teste, como medida de detecção automática da resposta pelo programa Master®, também foi um fator que mostrou efeito significativo ($F(1,58)=40,21; p<0,0001$) e os limiares obtidos foram mais elevados (1 a 2 dB NPS) para p-valor $\leq 0,01$.

Os limiares foram confirmados, para todas as frequências, pela presença de resposta, em todos os níveis de intensidade pesquisados, acima do limiar obtido. Contudo, em 17 resultados (7 % entre os 240 limiares determinados), o mínimo nível de resposta não atingiu nível de significância confirmado 5 dB acima e sim 10 dB (6 pré-termo e 11 termo), ocasionando uma diferença de + 2 dB NA, nos limiares.

Considerando 505 o número total de níveis de intensidades pesquisados, sendo 255 para o grupo Pré-termo e 250 para o grupo Termo, nas quatro frequências em estudo, a regra do limite de 32 varreduras, ou menos, atingindo a condição de ruído ≤ 5 nV, foi alcançada em 487 coletas (93%). Para 18 (7%) registros, foram realizadas até 40 (± 2) varreduras para atingir o nível de ruído determinado (3 pré-termo e 15 termo). Além disto, 28 registros (11%) foram repetidos (8 pré-termo e 20 termo) devido a resultados detectados estatisticamente, pelo programa, considerados incoerentes, pelo examinador, quando comparados com respostas previamente confirmadas. Em ambas as condições citadas os ajustes no protocolo ocorreram com maior frequência para o grupo Termo.

5.2 Nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído

Com a utilização do recurso de armazenamento da resposta, conforme coletada em tempo real, para posterior análise “off-line”, foram analisados os níveis de sinal, ruído e relação sinal/ruído (RSR) em 385 registros. Não foi possível a análise de todos os registros devido às falhas no programa de armazenamento das respostas.

A média e o desvio padrão dos níveis de amplitude do sinal, ruído e relação sinal/ruído das respostas obtidas, nas intensidades de 40, 30 e 20 dB NA, em ambos os grupos, entre todas as frequências avaliadas, podem ser vistos na figura 3. Todos os parâmetros tenderam a diminuir com o promediar da resposta, considerando as medidas calculadas com 10 varreduras (2 min e 45 s), 20 varreduras (5 min e 30 s) e 30 varreduras (8 min) e, também, com a diminuição do nível de intensidade pesquisado.

Figura 3: Distribuição da média e desvio padrão para nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído (RSR), em nV, para os grupos Pré-termo (n= 212) e Termo (n=173) obtidos pela média entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, segundo a intensidade, em dB NA, e número de varreduras.

Nível de sinal – A tabela 6 apresenta a distribuição da média e desvio-padrão obtidos para o nível de sinal e os resultados foram comparados, segundo as variáveis grupo e frequência, pela ANOVA. Para a variável **grupo**, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($F(1,38)=0,572; p<0,4499$) porém para a variável **frequência** o resultado foi significativo ($F(3,12)=378,022; p<0,0001$). Para as múltiplas comparações entre as frequências, a diferença foi estatisticamente significativa para todas as comparações ($p<0,0001$), demonstrando que o nível de sinal para 500<4000<1000<2000 Hz (tabela 7). Na análise da interação dos fatores **grupo e frequência** também foi detectado efeito significativo ($F(3,12)=4,015; p=0,0074$) e nas comparações múltiplas para cada frequência, entre os grupos, ficou evidenciado que o grupo Termo obteve maior nível de sinal somente para a frequência de 2000 Hz ($p=0,0026$) e para as frequências de 500 Hz ($p=0,4963$), 1000 Hz ($p=0,0818$) e 4000 Hz ($p=0,1069$) não houve diferença significativa.

Tabela 6: Distribuição da média e desvio padrão para o nível de sinal, em nV, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz

		500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Pré-termo	Média	8,02	20,26	22,37	11,93
	Desvio-padrão	6,74	12,32	11,65	7,13
	n	173	173	173	173
Termo	Média	8,50	19,03	24,51	13,06
	Desvio-padrão	7,31	12,14	12,80	7,76
	n	212	212	212	212

Tabela 7: Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para as médias dos níveis de sinal, obtidos nos grupos Pré-termo e Termo

Frequência	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
500 Hz	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *
1000 Hz	< 0,0001 *	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *
2000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-	< 0,0001 *
4000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-

* Índice de significância $p \leq 0,05$

Nível de ruído – A tabela 8 apresenta a distribuição da média e desvio-padrão obtidos para o nível de ruído e os resultados foram comparados, segundo as variáveis grupo e frequência, pela ANOVA. A análise da variável **grupo** mostrou que os níveis de ruído para o grupo Termo foram significativamente mais elevados do que para o grupo Pré-termo ($F(1,38)=7,419;p=0,0067$). A variável **frequência** também apresentou resultado significativo ($F(3,12)=81,059;p<0,0001$), com níveis de ruído para 500>1000>2000>4000 Hz detectados pela análise das múltiplas comparações, conforme ilustrado na tabela 9. A interação dos fatores **grupo e frequência** não mostrou efeito significativo nos níveis de ruído ($F(3,12)=1,404;p=0,2401$).

Tabela 8: Distribuição da média e desvio padrão do nível de ruído, em nV, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz

		500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Pré-termo	Média	4,91	4,79	4,65	4,54
	Desvio-padrão	2,49	2,48	2,41	2,33
	n	173	173	173	173
Termo	Média	5,58	5,48	5,36	5,30
	Desvio-padrão	2,70	2,68	2,59	2,62
	n	212	212	212	212

Tabela 9: Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para as médias dos níveis de ruído obtidos nos grupos Pré-termo e Termo

Frequência	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
500 Hz	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *
1000 Hz	< 0,0001 *	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *
2000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-	0,0002 *
4000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	0,0002 *	-

* Índice de significância $p \leq 0,05$

Nível de relação sinal/ruído – A tabela 10 apresenta a distribuição da média e desvio-padrão obtidos para o nível de relação sinal/ruído e os resultados foram comparados, segundo as variáveis grupo e frequência, pela ANOVA. Para a variável **grupo**, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($F(1,39)=0,001; p=0,9744$) porém para a variável **frequência** o resultado foi significativo ($F(3,12)=378,022; p<0,0001$). Na análise para múltiplas comparações entre as frequências, a diferença foi estatisticamente significativa para todas as comparações, demonstrando que o nível de sinal para $500<4000<1000<2000$ Hz (tabela 11). Na interação dos fatores **grupo e frequência** também foi detectado efeito significativo ($F(3,12)=4,434; p=0,0042$) e as comparações múltiplas para cada frequência, entre os grupos, mostraram que o grupo Termo obteve maior nível de relação sinal/ruído para a frequência de 2000 Hz ($p=0,0149$) e menor para 1000 Hz ($p=0,0092$). Não houve diferença significativa entre os grupos para as frequências de 500 Hz ($p=0,7305$) e 4000 Hz ($p=0,5151$).

Tabela 10: Distribuição da média e desvio padrão do nível de relação sinal/ruído, para os grupos Pré-termo e Termo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz

		500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Pré-termo	Média	3,16	15,39	17,43	7,30
	Desvio-padrão	6,08	11,90	11,03	6,29
	n	173	177	177	177
Termo	Média	2,91	13,55	19,15	7,76
	Desvio-padrão	6,27	11,35	12,23	7,26
	n	212	212	212	212

Tabela 11: Análise da Variância por múltiplas comparações entre as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para as médias dos níveis de relação sinal/ruído nos grupos Pré-termo e Termo

Frequência	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
500 Hz	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *
1000 Hz	< 0,0001 *	-	< 0,0001 *	< 0,0001 *
2000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-	< 0,0001 *
4000 Hz	< 0,0001 *	< 0,0001 *	< 0,0001 *	-

* Índice de significância $p \leq 0,05$

A figura 4 ilustra as comparações entre os resultados obtidos para nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído para ambos os grupos, de forma aglutinada, para os diferentes níveis de intensidade e número de varreduras pesquisadas.

Figura 4: Distribuição da média e desvio padrão para valores aglutinados de nível de sinal, ruído e relação sinal/ruído (RSR), em nV, para o grupo Pré-termo (n=173) e Termo (n=212), segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

Considerando os registros onde foi possível a análise da resposta em modo “off-line”, a figura 5 ilustra a ocorrência das respostas presentes, obtidas para $p\text{-valor} \leq 0,05$ e $\leq 0,01$, detectados automaticamente pelo programa, pela aplicação do F-teste, nas intensidades de 40, 30 e 20 dB NA, para as frequências avaliadas, em ambos os grupos.

A ocorrência de respostas presentes foi menor com a diminuição da intensidade, em todas as condições avaliadas. Houve maior ocorrência de resposta com o aumento do número de varreduras, sendo necessárias até 30 varreduras, para confirmação do maior número de respostas. Somente para a frequência de 2000 Hz a ocorrência de 100% das respostas para $p\text{-valor} \leq 0,01$ foi alcançada com até 20 varreduras em 40 dB NA, em ambos os grupos. Quando considerada a condição de $p\text{-valor} \leq 0,05$ o mesmo ocorreu para 1000 e 4000 Hz no grupo Termo e somente para 4000 Hz no grupo Pré-termo. Excepcionalmente, no grupo Pré-termo, para as frequências de 500 e 1000 Hz, na intensidade de 20 dB NA, houve redução na porcentagem de confirmação da resposta com maior número de varreduras. A frequência de 500 Hz apresentou a menor ocorrência de resposta, em todas as condições estudadas, seguida da frequência de 4000 Hz.

Figura 5: Distribuição da ocorrência de respostas, em %, para os grupos Pré-termo e Termo com p -valor $\leq 0,05$ e $\leq 0,01$, para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, segundo nível de intensidade, em dB NA, e número de varreduras.

6 *Discussão*

Os resultados obtidos neste estudo mostraram-se de acordo com estudos previamente descritos na literatura que avaliaram lactentes com audição normal e foram mais elevados do que os resultados encontrados para a população adulta, conforme o esperado. A seguir serão discutidos os resultados obtidos, em função dos objetivos propostos e da literatura pesquisada.

6.1 Limiares para o PEAAE

Para todas as frequências avaliadas, os limiares obtidos foram semelhantes aos descritos por Rickards et al. (1994), Luts et al. (2006), Agostinho (2006), Rance e Tomlin (2006) e Rance et al., (2006) e a comparação mais próxima foi com o estudo de Lins et al. (1996), que empregaram protocolo semelhante para obtenção das respostas, com estimulação monótica, estímulo de múltiplas frequências sendo que no presente estudo não foi utilizado sedação. Os limiares obtidos neste estudo e pelos diferentes estudos selecionados na literatura, que incluíram lactentes e adultos estão dispostos na figura 6.

Nota: Os resultados do presente estudo incluíram o grupo Termo e $p\text{-valor} \leq 0,05$.

Figura 6: Distribuição da média dos limiares obtidos para o PEAEE, em dB NPS, para estudos seleccionados da literatura, em lactentes e adultos, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

Pela figura 6 é possível constatar uma tendência de configuração dos limiares obtidos pelo PEAEE, em lactentes, com audição normal, com respostas mais elevadas para as frequências de 500 e 4000 Hz em relação às frequências de 1000 e 2000 Hz, que apresentaram limiares mais próximos entre si. Os resultados deste estudo demonstraram que estas diferenças, entre as frequências, foram significantes. Além disto, a diferença dos limiares foi, em média, 10 dB maior para 500 Hz, do que para 4000 Hz, quando comparados os limiares entre lactentes e adultos.

A literatura tem explorado a questão entre as diferenças dos limiares obtidos entre diversas frequências, sugerindo que o efeito de ressonância provocado pelo menor tamanho do conduto em lactentes, até 6 meses de

idade, amplifica os estímulos de frequência alta, propiciando limiares em menor nível de intensidade (Sininger et al., 1997; Keefe et al., 1998) e que para o PEAAE, quando feita a calibração “in situ”, não há diferença significativa entre os limiares para 500 e 4000 Hz (Rance e Tomlin, 2006). É importante ressaltar que Rance e Tomlin (2006), estudaram os limiares apenas para 500 e 4000 Hz e quando observados os limiares obtidos, em outros estudos, incluindo as frequências de 1000 e 2000 Hz (Figura 6), o efeito de ressonância sugerido não explicaria os limiares mais elevados para 4000 Hz, quando comparados a 1000 e 2000 Hz. Assim, outros aspectos devem ser investigados para o esclarecimento das diferenças de limiares entre as frequências no PEAAE.

A contaminação da resposta pelo ruído fisiológico é apontada como um fator prejudicial para identificação das respostas, especialmente em frequências baixas (Hyde, 1985; Rickards et al., 1994; Picton et al., 2003), e neste estudo, os resultados confirmaram que o nível de ruído para 500 Hz foi significativamente maior do que para as demais frequências (Figura 4).

O nível de ruído ambiental pode também ter colaborado para estas diferenças encontradas e quando analisados estudos onde os resultados foram obtidos em ambientes acusticamente tratados, com níveis de ruído em 12 dB A (Luts et al., 2006), a diferença entre 500 e 4000 Hz foi 7 dB menor do que a encontrada no presente estudo e, nos demais estudos, onde o ruído ambiental foi de 40-45 dB A (Lins et al., 1996; Rance e Tomlin, 2006).

6.2 Maturação das respostas

Os limiares encontrados para o grupo Pré-termo foram mais elevados do que o grupo Termo para as frequências de 500 e 4000 Hz e as diferenças encontradas foram significantes. Este achado comprovou a hipótese inicial e sugere, portanto, um amadurecimento na condução do estímulo pelas vias auditivas entre 35-39 semanas de idade.

Cone-Wesson et al. (2002b), também observaram imaturidade nas respostas em prematuros com apenas 70% de resposta presente para 69 dB NPS. Este índice foi considerado abaixo do esperado para esta intensidade, quando comparado aos resultados do presente estudo. Além da imaturidade, a diferença entre os resultados nesse estudo, pode ter ocorrido, pois não foram excluídas, previamente, em todos os sujeitos, possíveis alterações auditivas, especialmente as de caráter condutivo, frequentes nesta população. Além disto, o procedimento foi realizado a partir de 31 semanas de idade corrigida, sendo mais precoce do que no presente estudo.

Luts et al. (2006) sugeriram o adiamento da avaliação pelo PEAEE devido ao aumento significativo da amplitude do sinal (41% a 50 dB NPS e 17% a 30 dB NPS) a partir de 41 semanas de idade. No presente estudo, os resultados obtidos para o grupo Pré-termo, considerando a idade corrigida média de 35 semanas, mostraram que o nível de sinal e relação sinal/ruído foi maior no grupo Termo apenas para 2000 Hz e o nível de ruído foi significativamente menor em todas as frequências para o grupo Pré-termo. Assim, a condição do nível de ruído pode ter favorecido a identificação das

respostas no grupo Pré-termo permitindo uma avaliação precoce, nesta população. Vale comentar que as diferenças entre os níveis de ruído podem ter ocorrido devido às condições inerentes ao estado de quietude de cada grupo. O grupo Pré-termo foi recrutado da UTI neonatal, com idade cronológica média de 2 semanas, recebendo a dieta em mamadeira, em intervalos determinados. O grupo Termo, recrutado do alojamento conjunto, era alimentado sob livre-demanda, ao seio materno, todos com até 48 h de vida e, portanto, ainda em fase de adaptação dos ciclos de fome e sono. Esta observação pode ser confirmada, também, pela dificuldade de conclusão do procedimento e maior número de varreduras necessárias para alcançar ruído desejado, no grupo Termo (Figura 3).

Rance e Tomlin (2006) observaram a maturação das respostas para o PEAAE, pela diminuição do nível dos limiares encontrados entre 0-6 semanas de vida para 500 e 4000 Hz, porém os limiares encontrados foram mais elevados do que os descritos na literatura (Figura 6) e no presente estudo, em ambos os grupos, quando comparados à idade de zero semana. Nesta comparação os limiares encontrados no presente estudo foram 10 e 15 dB menos elevados para os grupos Pré-termo e Termo respectivamente. O tempo de coleta da resposta utilizado por Rance e Tomlin (2006) variou entre 22-90 segundos e neste estudo a resposta foi coletada até 8 min. Este pode ter sido um fator que contribuiu para a diferença dos resultados, conforme apontado pela literatura (Lins et al., 1996; Luts e Wouters, 2004; Luts et al., 2006), e ilustrados por este estudo nas figuras 4 e 5, onde nível de ruído diminuiu significativamente com o maior tempo de coleta e houve maior ocorrência de resposta com o aumento do número de varreduras.

Rance (2008) demonstrou que as respostas para 4000 Hz estão completamente amadurecidas aos 12 meses, com limiares em 22 dB NA e que para 500 Hz os limiares foram em média 35 dB NA, permanecendo elevados em relação ao adulto. O amadurecimento das respostas para o PEAAE foi diferente dos estudos anteriores, que utilizaram avaliação eletrofisiológica e observaram melhores resultados para frequências baixas (Klein, 1984; Abdala e Folson, 1985; Sininger et al., 1997). Além disto, conforme já comentado, parece não haver uma relação linear entre o amadurecimento das respostas e a frequência do estímulo para o PEAAE, já que os estudos que avaliaram as quatro oitavas de frequência entre 500 e 4000 Hz obtiveram limiares para 1000 e 2000 Hz mais próximos aos do adulto.

De acordo com os resultados obtidos é importante frisar que na detecção precoce da surdez, a idade corrigida foi um fator fundamental para determinação de dados normativos e que a prematuridade, maior ou igual a 35 semanas, como fator isolado, não justificaria a ausência de respostas auditivas.

6.3 Limiares para o PEAAE e PEATE

Apesar deste estudo não ter incluído no seu objetivo a investigação comparativa das respostas com outros métodos de avaliação, esta análise, no âmbito da discussão, torna-se importante uma vez que o PEATE é considerado “padrão ouro”, no diagnóstico precoce da surdez, até a idade

em que as medidas comportamentais sejam confiáveis (JCIH, 2007). Esta comparação será discutida, a seguir, com base nos resultados para o PEATE obtidos na literatura.

As respostas encontradas para o PEAEF foram mais elevadas em relação às obtidas, em outros estudos, que empregaram o PEATE em lactentes, especialmente para 500 e 4000 Hz (Rickards et al., 1994; Stapells et al., 1995; Lins et al., 1996; Sininger et al., 1997; Stapells, 2000b; Rance et al., 2006; Luts et al., 2006; Ribeiro e Carvalho, 2008). A figura 7 foi elaborada para ilustrar a comparação entre os procedimentos relacionando os estudos que apresentaram limiares em dB NA.

Nota: Os resultados do presente estudo incluíram o grupo Termo e p-valor < 0,05.

Figura 7: Distribuição da média dos limiares obtidos pelo PEATE (símbolos fechados) e PEAEF (símbolos abertos), em dB NA, em lactentes, em estudos da literatura e no presente estudo, segundo as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

As diferenças encontradas podem estar relacionadas, conforme sugerido por Rance et al. (2006), à imaturidade do sistema auditivo em processar estímulos com alta taxa de repetição, nesta idade, pois ao acompanhar as respostas em ambos os procedimentos, entre 0-6 semanas de idade, encontraram melhora no limiar, de forma significativa, apenas para o PEAAE. Os estudos com PEATE empregaram estímulos entre 20 e 40 Hz e na avaliação pelo PEAAE foram utilizadas frequências acima de 70 Hz, já que, em modulações de frequência mais baixas (40 Hz), o estado de sono, neste procedimento, altera a amplitude da resposta (Stapells et al., 1988; Cohen et al., 1991 e Aoyagi et al., 1993; Lins e Picton, 1995).

A ocorrência de limiares acima de 30 dB NA para a frequência de 500 Hz foi de 50-60%, para ambos os grupos e condições de p-valor. Estes resultados foram semelhantes aos descritos por Luts et al. (2006) e melhores do que os resultados obtidos por John et al. (2004) que encontraram 50% dos limiares acima de 46 dB NA. Mesmo assim, este resultado chama atenção quando comparado ao estudo que avaliou lactentes pelo PEATE com estímulos de frequência específica e encontrou 100% de respostas presentes a 30 dB nNA e 97% até 20 dB nNA, mesmo em prematuros (Ribeiro e Carvalho, 2008). Esta diferença entre os procedimentos não puderam ser identificadas pelo estudo de Savio et al., (2006), já que só foi utilizada a intensidade de 40 dB NA para a comparação.

Na literatura, as respostas obtidas pelo PEAAE, apresentam melhor correlação em sujeitos com perda auditiva do que com limiares normais e a correlação tende a ser melhor quanto maior o grau da perda, como também,

com o aumento da frequência portadora (Rance et al., 1998; Rickards e Rance, 2002; Johnson e Brown, 2005; Tlumak et al., 2007). Paralelamente, os resultados obtidos pelo PEATE tiveram melhor correlação em sujeitos com audição normal (Johnson e Brown, 2005). Contudo, ainda não foram encontradas justificativas que expliquem estes achados. Assim, o PEAAE deve ser empregado de forma cautelosa para identificar sujeitos com audição normal e pode ser utilizado de forma complementar ao PEATE, quando identificada uma perda auditiva.

O processo de identificação da resposta pode também ser um dos aspectos considerados na análise das diferenças entre as metodologias em questão. Para o PEATE, nos estudos selecionados, a resposta foi identificada pelo examinador e no PEAAE foi detectada, automaticamente, por métodos estatísticos. Cone-Wesson et al. (2002a) mostraram que os limiares determinados por detecção visual tendem a ser menos elevados quando comparados pela detecção automática por métodos estatísticos. A detecção automática da resposta pode ser apontada como um dos atrativos relevantes na aplicação do PEAAE, no diagnóstico precoce da surdez, enquanto não há confirmação das respostas comportamentais, já que os resultados ganham maior confiabilidade do que quando determinados, de forma subjetiva, pela interpretação do examinador. Portanto, a comparação intra-sujeito, de limiares obtidos pelo PEATE e PEAAE, com detecção automática da resposta, por meio de métodos estatísticos, em ambos os procedimentos, seria importante para colaborar no esclarecimento destas diferenças.

6.4 Protocolo de aplicação do PEAE

Neste estudo só foram incluídos os resultados obtidos pela aplicação completa do protocolo sugerido, garantindo o nível mínimo de resposta para todos os sujeitos nas quatro frequências avaliadas. Desta forma, procurou-se evitar possíveis desvios de interpretação decorrentes da não conclusão do procedimento, que poderiam indicar prováveis alterações auditivas ou limitações inerentes à metodologia. Assim, o tempo médio de coleta neste estudo (1h e 20 min) foi maior do que o relatado na literatura (1 h) para aplicação do PEAE em lactentes com protocolos semelhantes (Lins et al, 1996; Luts et al., 2006).

O tempo de coleta também foi maior quando comparado ao tempo empregado para o PEATE (1h e 15 min) aplicado em amostra semelhante, em ambas as orelhas separadamente, para três frequências, até 20 dB NA (Ribeiro e Carvalho, 2008). Porém, neste estudo, além da pesquisa de limiar até 0 dB NA, o protocolo foi extenso, com o objetivo de analisar possíveis diferenças na obtenção dos resultados. Para aplicação clínica, este protocolo pode ser adaptado, com tempo otimizado, permitindo a identificação confiável da resposta, conforme será evidenciado a seguir.

Cada nível de intensidade pesquisado, com 32 varreduras durou aproximadamente 8 min, sem considerar os estímulos rejeitados pela presença de artefatos, e, na população em questão, testada durante sono espontâneo, foi fundamental o controle do estado de quietude para uma coleta bem sucedida. Alguns lactentes apresentam um sono intermitente,

principalmente próximo à hora da oferta da dieta e isto dificulta a coleta da resposta, se o tempo necessário para sua conclusão for longo. É interessante notar que para o PEATE esta situação pode ser mais facilmente contornada, evitando a maior contaminação pelo ruído, pois a resposta é geralmente coletada num tempo mais curto (2-4 min), mesmo considerando a apresentação de um grande número de estímulos (4000-6000).

O protocolo sugerido exigiu um maior tempo de coleta, pois, além da confirmação da resposta detectada automaticamente, pelo programa, pelo F-teste, com $p\text{-valor} \leq 0,05$, foram acrescentados os seguintes critérios: mínimo de 10 varreduras, nível de ruído ≤ 5 nV, índice de significância $\leq 0,01$, e confirmação do limiar em nível de intensidade 5 dB acima. Cada um destes aspectos e o respectivo impacto nos resultados serão discutidos a seguir.

Este protocolo procurou garantir que o nível de ruído não compromettesse a identificação da resposta, já que nesta população a amplitude de sinal é menor do que o esperado em adultos (Lins et al., 1996; John et al, 2004; Luts et al., 2006). Os resultados mostraram que o nível de ruído ≤ 5 nV foi atingido de forma satisfatória na aplicação do PEATE em lactentes e que quanto menor a intensidade do estímulo, menor o nível de ruído e menor o número de estímulos necessários para atingir a condição desejada (Figura 3). Os níveis de ruído obtidos foram semelhantes aos encontrados por Luts et al. (2006), que encontraram um nível de ruído de 3 nV, entre as frequências analisadas, a 20 dB NA com 30 varreduras, e foram menos elevados dos que descritos por John et al.,(2004), que encontraram 14 nV a 45 dB NA. O nível de ruído ≤ 5 nV foi atingido a partir de 30 dB NA

entre 3-5 min (10-20 varreduras), em ambos os grupos, sendo que para 20 dB NA foram necessários somente 3 min (10 varreduras) para grupo Pré-termo reduzir o nível de ruído. Apesar do maior número de varreduras apresentar maior ocorrência de respostas presentes, a condição de ruído ≤ 5 nV pode ser um dos critérios empregados para encerrar a coleta, após 10 varreduras, quando o nível de significância estiver acima do esperado ($p \geq 0,1$) pois, considerando que o nível de sinal e de relação sinal/ruído diminuem com o promediar da resposta, conforme também demonstrado por Luts e Wouters (2004), o índice de significância não será alcançado mesmo com a utilização de até 32 varreduras (Figura 3).

A utilização de um número mínimo de 10 varreduras, aliadas ao ruído ≤ 5 nV, pode ser empregado afim de evitar resultado falso positivo, tornando os achados incoerentes na análise abrangente dos resultados. Devido à característica da resposta de estado-estável, são necessários alguns estímulos consecutivos para que a via auditiva reconheça esta estimulação estável. É possível que um menor número de varreduras seja suficiente para confiabilidade dos resultados se o ruído for ≤ 5 nV. Esta condição deve ser analisada em diferentes níveis de intensidade já que os resultados podem ter maior variabilidade, quanto menor o nível de intensidade pesquisado (Figura 5).

A resposta detectada automaticamente pelo programa Master®, pela aplicação do F-teste, mostrou diferença significativa, com limiares mais elevados para condição p-valor $\leq 0,01$. A utilização clínica para esta condição de p-valor deve ser discutida, já que o impacto pela diferença de limiares foi sutil e o tempo de coleta necessário foi maior (Figura 5). Na literatura, para os

estudos que utilizaram o F-teste, o p-valor $\leq 0,05$ foi o mais utilizado (Lins et al., 1996; Luts et al., 2006), considerando a chance de uma resposta aleatória em cada 20 respostas coletadas. O tempo médio de coleta poderia também ser reduzido já que 90 % das respostas foram presentes, para condição de p-valor $\leq 0,05$, com até 20 varreduras nas intensidades de 40 e 30 dB NA. O emprego do p-valor $\leq 0,01$ pode ser uma estratégia, para confirmação da resposta, no limiar, ou quando esta se mostra instável, com a oscilação do p-valor significativa a cada varredura, ou incoerente com resultados previamente determinados. A detecção automática da resposta é um dos atrativos na aplicação do PEAAE, auxiliando o examinador na identificação das respostas, porém não exime sua interpretação.

Paralelamente, os resultados mostraram que foram necessárias até 30 varreduras para a confirmação das respostas nas intensidades próximas ao limiar, principalmente para as frequências de 500 e 4000 Hz. Conforme já apontado, a utilização de estímulos, com diferentes frequências apresentadas simultaneamente, pode limitar a rapidez para conclusão do procedimento, pois, dependendo da frequência é necessário um maior número de varreduras (Luts et al., 2006). A combinação de diferentes níveis de intensidade para as diversas frequências, no mesmo estímulo, pode ser uma estratégia a ser implementada nos equipamentos, a fim de otimizar o tempo de coleta no procedimento, conforme já comentado na literatura (Herdman e Stapells, 2001).

A confirmação do limiar em níveis de 10-10 dB NA foi 2 dB NA mais elevada do que a pesquisa de 5-5 dB NA, resultado semelhante ao descrito

por Luts e Wouters (2004). A média de tempo para determinação de limiares em níveis de 10-10 dB seria de 40 min para uma orelha, reduzindo de forma sensível o tempo de coleta. Da mesma forma, que na análise do p-valor, o maior tempo empregado para pesquisa de 5-5 dB, pode não justificar o impacto nos limiares, para aplicação clínica, e sugere sua utilização, como recurso, apenas em caso de dúvida do examinador. Conforme já comentado, quando a resposta se mostra instável, variando o p-valor a cada varredura ou sendo confirmada no limite do número de estímulos proposto, o examinador pode realizar a coleta em intensidade 5 dB acima, para confirmação da presença de resposta.

A estimulação dicótica, é um dos atrativos do PEAAE, pela rapidez decorrente da sua aplicação permitindo a determinação dos limiares nas duas orelhas simultaneamente. Para a avaliação dicótica, em lactentes, o posicionamento necessário para colocação dos fones seria o decúbito dorsal, que é inicialmente contra-indicado no sono pós-prandial, a fim de minimizar o refluxo gastro-esofágico, freqüente nesta população (Mezzacappa et al., 2004). Além disto, nesta posição, a movimentação da cabeça, durante o sono natural, pode fazer com que o fone de inserção se desloque e/ou saia do conduto durante a coleta da resposta, alterando o nível de intensidade do estímulo, como já apontado em outros estudos (Lins et al., 1996; John et al., 2004). Portanto, a estimulação dicótica, apesar de oferecer maior rapidez, pode ser contra-indicada, nesta população, pelas dificuldades apontadas. Assim, este estudo adotou a estimulação monótica e o posicionamento em decúbito lateral elevado, buscando favorecer a

manutenção e monitoramento da posição do fone na orelha, além de promover a contenção do lactente, colaborando para mantê-lo quieto.

Os resultados obtidos neste estudo podem contribuir para aplicação do PEAAE no diagnóstico precoce da surdez, incluindo a população de risco, considerando os achados relativos aos limiares obtidos e protocolo de aplicação do procedimento.

7 Conclusões

Dos resultados obtidos neste estudo, pela aplicação do PEAAE em lactentes nascidos a termo e pré-termo, podem ser obtidas as seguintes conclusões:

1- A avaliação pelo PEAAE foi viável em lactentes, nascidos a termo e pré-termo, com audição normal, permitindo a identificação de respostas auditivas eletrofisiológicas em diferentes frequências.

2- Os limiares obtidos pelo PEAAE para o grupo Pré-termo foram mais elevados do que para o grupo Termo, evidenciando o processo de maturação, na condução do estímulo pelas vias auditivas, entre 35-39 semanas de idade.

3- Na aplicação do PEAAE para lactentes, com apresentação monótica e estímulo de frequências múltiplas, a utilização de um protocolo com no mínimo 10 e no máximo 32 varreduras, detecção automática da resposta para $p\text{-valor} \leq 0,05$, nível de ruído ≤ 5 nV e pesquisa de limiar em níveis de 10-10 dB, pode reduzir o tempo de coleta para níveis aceitáveis clinicamente, sem comprometer a identificação das respostas.

4- Os limiares encontrados no PEAAE, em lactentes com audição normal, foram mais elevados do que o esperado, para respostas eletrofisiológicas, especialmente nas frequências de 500 e 4000 Hz, e, portanto, sua aplicação deve ser criteriosa para identificação de lactentes com audição normal.

Anexo A - Modelo do Termo de Consentimento Livre-esclarecido:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE :**
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :** **SEXO :** M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:**/...../.....
- ENDEREÇO :** **Nº** **APTO:**
- BAIRRO:** **CIDADE**
- CEP:** **TELEFONE: DDD (.....)**
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
- NATUREZA** (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :** **SEXO:** M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:**/...../.....
- ENDEREÇO:** **Nº** **APTO:**
- BAIRRO:** **CIDADE:**
- CEP:** **TELEFONE: DDD (.....)**

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Estudo das respostas para o potencial evocado auditivo de estado estável em lactentes.

2. PESQUISADOR: Flávia Giuli Santi Martins Ribeiro

CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudióloga **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** CRFª 3675-SP

UNIDADE DO HCFMUSP: CDP-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Seu bebê está sendo convidado a participar de um estudo sobre a audição, para obter dados de normalidade em recém nascidos. Estes dados poderão ser utilizados para avaliar bebês antes da alta da maternidade. A avaliação de bebês logo ao nascimento pode identificar o quanto antes problemas de audição, possibilitando assim um tratamento precoce e a melhora das condições de desenvolvimento para aqueles bebês que nascem com problema auditivo.

Nesta pesquisa seu bebê será submetido a um exame de audição, chamado de potencial evocado auditivo de estado estável e de tronco encefálico. A realização deste exame é simples, feita durante o sono natural do bebê, no próprio berço. A pele do bebê será limpa com creme e então colocados 4 fios na superfície da pele da cabeça, para registro das ondas produzidas pelo sistema auditivo. Para medir as respostas, o bebê ficará ouvindo um som suave por um pequeno fone colocado na orelha. A resposta será registrada por um programa de computador.

Este exame é próprio para avaliar a audição de bebês e não causa desconforto, tanto que deve ser feito enquanto o bebê estiver dormindo. Não há registros de problemas que este exame possa causar.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Os Senhores poderão a qualquer tempo, pedir todas as informações que julguem necessárias para esclarecer eventuais dúvidas.

A participação na pesquisa pode ser cancelada a qualquer momento: antes, durante ou depois da realização dos exames.

Como pesquisadora responsável pelo Projeto, garanto que a identidade, sua e de seu bebê, não serão reveladas em nenhum momento.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Fonoaudióloga Flávia Giuli Santi Martins Ribeiro e-mail flaribeiro@uol.com.br
Hospital São Luiz Rua Dr Alceu de Campos Rodrigues, 95-Itaim – 04544-000-São Paulo – SP
Tel: 30 40 11 00 – UTI neonatal

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo B - Termo de aprovação da CAP pesq: **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.01.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1238/05**, intitulado: "Estudo das respostas para o potencial evocado auditivo de estado estável em lactentes." apresentado pelo Departamento de FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Profa. Dra Renata Mota Mamede Carvalho**
Pesquisador (a) Executante: **Sra. Flávia Giuli Santi Martins Ribeiro**

CAPPesq, 26 de Janeiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo C: Tabela de conversão para medida de intensidade em dB NA (dB HL) para dB NPS (dB SPL) sugerida pelo programa Master®- Bio-Logic®.

HL-SPL Calibration	Physiological-Behavioral Correction	High Intensity timeout	Max # of sweeps	F-value Color legend
--------------------	-------------------------------------	------------------------	-----------------	----------------------

	Insert Earphones	TDH-39	HALO	Bone Osc.	Free Field
250Hz	20	30	80	98	
500Hz	11	14	42	51	
750Hz	9	12	42	55	
1000Hz	7	9	39	55	
1500Hz	6	9	37	51	
2000Hz	9	12	40	55	
3000Hz	10	4	51	55	
4000Hz	10	13	59	55	
6000Hz	29	12	62	55	
8000Hz	48	37	118	65	
White Noise	27	27	62		

Restore Manufacturer Settings

Anexo D - Planilha de resultados para grupo o Pré-termo:

Sujeito	Gênero	Orelha	Idade Gestacional semanas	Idade Corrigida semanas	Limiares																Tempo de coleta hora	n de intensidades pesquisadas
					500 Hz				1000 Hz				2000 Hz				4000 Hz					
					dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS		
					p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05		
1	fem	OE	35	35 2/7	35	46,30	30	41,3	15	20,3	15	20,3	15	26,6	15	26,6	20	30,2	15	25,2	01:00	7
2	fem	OD	34 4/7	35 5/7	30	46,70	30	46,7	10	17,8	10	17,8	5	17	5	17	5	20,9	5	20,9	00:55	8
3	fem	OE	36	36 3/7	35	46,30	35	46,3	25	30,3	25	30,3	20	31,6	20	31,6	20	30,2	20	30,2	01:05	7
4	fem	OD	36	36 3/7	35	46,30	30	41,3	15	20,3	15	20,3	15	26,6	15	26,6	10	20,2	10	20,2	01:15	9
5	fem	OD	33	35 3/7	50	61,30	50	61,3	20	25,3	20	25,3	10	21,6	10	21,6	35	45,2	30	40,2	01:38	10
6	fem	OD	33 3/7	35 3/7	30	46,70	30	46,7	20	27,8	20	27,8	10	22	10	22	20	35,9	20	35,9	01:50	13
7	masc	OD	35	35 1/7	40	51,30	25	36,3	25	30,3	25	30,3	20	31,6	20	31,6	25	35,2	25	35,2	02:00	16
8	fem	OE	32	34 1/7	25	41,70	25	41,7	25	32,8	20	27,8	10	22	10	22	15	30,9	15	30,9	01:15	7
9	masc	OE	33 1/7	34 3/7	15	31,70	15	31,7	10	17,8	5	12,8	10	22	5	17	20	35,9	20	35,9	01:05	7
10	masc	OD	33 1/7	34 3/7	20	36,70	20	36,7	10	17,8	10	17,8	0	12	0	12	15	30,9	15	30,9	00:50	8
11	masc	OD	33 1/7	34 3/7	30	46,70	20	36,7	15	22,8	15	22,8	30	42	20	32	15	30,9	15	30,9	00:45	6
12	masc	OE	33 1/7	34 3/7	20	36,70	20	36,7	5	12,8	5	12,8	5	17	5	17	20	35,9	20	35,9	00:46	7
13	masc	OD	33 1/7	34 3/7	40	56,70	40	56,7	20	27,8	15	22,8	10	22	10	22	25	40,9	25	40,9	01:25	9
14	masc	OE	33 1/7	34 3/7	30	46,70	30	46,7	15	22,8	15	22,8	15	27	15	27	20	35,9	20	35,9	01:00	6
15	masc	OE	32	35	30	46,70	30	46,7	20	27,8	15	22,8	20	32	15	27	15	30,9	15	30,9	01:48	6
16	masc	OD	32	35	40	56,70	35	51,7	25	32,8	20	27,8	20	32	20	32	20	35,9	20	35,9	01:40	7
17	masc	OE	34	35 6/7	25	41,70	25	41,7	20	27,8	20	27,8	20	32	20	32	30	45,9	20	35,9	01:05	8
18	fem	OE	29 5/7	33 3/7	50	66,70	50	66,7	35	42,8	35	42,8	25	37	25	37	35	50,9	35	50,9	01:05	8
19	fem	OE	35 5/7	35 6/7	50	66,70	50	66,7	25	32,8	25	32,8	20	32	20	32	25	40,9	25	40,9	01:15	8
20	fem	OD	32	35 1/7	40	56,70	35	51,7	20	27,8	20	27,8	10	22	10	22	40	55,9	40	55,9	01:32	11
21	fem	OE	32	35 1/7	40	56,70	40	56,7	15	22,8	15	22,8	15	27	15	27	25	40,9	25	40,9	01:20	9
22	fem	OD	32	35 1/7	35	51,70	35	51,7	20	27,8	20	27,8	30	42	30	42	30	45,9	30	45,9	01:00	9
23	fem	OE	32	35 1/7	50	66,70	45	61,7	25	32,8	25	32,8	15	27	15	27	20	35,9	20	35,9	01:22	9
24	masc	OD	33 3/7	35 3/7	25	41,70	15	31,7	15	22,8	15	22,8	5	17	5	17	30	45,9	30	45,9	01:23	8
25	masc	OE	33 3/7	35 3/7	45	61,70	40	56,7	30	37,8	20	27,8	25	37	25	37	25	40,9	25	40,9	01:30	9
26	masc	OD	33 3/7	35 3/7	25	41,70	25	41,7	10	17,8	10	17,8	10	22	0	12	15	30,9	15	30,9	01:15	8
27	fem	OD	34 4/7	34 6/7	40	51,30	40	51,3	20	25,3	20	25,3	20	31,6	20	31,6	20	30,2	20	30,2	02:10	13
28	masc	OD	34	34 5/7	20	36,70	20	36,7	20	27,8	20	27,8	10	22	10	22	10	25,9	10	25,9	01:00	7
29	masc	OE	34	34 5/7	30	46,70	30	46,7	25	32,8	20	27,8	5	17	5	17	15	30,9	15	30,9	01:10	8
30	masc	OE	34	34 2/7	30	41,30	30	41,3	20	25,3	10	15,3	20	31,6	20	31,6	20	30,2	20	30,2	01:35	7

Anexo E - Planilha de resultados para o grupo Termo:

Sujeito	Gênero	Orelha	Idade Gestacional semanas	Idade Corrigida semanas	Limiares																Tempo de coleta hora	n de intensidades pesquisadas
					500 Hz				1000 Hz				2000 Hz				4000 Hz					
					dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS	dB NA	dB NPS		
					p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤ 0.05	p≤ 0.05		
31	masc	OD	39 1/7	40 2/7	30	41,3	20	31,3	15	20,3	15	20,3	15	26,6	15	26,6	20	30,2	20	30,2	00:48	6
32	masc	OE	39 1/7	40 2/7	30	41,3	30	41,3	20	25,3	20	25,3	20	31,6	10	21,6	25	35,2	20	30,2	01:05	7
33	masc	OD	38 3/7	38 5/7	45	56,3	45	56,3	15	20,3	15	20,3	5	16,6	10	21,6	25	35,2	25	35,2	01:05	10
34	fem	OD	40	40 1/7	50	61,3	50	61,3	25	30,3	25	30,3	15	26,6	15	26,6	20	30,2	15	25,2	01:10	11
35	masc	OE	38	38 1/7	30	41,3	30	41,3	20	25,3	20	25,3	20	31,6	20	31,6	30	40,2	30	40,2	01:20	6
36	masc	OD	38	38 1/7	20	31,3	20	31,3	20	25,3	20	25,3	15	26,6	15	26,6	20	30,2	20	30,2	00:45	5
37	masc	OD	39 2/7	39 3/7	40	51,3	30	41,3	30	35,3	30	35,3	10	21,6	5	16,6	15	25,2	5	15,2	02:02	11
38	fem	OE	40 2/7	40 3/7	10	21,3	10	21,3	15	20,3	15	20,3	15	26,6	15	26,6	15	25,2	15	25,2	00:55	7
39	fem	OD	40 2/7	40 3/7	25	36,3	25	36,3	15	20,3	15	20,3	10	21,6	10	21,6	20	30,2	15	25,2	01:20	8
40	fem	OD	38	38 1/7	30	41,3	30	41,3	20	25,3	20	25,3	20	31,6	20	31,6	30	40,2	30	40,2	00:48	6
41	masc	OE	38 2/7	38 3/7	30	41,3	30	41,3	20	25,3	20	25,3	10	21,6	10	21,6	20	30,2	20	30,2	02:00	12
42	fem	OE	39 5/7	39 6/7	25	36,3	25	36,3	25	30,3	25	30,3	10	21,6	10	21,6	20	30,2	20	30,2	01:28	10
43	fem	OE	39 4/7	39 5/7	35	46,3	35	46,3	25	30,3	20	25,3	25	36,6	25	36,6	15	25,2	15	25,2	01:15	9
44	masc	OD	39	39 1/7	25	36,3	25	36,3	25	30,3	20	25,3	10	21,6	10	21,6	10	20,2	10	20,2	02:00	9
45	masc	OD	40 2/7	40 3/7	45	56,3	45	56,3	20	25,3	20	25,3	5	16,6	5	16,6	20	30,2	15	25,2	01:13	9
46	masc	OE	38 6/7	39	45	56,3	45	56,3	30	35,3	30	35,3	30	41,6	25	36,6	35	45,2	25	35,2	01:38	10
47	fem	OE	39 5/7	39 6/7	30	41,3	25	36,3	15	20,3	15	20,3	15	26,6	15	26,6	30	40,2	30	40,2	01:23	8
48	fem	OE	38	38 1/7	35	46,3	35	46,3	20	25,3	20	25,3	20	31,6	20	31,6	30	40,2	30	40,2	02:00	6
49	masc	OE	38	38 1/7	45	56,3	45	56,3	30	35,3	30	35,3	15	26,6	15	26,6	20	30,2	20	30,2	01:15	8
50	fem	OD	39	39 2/7	50	61,3	50	61,3	30	35,3	30	35,3	25	36,6	25	36,6	25	35,2	25	35,2	01:07	7
51	masc	OE	39 6/7	40 1/7	40	51,3	40	51,3	25	30,3	20	25,3	15	26,6	15	26,6	35	45,2	35	45,2	01:46	11
52	masc	OE	39 6/7	40	20	31,3	20	31,3	15	20,3	15	20,3	10	21,6	10	21,6	20	30,2	15	25,2	01:30	7
53	fem	OE	40	40 1/7	40	51,3	40	51,3	25	30,3	25	30,3	15	26,6	15	26,6	20	30,2	20	30,2	02:10	11
54	masc	OE	38	38 1/7	35	46,3	35	46,3	20	25,3	20	25,3	20	31,6	20	31,6	30	40,2	25	35,2	01:20	8
55	fem	OE	39 3/7	39 4/7	30	41,3	30	41,3	30	35,3	20	25,3	15	26,6	15	26,6	25	35,2	25	35,2	00:50	6
56	masc	OD	39	39 2/7	25	36,3	25	36,3	15	20,3	15	20,3	10	21,6	10	21,6	15	25,2	15	25,2	00:49	8
57	masc	OD	39	39 1/7	20	31,3	20	31,3	10	15,3	10	15,3	5	16,6	5	16,6	20	30,2	20	30,2	00:51	7
58	fem	OD	39	39 1/7	25	36,3	25	36,3	40	45,3	40	45,3	15	26,6	15	26,6	25	35,2	25	35,2	01:30	8
59	fem	OE	38	38 1/7	40	51,3	35	46,3	30	35,3	30	35,3	20	31,6	15	26,6	25	35,2	25	35,2	01:20	8
60	fem	OD	39 5/7	39 6/7	40	51,3	40	51,3	30	35,3	30	35,3	20	31,6	20	31,6	20	30,2	20	30,2	02:00	11

9 Referências

Abdala C, Folsom R. The development of frequency resolution in humans as revealed by auditory brain-stem response recorded with notched-noise masking. *J Acoust Soc Am*. 1995;98:921-930.

Agostinho CV. *Potencial evocado auditivo de estado estável: avaliação em neonatos a termo, sem risco para perda auditiva* [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2006.

Aoyagi M, Kiren T, Kim Y, Suzuki Y, Fuse T, Koike Y. Frequency specificity of amplitude-modulation-following response detected by phase spectral analysis. *Audiol*. 1993;32(5):293-301.

Chapchap MJ. *Respostas elétricas de tronco encefálico por estimulação aérea e óssea em neonatos* [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2002.

Cohen LT, Rickerds FW, Clarck GM. A comparison of steady-state evoked potential to modulated tone in awake and sleeping humans. *J Acoust Soc Am*. 1991;90:2467-2479.

Cone-Wesson B, Dowell RC, Tomlin D, Rance G, Ming WJ. The auditory steady-state response: comparisons with the auditory brainstem response. *J Am Acad Audiol*. 2002a;13:173-187.

Cone-Wesson B, Parker J, Swiderski N, Rickards F. The auditory steady-state response: full-term and premature neonates. *J Am Acad Audiol*. 2002b;13(5):260-9.

Eldredge L; Salamy A. Functional auditory development in preterm and full term infants. *Early Human Devel*. 1996;(45):215-28.

Ferraz OB, Freitas SV, Marchiori LLM. Análise das respostas obtidas por potenciais evocados auditivos de estado estável em indivíduos normais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(4):480-486.

Firszt JB, Gaggl W, Runge-Samuelson CL, Burg LS, Wackym PA. Auditory sensitivity in children using the auditory steady-state response. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(5):536-40.

Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(4):2643-7.

Gorga MP, Reiland JP, Beauchaine KA, Worthington DW, Jesteadt KA. Auditory Brainstem Responses from Graduates of an Intensive Care Nursery: Normal Patterns of Response. *J Speech Hear Res*. 1987;30: 311-318.

Grandori F, Lutman M. The European Consensus Development Conference on neonatal hearing screening. *J Am Acad Audiol*. 1998;8(1):19-20.

Herdman AT, Stapells DR. Thresholds determined using the monotic and dichotic multiple auditory steady-state response technique in normal-hearing subjects. *Scand Audiol*. 2001;30:41-49.

Hyde ML. Frequency-specific BERA in infants. *J Otolaryngol*. 1985;4:19-27.

John SM, Brown DK, Muir PJ, Picton TW. Recording auditory steady-state responses in young infants. *Ear Hear*. 2004;25 (6): 539-553.

Johnson TA, Brown CJ. Threshold prediction using the auditory steady-state response and the tone burst auditory brain stem response: A within-subject comparison. *Ear Hear*. 2005;26:559-576.

Joint Committee on Infant Hearing - Year 2000 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2000;106(4):798-817.

Joint Committee on Infant Hearing - Year 2007 Position Statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007; 120(4): 898-921.

Keefe DH, Buelen JC, Arehart KH, Burns EM. Ear canal impedance and reflection coefficient in human infants and adults. *J Acoust Soc Am*. 1998;94:2617-2638.

Kennedy C, Mc Cann D. Universal neonatal hearing screening moving from evidence to practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89 (5):378-383.

Klein AJ. Frequency and age-dependent auditory evoked potential thresholds in infants. *Hear Res*. 1984;16:291-297.

Levi EC, Folsom RC, Dobie RA. Amplitude-modulation following response (AMFR): effects of modulation rate, carrier frequency, age and state. *Hear Res*. 1993;5:366-370.

Lins OG, Picton TW: Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;96:420-432.

Lins OG, Picton TW, Brigitte L, Durieux-Smith A, Champagne SC, Moran LM, Perez-Abalo MC, Martin V, Savio G. Frequency-specific audiometry using steady-state responses. *Ear Hear*. 1996;17(2):81-96.

Luts H, Wouters J. Hearing assessment by recording multiple auditory steady-state responses: the influence of test duration. *Int J Audiol*. 2004;43:471-478.

Luts H, Leuven KU, Wouters J. Clinical application of dichotic Multiple-Stimulus Auditory Steady-State Responses in high-risk newborns and young children. *Audiol Neurotol*. 2006;11(1):24-37.

Mezzacappa MA, Goulart LM, Brunelli MM. The influence of the supine and prone positions in the esophageal pH monitoring in very low birth weight infants. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(1):42-8.

Morlet T, Ferber-Viart C, Putet F, Duclaux R. Auditory screening in high-risk preterm and full-term neonates using transient evoked otoacoustic emissions and brainstem auditory potentials. *Int J Ped Otorhinolaryngol*. 1998;45(1):31-4.

Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, Folson RC, Sininger Y, Cone-Wesson B, Vohr B, Flechter KA. Identification of neonatal hearing impairment: summary and recommendations. *Ear Hear*. 2000;21:529-535.

Olusanya BO, Swanepoel de W, Chapchap MJ, Castillo S, Habib H, Mukari SZ, Martinez NV, Lin HC, McPherson B. Progress towards early detection services for infants with hearing loss in developing countries. *BMC Health Serv Res*. 2007;31:7-14.

Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell DW. Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol*. 2003;42:177-219.

Ponton CW, Eggermont JJ, Coupland SG, Winkelaar R. Frequency-specific maturation of the eighth nerve and mid brain-stem auditory pathway: evidence from derived auditory brain-stem responses (ABRs). *J Acoust Soc Am*. 1992; 91:1576-1586.

Rance G. *Auditory steady-state responses in neonates and infants*. In: Rance G. Auditory steady-state response. 1st ed. San Diego: Plural Publishing; 2008.p.161-184.

Rance G, Dowell RC, Rickards FW, Beer De, Clark GM. Steady-state evoked potential and behavioral hearing thresholds in a group of children with absent click-evoked auditory brain stem response. *Ear Hear*. 1998;19(1):48-61.

Rance G, Rickards F. Prediction of hearing threshold in infants using auditory steady-state evoked potentials. *J Am Acad Audiol*. 2002;13(5):236-45.

Rance G, Rickards FW, Cohen LT, De Vidi S, Clark GM. The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear Hear*. 1995;16(5):499-507.

Rance G, Tomlin D. Maturation of auditory steady-state responses in normal babies. *Ear Hear*. 2006;27(1):20-29.

Rance G, Tomlin D, Rickards FW. Comparison of auditory steady-state responses and tone-burst auditory brainstem responses in normal babies. *Ear Hear*. 2006;27:751-762.

- Ribeiro, FM; Carvallo, RM. Tone evoked ABR in normal hearing neonates. *Int J Audiol*. 2008;47:21-29.
- Rickards FW, Tan LE, Cohen LT, Wilson OI, Drew JH, Clark GM. Auditory steady-state evoked potential in newborns. *Br J Audiol*. 1994;28(6):327-37.
- Savio GC, Perez-Abalo MI, Gaya J, Hernandez O, Mijares E. Test accuracy and prognostic validity of multiple auditory steady state responses for target hearing screening. *Int J Audiol*. 2006;45(2):109-20.
- Savio GC, Perez-Abalo MI, Gonzalez A, Valdes J. The low and high frequency steady state responses mature at different rates. *Audiol Neurotol*. 2001;6(5):279-87.
- Sininger Y, Abdala C. Hearing threshold as measured by auditory brain stem response in human neonates. *Ear Hear*. 1996;17:395-401.
- Stapells DR. *Frequency-specific evoked potential audiometry in infants*. In: Seewald RC. A sound foundation through early amplification. Chicago. Phonak; 2000a.p.13-31.
- Stapells DR. Thresholds estimation by tone-evoked auditory brainstem response: A literature meta-analysis. *J Speech Lang Path Audiol*. 2000b;4:74-83.
- Stapells DR, Galambos R, Costello JA, Makeig S. Inconsistency of auditory middle latency and steady-state responses in infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;71(4):289-95.
- Stapells DR, Gravel SG, Martin BA. Thresholds for auditory brainstem responses to tones in notched noise from infants and young children with normal hearing and sensorineural hearing loss. *Ear Hear*. 1995;(16):361-371.
- Sininger YS, Abdala C, Cone-Wesson B. Auditory threshold sensitivity of the human neonate as measured by auditory brainstem response. *Hear Res*. 1997;104:27-38.
- Tlumał AI, Rubinstein E, Durrant JD. Meta-analysis of variables that affect accuracy of threshold estimation via measurement of the auditory steady-state response (ASSR). *Int J Audiol*. 2007;46:692-710.
- Vander Werff KR, Brown C, Gienapp BA, Clay KMS. Comparison of auditory steady-state response and auditory brainstem response in children. *Am J Audiol*. 2002;13:227-235.
- Yoshinaga-Itano C, Sedley AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early-and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102:1161-1171.