

Caroline Nunes Rocha-Muniz

**Processamento de sinais acústicos de diferentes
complexidades em crianças com alteração de
percepção da audição ou da linguagem.**

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

Programa de Pós-Graduação: Ciências da
Reabilitação
Área de Concentração: Comunicação Humana
Orientadora: Profª Dra. Eliane Schochat

São Paulo

2011

Caroline Nunes Rocha-Muniz

**Processamento de sinais acústicos de diferentes
complexidades em crianças com alteração de
percepção da audição ou da linguagem.**

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

Programa de Pós-Graduação: Ciências da
Reabilitação

Área de Concentração: Comunicação Humana

Orientadora: Prof^a Dra. Eliane Schochat

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha-Muniz, Caroline Nunes

Processamento de sinais acústicos de diferentes complexidades em crianças com alteração de percepção da audição ou da linguagem / Caroline Nunes Rocha-Muniz. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Comunicação Humana.

Orientadora: Eliane Schochat.

Descritores: 1.Potenciais evocados auditivos 2.Vias auditivas 3.Transtornos da percepção auditiva 4.Transtornos no desenvolvimento de linguagem 5.Criança

USP/FM/DBD-294/11

Dedico este trabalho aos meus quatro grandes alicerces:

“Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos, de acordo com o Seu poder que atua em nós” (Efésios 3.20),

Deus Todo-Poderoso;

Aos meus pais,

José Célio e Valquíria;

A minha irmã,

Luciana;

Ao meu grande amor,

Jonathan.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

A lista será grande...

À Deus, pela presença constante em cada um dos meus passos e por me dar o privilégio de estudar e me dedicar na sua mais sublime criação: o ser – humano.

Aos meus pais, José Célio e Valquíria, por me ensinarem valores e princípios que guardarei por toda a vida, pela fundamental dedicação e amor, por lutarem bravamente as minhas lutas, por sempre incentivarem meus sonhos e por me ensinarem que a maior herança que alguém pode ter é a educação e a sabedoria.

À minha irmã, Luciana, minha eterna amiga-filha-irmã, pela cumplicidade e por me ensinar a nunca desistir.

Ao meu marido e grande amor, Jonathan, pelo enorme incentivo, que abriu mão da minha companhia inúmeras vezes e o fez de um modo tão terno e compreensivo que me deu tranqüilidade para prosseguir na minha empreitada, pelos cafés do início da manhã e dos fins da noite, pela paciência, pelas carinhosas palavras e expressões de amor, pelo incentivo nas horas de intensa dificuldade, por sua sabedoria e por me fazer a esposa mais feliz do mundo. EU TE AMOOOO!

À Profa. Dra. Eliane, que me orientou com competência e com muita paciência, me ensinando com precisão os caminhos para o aprimoramento do conhecimento e o fez com muito afeto e humor durante esses poucos, mas intensos anos. Agradeço imensamente sua confiança, seu respeito e seu carinho por mim.

À Profa. Dra. Débora Maria Befi-Lopes e todas as fonoaudiólogas do LIF-ADL, em especial às fonoaudiólogas Ana Manhani, Ms. Telma Iacovino Monteiro, Ms. Érica Macedo de Paula e Dra. Marina Leite Puglisi, pelo grande auxílio durante toda a elaboração desta tese e por compartilharem comigo um pouco de seus conhecimentos;

À Profa. Dra. Renata Mamede Mota Carvalho, por sua presença enriquecedora desde a graduação, sempre transmitindo valiosos ensinamentos;

À Profa. Dra. Carla Gentile Matas, Profa. Dra. Liliane Desgualdo Pereira e Dra. Ivone Ferreira Neves Lobo pelas valiosas contribuições nos exames de qualificação;

À Profa. Dra. Miriam Hatsue Honda Federico e ao Dr. Gilberto de Castro Júnior, pelo apoio e incentivo nos meus primeiros passos na carreira científica, por terem depositado tempo e dedicação a mim;

À Dra. Nina Kraus e Erika Skoe, da Universidade de Northwestern, pelo auxílio nas análises, por me receberem em no laboratório e por sempre estarem à disposição para esclarecer minhas dúvidas;

À Profa. Claudia Regina Furquim de Andrade, pela maravilhosa palestra no meu primeiro dia de aula nesta faculdade, a qual proporcionou o meu primeiro encantamento com o meio científico;

As minhas grandes amigas e madrinhas, Renata Nishimura e Talita Fortunato Tavares, pelos gestos de carinho, sincero apoio e compreensão, pelas palavras e expressões de incentivo e por se tornarem muito mais que amigas;

Aos grandes amigos que fizeram parte da minha vida colegial na FITO, pelos nossos memoráveis encontros, por muitas risadas e por simplesmente tê-los em minha vida e ainda, com o privilégio ter poder chamá-los de AMIGOS...

À fonoaudióloga Renata Filippini, minha companheira de trabalho, por compartilhar idéias e pelo companheirismo em nosso primeiro estudo utilizando um exame que nos era tão novo e desconhecido - o PEATE com estímulo de fala.

As amigas Aline Covo, Camila Mimura, Fernanda Rodrigues, Re Filippini e Telma Monteiro, pelos momentos de descontração, alegrias e pelos inesquecíveis “4 de julho”;

As amigas, fonoaudiólogas e companheiras, Dra. Camila Rabelo, Dra. Cristina Murphy, Dra. Seisse Gabriela Sanches, Dra. Ivone Lobo, Ms. Jordana Soares, Ms. Renata Alonso, Renata Filippini, Dra. Renata Moreira e Ms Tatiane Zalcman, pelo importante apoio e valiosas contribuições, por compartilhar das minhas aflições no decorrer desta pesquisa.

Aos amigos e irmãos da Igreja Presbiteriana Independente de Bela Vista, que me sustentaram através de oração, que sempre incentivaram e apoiaram todos os meus projetos de vida. Obrigado por fazer-me sentir sempre amada e querida;

Aos meus pais do coração, Nilton e Dalva, que com muito carinho, apoiaram cada uma das minhas etapas e me deram lições valiosas de vida;

Aos meus queridos Vô Zé, Vó Doro e Vó Gueda, pelo amor, carinho, pelo exemplo de vida e o incentivo em todos os momentos.

A todos os meus tios e primos, que sempre acreditaram e apoiaram os sonhos desta pesquisadora e que sempre comemoraram as minhas conquistas.

A toda a família Muniz, que me acolherem tão carinhosamente, e por fazer-me sentir tão especial;

À Profa. Dra Dona Selma Fix Ventura e a Dra. Elaine Cristina Zachi pela receptividade e pelo valioso auxílio na avaliação do Raven nas crianças com DEL.

Ao Prof. Dr. Márcio Eisencraft, professor da Universidade Federal do ABC, pela paciência e grande auxílio na utilização do MatLab.

Ao Prof. Daniel Soares, pela revisão do Português.

À Fundação Instituto Tecnológico de Osasco (FITO) e ao colégio São Gabriel pelo interesse e disposição em contribuir com esta pesquisa.

À Secretária Cristina, pelo carinho e paciência em toda a nossa rotina no Centro de Docência e Pesquisa (CDP).

À Secretária da pós-graduação, Beatriz, por sua dedicação e empenho a nós, perdidos pós-graduandos.

Ao serviço de Biblioteca e Documentação da FMUSP.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento de todas as minhas pesquisas, até hoje desenvolvidas.

As crianças fizeram parte dessa pesquisa e seus responsáveis pela confiança e por disporem de seu tempo para participar desta pesquisa.

Meus Sinceros Agradecimentos!

Esta dissertação está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviços de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suelly Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª 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 Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

Resumo

Summary

1 – INTRODUÇÃO.....	01
2 – OBJETIVOS.....	06
3 – REVISÃO DE LITERATURA.....	09
4 – MÉTODOS.....	47
5 – RESULTADOS.....	72
6 – DISCUSSÃO.....	125
7 – CONCLUSÃO.....	170
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Traçado da onda do estímulo /da/ e o reflexo da resposta neural do tronco encefálico com os picos V, A, C, D, E, F e O obtida em resposta ao estímulo apresentado.....	26
Figura 2	Posição dos eletrodos com o modo “Electrode Switch” habilitado, no equipamento Navigator-Pro, Bio-logic System Corporation	58
Figura 3	Traçado resultante da média obtida das respostas coletadas para o PEATE com estímulo de fala.....	60
Figura 4	Resposta do Tronco Encefálico para a sílaba de fala /da/ no domínio da frequência, mostrando os elementos F ₀ (103-121Hz), F ₁ (455-720Hz) e HF (721-1154Hz).....	61
Figura 5	Esquema dos traçados dos estímulos /da/ (preto) e /ga/ (vermelho), Sobreposição dos mostrando a diferenciação nos formantes <i>onset</i>	63
Figura 6	Traçados resultantes da subtração das ondas “frequente” e “infrequente” para obtenção do MMN.....	64
Figura 7	Traçados resultantes da subtração das ondas “frequente” e “infrequente” para obtenção do P300.....	66
Figura 8	Comparação da resultante dos traçados obtidos nos 75 indivíduos (<i>Grand-Averaged</i>) entre os grupos DT, TPA(C) e DEL	91
Figura 9	Comparação da resultante dos traçados obtidos nos 75 indivíduos (<i>Grand-Averaged</i>) entre os grupos DT, TPA(C) e DEL para as variáveis do Dominio <i>Onset</i>	93
Figura 10	Diagrama de dispersão de A e HF com identificação dos grupos.....	103

Figura 11	Curva ROC para a latência de onda V do PEATE com estímulo de fala.....	107
Figura 12	Curva ROC para a latência de onda A do PEATE com estímulo de fala.....	108
Figura 13	Curva ROC para a latência de onda C do PEATE com estímulo de fala.....	109
Figura 14	Curva ROC para a latência de onda D do PEATE com estímulo de fala.....	110
Figura 15	Curva ROC para a latência de onda E do PEATE com estímulo de fala.....	111
Figura 16	Curva ROC para a latência de onda F do PEATE com estímulo de fala.....	112
Figura 17	Curva ROC para a latência de onda O do PEATE com estímulo de fala.....	113
Figura 18	Distribuição dos valores individuais da latência da onda V do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	115
Figura 19	Distribuição dos valores individuais da latência da onda A do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	115
Figura 20	Distribuição dos valores individuais da latência da onda C do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	116
Figura 21	Distribuição dos valores individuais da latência da onda D do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	116

Figura 22	Distribuição dos valores individuais da latência da onda E do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	117
Figura 23	Distribuição dos valores individuais da latência da onda F do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	117
Figura 24	Distribuição dos valores individuais da latência da onda O do PEATE com estímulo de fala nos três grupos avaliados.....	118
Figura 25	Comparação entre as médias dos três grupos para a latência e amplitude do MMN.....	121
Figura 26	Comparação entre as médias dos três grupos para a latência e amplitude do P300.....	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estatística descritiva para a Idade (anos) nos três grupos.....	74
Tabela 2	Distribuição dos gêneros nos três grupos de indivíduos.....	75
Tabela 3	Estatística descritiva para a porcentagem de acertos no teste figura com ruído nos três grupos, por orelha....	76
Tabela 4	P-valor (ANOVA) para a comparação entre os três grupos, por orelha.....	77
Tabela 5	Estatística descritiva para a porcentagem de acertos no teste dicótico de dígitos nos três grupos, por orelhas.....	78
Tabela 6	P-valor (ANOVA) para a comparação entre os três grupos no teste dicótico de dígitos, por orelha.....	79
Tabela 7	Estatística descritiva para a porcentagem de acertos no teste padrão de frequência nos três grupos.....	80
Tabela 8	P-valor para a comparação entre os três grupos no teste padrão de frequência.....	80
Tabela 9	Comparação entre orelhas direita e esquerda para cada um dos três grupos avaliados.....	84
Tabela 10	P-valores para a comparação das magnitudes das respostas das EOAT entre os tres grupos.....	85
Tabela 11	Estatística descritiva para os valores de latência (ms) das ondas I, III e V, nos tres grupos avaliados.....	87

Tabela 12	Estatística descritiva para os valores de latência (ms) dos interpícos I-III, III-V e I-V, nos três grupos avaliados.....	88
Tabela 13	Comparação das variáveis de latência das ondas e interpícos entre os três grupos.....	88
Tabela 14	Estatística descritiva para os valores das variáveis do “Domínio <i>onset</i> ” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados.....	94
Tabela 15	Comparação das variáveis do domínio <i>onset</i> do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos	95
Tabela 16	Estatística descritiva para os valores das variáveis do domínio “espectro-temporal” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados.....	96
Tabela 17	Comparação das variáveis do domínio “espectro-temporal” do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos	97
Tabela 18	Estatística descritiva para os valores das variáveis do domínio “Limites do Envelope” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados.....	98
Tabela 19	P-valores para comparação das variáveis do domínio “Limites do Envelope” do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos.....	99
Tabela 20	Estatística descritiva para os valores das variáveis dos domínios “pitch” e “harmônicos” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados.....	100
Tabela 21	Comparação das variáveis dos domínios “pitch” e “harmônicos” do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos avaliados.....	100

Tabela 22	Matriz de classificação obtida na análise discriminante	102
Tabela 23	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda V do PEATE com estímulo de fala.....	107
Tabela 24	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda A do PEATE com estímulo de fala.....	108
Tabela 25	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda C do PEATE com estímulo de fala.....	109
Tabela 26	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda D do PEATE com estímulo de fala.....	110
Tabela 27	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda E do PEATE com estímulo de fala.....	111
Tabela 28	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda F do PEATE com estímulo de fala.....	112
Tabela 29	Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda O do PEATE com estímulo de fala.....	113
Tabela 30	Valores de Sensibilidade e de especificidade do PEATE com estímulo de fala.....	114
Tabela 31	Estatística descritiva para os valores de resposta MMN, considerando as medidas de latência e amplitude, nos três grupos avaliados.....	120
Tabela 32	Estatística descritiva para os valores de resposta P300, considerando as medidas de latência e amplitude, nos três grupos avaliados.....	123

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Limites de normalidade para o teste SSW nas condições direita competitiva e esquerda competitiva....	67
Quadro 2	Limites de normalidade para o teste dicótico de dígitos	67
Quadro 3	Limites de normalidade para o teste padrão de freqüência.....	68
Quadro 4	Padrão de normalidade dos valores de latência e interpicos do PEATE com estímulo clique, para indivíduos acima de 24 meses, proposto pelo Bio-logic Systems Corp Auditory Evoked Potential System – User’s and service manual.....	69
Quadro 5	Resumo dos resultados obtidos na Avaliação Comportamental.....	81
Quadro 6	Resumo dos resultados obtidos na Avaliação Eletroacústica.....	86
Quadro 7	Resumo dos resultados obtidos no PEATE com estímulo clique.....	90
Quadro 8	Resumo dos resultados obtidos nos domínios do PEATE com estímulo de fala.....	104
Quadro 9	Valores de corte obtidos para o PEATE com estímulo de fala.....	106
Quadro 10	Resumo dos resultados obtidos para a sensibilidade e especificidade do PEATE com estímulo de fala.....	118
Quadro 11	Resumo dos resultados obtidos para o MMN com estímulo de fala.....	121

Quadro 12 Resumo dos resultados obtidos para o P300 com estímulo de fala

124

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ANOVA	Analysis of Variance
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
ASHA	<i>American Speech-Language-Hearing Association</i>
BioMAP	Biological Marker of the Auditory Processing
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
dB	decibel
dB NA	decibel Nível de Audição
dB nNA	decibel Nível de Audição normal
dBNPS	decibel Nível de pressão sonora
dB NS	decibel Nível de Sensação Sonora
CCE	células ciliadas externas
CCI	células ciliadas internas
DP	desvio padrão
DEL	distúrbio específico de linguagem
DT	desenvolvimento típico
ed.	edição
EOA	emissões otoacústicas
EOAT	emissões otoacústicas transientes
et al.	e outros
FFR	<i>frequency-following response</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FOCM	feixe olivococlear medial
FR	teste monótico de Figura com Ruído
Hz	Hertz
IES	<i>International Electrode System</i>
IPRF	Índice perceptual de reconhecimento de fala
kHz	Quilohertz
LRF	Limiar Reconhecimento de Fala
MMN	<i>Mismatch Negativity</i>
ms	milissegundo
OD	orelha direita
OE	orelha esquerda
PEA	potencial evocado auditivo
PEATE	potencial evocado auditivo de tronco encefálico
SOCM	sistema olivococlear medial
TDD	teste dicótico de dígitos
TPA	transtorno do processamento auditivo
TPA(C)	transtorno do processamento auditivo (central)
TPF	teste de padrão de freqüência
SNAC	sistema nervoso auditivo central
SSW	<i>Staggered Spondaic Word</i>
µV	microvolts

RESUMO

Rocha-Muniz, CN. *Processamento de sinais acústicos de diferentes complexidades em crianças com alteração de percepção da audição ou da linguagem*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 170p

Introdução: Entender como estímulos acústicos complexos são codificados ao longo da via auditiva e como este processamento está relacionado em níveis mais inferiores e superiores da via, pode nos levar ao melhor entendimento de processos que subjazem a comunicação humana normal e alterada. Baseado na literatura que descreve anormalidades no processamento auditivo temporal em crianças com Distúrbio Específico de Linguagem (DEL), nós hipotetizamos que dificuldades no processamento de fala estão diretamente relacionadas ao déficit na codificação neural destes sons, nos diferentes níveis da via auditiva, tanto em crianças com DEL quanto em crianças com Transtorno de Processamento Auditivo (Central) TPA(C). **Objetivos:** Verificar a representação e o processamento de sinais acústicos de diferentes complexidades no sistema auditivo por meio de testes comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos em indivíduos com TPA(C), DEL e desenvolvimento típico (DT). **Métodos:** As avaliações comportamentais, eletroacústicas e eletrofisiológicas (avaliação comportamental do processamento auditivo central, medidas de supressão das emissões otoacústicas por estímulo transiente, potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) utilizando estímulo clique e estímulo de fala, o MMN evocado por estímulo de fala e o P300 com estímulo *tone burst*) foram realizadas em 75 crianças, com idade entre 6 a 12 anos, sendo 25 crianças pertencentes ao grupo DT, 25 crianças ao grupo TPA(C) e 25 crianças ao grupo DEL. A análise dos resultados foi realizada através da comparação entre os três grupos. Além disso, foi verificada a sensibilidade e especificidade do PEATE com fala para crianças brasileiras. **Resultados:** As análises das respostas apresentadas pelo grupo DT em comparação as

respostas apresentadas pelos grupos TPA(C) e DEL revelaram nesses dois grupos a ocorrência de codificação neural anormal para diferentes características acústicas (temporais e/ou espectrais) presentes nos diferentes estímulos acústicos utilizados no presente estudo. Além disso, observou-se piores padrões de resposta no grupo DEL em comparação ao grupo TPA(C), em pelo menos uma variável em todas as avaliações, sugerindo possíveis diferenciações entre esses dois diagnósticos. **Conclusão:** Estes dados mostraram que a representação ineficiente de componentes cruciais de sons, principalmente sons de fala, poderia contribuir para as dificuldades encontradas nas crianças com TPA(C) e DEL. Além disso, esses achados indicam que processos neurais mediados pelas diferentes estações na via auditiva são diferentes entre alteração de processamento auditivo e linguagem.

Descritores: Potenciais Evocados Auditivos, Vias Auditivas, Transtornos da Percepção Auditiva, Transtornos no desenvolvimento de linguagem, Criança

SUMMARY

Rocha-Muniz, CN. *Acoustic signals processing of different complexities in children with auditory or language perception impairment*. [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 170p

Introduction: Understanding how complex acoustic stimuli are encoded along the auditory pathway and how this processing is related to lower and higher levels from the pathway can help us to better understand the processes underlying normal and altered human communication. Based on the literature describing abnormalities in temporal auditory processing in children with specific language impairment (SLI), we hypothesized that difficulties in speech processing are directly related in the neural encoding deficits of these sounds at different levels in the auditory pathway, both in children with SLI as well as children with (central) auditory processing disorder (C)APD. **Objectives:** Verify the representation and processing of acoustic signals of different complexities in the auditory system using behavioral, electroacoustic and electrophysiologic tests in patients with (C)APD, SLI compared to a Typical Development (TD). **Methods:** The behavioral assessments, electroacoustic and electrophysiologic (behavioral assessment of central auditory processing, measures on the suppression of transient otoacoustic emissions stimulus, Click Evoked-ABR and Speech-Evoked ABR, MMN to speech stimuli and P300 to tone burst stimuli) were tested in 75 children (6 to 12 years old). The children were arranged in three groups: 25 children in the TD group, 25 children in the (C)APD group and 25 children in the SLI group. The result's analysis was performed by comparing the three groups. In addition, the sensitivity and specificity of the Speech-Evoked ABR was verified Brazilian children. **Results:** Analysis of the responses provided for TD group compared to APD(C) and SLI groups revealed abnormal neural encoding for different acoustic features (temporal and/or spectral) in the different acoustic stimuli used in this study. In addition, the SLI group exhibited poor responses in comparison to (C)APD,

at least for one variable in all evaluations, suggesting possible differences between these two diagnoses. In addition, worse response patterns were observed in the SLI group compared to (C)APD group by at least one variable in all of the evaluations, suggesting possible differences between these two diagnoses. **Conclusion:** These data showed that the inefficient representation of the crucial sound components, especially speech sounds, could contribute to difficulties found in childrens with (C)APD and SLI. Furthermore, these findings indicate that neural processes mediated by different stations in the auditory pathways are different between auditory processing and language disorders.

Descriptors: Evoked Potentials, Auditory; Auditory Pathways; Auditory Perceptual Disorders; Language Development Disorders; Child

Introdução

1 – INTRODUÇÃO

Cerca de 7% das crianças têm dificuldade significativa em linguagem funcional (distúrbios de linguagem receptiva, expressiva ou ambos) sem nenhuma razão aparente. Em outras palavras, estas crianças possuem alteração de linguagem na ausência de perda auditiva, alterações no desenvolvimento cognitivo, comprometimento no desenvolvimento motor da fala, distúrbios abrangentes do desenvolvimento, síndromes e alterações neurossensoriais e lesões neurológicas adquiridas (Bishop, 1992; Rice, 1997; Leonard, 1998; Befi-Lopes, 2004). Esse tipo de alteração de linguagem tem sido definida pela maioria dos estudos como Distúrbio Específico de Linguagem (DEL) ou *Specific Language Impairment*.

Apesar de aproximadamente um século de pesquisas, ainda não se chegou a um consenso sobre as bases fisiológicas da causalidade desse transtorno envolvendo o desenvolvimento de linguagem, ou seja, o que existiria por trás dessas dificuldades.

Uma das prováveis teorias sugere que uma das causas para o Distúrbio Específico de Linguagem está relacionada a alterações nas habilidades para processar sons e em anormalidades na codificação neural de informações auditivas (Tallal e Piercy, 1973; Fitch et al., 1985; Tallal, 2004; Banai e Kraus, 2007; Basu, Krishnan e Weber-Fox, 2009), contribuindo para alteração na percepção de pistas acústicas fundamentais contidas nos sinais de fala.

A idéia básica é a seguinte: a percepção desses sinais acústicos breves e rápidos - como os sons de fala - está relacionada à habilidade de perceber e processar mudanças rápidas de características espectrais ao longo da via auditiva, dentro de um intervalo de tempo da ordem de milissegundos, sendo esse um processo essencial para o desenvolvimento da linguagem. Desta forma, pode-se dizer que a percepção auditiva é o resultado do processamento auditivo do sinal. Quando ocorre uma alteração neste processamento auditivo, conseqüentemente, uma instabilidade na representação dos sons de fala (fonemas) também ocorre no cérebro. Essa instabilidade da representação dos sons de fala pode levar a uma dificuldade em perceber o discurso das pessoas e, ainda, limitar a habilidade para aquisição dos elementos fonológicos, sintáticos e semânticos da linguagem. (Tallal, 2000; Benasich and Tallal, 2002).

Embora a presença de alterações no processamento auditivo nos indivíduos com DEL seja corroborada por muitas pesquisas, essa teoria não é universalmente aceita, uma vez que os resultados de outros estudos têm falhado em encontrar evidências de alterações no processamento auditivo em crianças com DEL (Bishop et al., 1999; Sussman, 1993; Tomblin, 1995), e, assim sendo, as causas etiológicas envolvendo os transtornos no desenvolvimento de linguagem ainda permanecem controversas.

Apesar desse conflito, sabe-se que avaliações eletroacústicas e eletrofisiológicas, por causa de sua natureza comportamental independente, são ideais para investigar as bases neurais da percepção de fala, sem a interferência da subjetividade da resposta comportamental, mostrando-se

úteis no estabelecimento de relações anatomo-funcionais no sistema auditivo humano (Kraus e Skoe, 2010).

A partir das relações previamente estabelecidas entre a codificação da fala e as habilidades de linguagem, pretende-se estudar a percepção e a representação auditiva da fala em crianças com DEL, relacionando-os aos resultados encontrados em crianças com Transtorno de Processamento Auditivo (Central) (TPA(C)) e Desenvolvimento Típico (DT), através de medidas comportamentais eletroacústicas e eletrofisiológicas, investigando-se, ainda, aspectos de percepção auditiva e sua interação com outros sistemas – o que poderá permitir verificar o impacto dessas atividades, tanto no córtex auditivo, quanto no tronco encefálico, identificando-se, assim, riscos para alteração de linguagem. A hipótese é que as dificuldades no processamento de fala estão diretamente relacionadas a um déficit na codificação neural destes sons nos diferentes níveis da via auditiva.

Este estudo torna-se particularmente importante uma vez que não foram encontrados estudos científicos que pretenderam pesquisar o processamento de diferentes estímulos acústicos nos diferentes níveis da via auditiva, nos mesmos indivíduos e, principalmente, comparando-se crianças com TPA(C) e DEL, a fim de se sondar os processos que subjazem a essas alterações.

Além disso, é indiscutível a importância do estudo das bases neurofisiológicas da percepção normal da fala, ou seja, de como os elementos acústicos da fala são representados nas vias auditivas centrais, tornando-se fundamental para o conhecimento acerca de onde e como as

diferentes modalidades são traduzidas, retransmitidas, representadas e processadas para gerar respostas comportamentais adequadas. Desta forma, espera-se que esse estudo seja capaz de fornecer informações adicionais sobre a função auditiva central em crianças com DEL e em crianças com TPA(C), auxiliando no diagnóstico diferencial mais precoce, bem como fornecendo conhecimento para intervenções fonoaudiológicas mais apropriadas e efetivas.

Objetivos

2 - OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Este estudo teve como objetivo verificar a representação e o processamento de sinais acústicos de diferentes complexidades no sistema auditivo por meio de testes comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos em indivíduos com: transtorno do processamento auditivo (central) (TPA(C)), distúrbio específico de linguagem (DEL) e desenvolvimento típico (DT).

2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1 Analisar e comparar o desempenho em três testes que compõem a Avaliação Comportamental do Processamento Auditivo (Central) entre os três grupos acima designados;
- 2.2.2 Analisar e comparar as respostas das emissões otoacústicas por transiente com estímulo do tipo clique linear na ausência e na presença de ruído branco contralateral, investigando a presença do efeito de supressão das EOA entre os três grupos acima designados;
- 2.2.3. Analisar e comparar a relação entre a resposta no tronco encefálico para estímulo clique e estímulo de fala através do potencial evocado

auditivo de tronco encefálico (PEATE) entre os três grupos acima designados;

- 2.2.4. Avaliar a sensibilidade e especificidade do PEATE com estímulo de fala - através da análise da curva ROC - para diagnóstico de transtornos do processamento das características acústicas dos sons de fala no sistema nervoso auditivo central.
- 2.2.5. Analisar e comparar a resposta em nível cortical (MMN E P300) para estímulo de fala e *tone burst* entre os três grupos acima designados.

Revisão de Literatura

3 – REVISÃO DE LITERATURA

O capítulo de revisão de literatura foi organizado por assunto, privilegiando o encadeamento de idéias e, quando possível, a ordem cronológica.

Nesta revisão de literatura, foi abordado o uso das medidas eletroacústicas e eletrofisiológicas para investigação da função da via auditiva com relação ao processamento auditivo subcortical e cortical.

Contudo, antes de abordar os trabalhos direcionados à percepção e representação da fala no sistema auditivo, serão apresentados alguns conceitos que envolvem a percepção auditiva de sons de fala e sua neurofisiologia.

O sistema nervoso auditivo central (SNAC) é responsável por transferir um estímulo acústico, da cóclea até o córtex. Este estímulo acústico é decodificado em vários locais ao longo da via auditiva. O sistema periférico conduz o estímulo acústico para o sistema nervoso auditivo central, o qual transfere o sinal acústico através do tronco encefálico para o córtex. Dentro do SNAC, em cada núcleo da via auditiva central, as propriedades de respostas dos neurônios auditivos modificam-se no sentido aferente, indicando que o sinal é processado de modo sequencial e progressivo. Em quase todos os pontos da via auditiva, há também projeções eferentes, o que sugere que os núcleos não são independentes; pelo contrário, estão sob controle de centros hierarquicamente superiores na via. Em outras palavras,

o processamento do sinal acústico é possível graças à cooperação das diversas estações do sistema auditivo (Rouiller, 1992).

A partir desses conceitos, o primeiro passo é estabelecer uma relação entre a fisiologia do SNAC e o suporte oferecido por esta, para a percepção dos sons da fala.

As propriedades acústicas dos sons da fala são codificadas em todos os níveis do sistema auditivo (Blackburn e Sachs, 1990). Esses parâmetros acústicos são representados diferentemente ao longo da via auditiva (Creutzfeldt et al., 1980), e há evidências de que, provavelmente, os mesmos sejam modificados em cada nível da via auditiva nervosa (Warren, 1999). Em humanos com problemas de processamento auditivo e com lesões em vias centrais, a percepção de contrastes acústicos não é uniformemente comprometida, com alguns sons sendo mais ou menos vulneráveis (Kraus e Cheour, 2000).

A percepção da fala requer uma capacidade de determinar espectro, forma, detectar e discriminar modulações de amplitude e espectro de frequência, juntamente com a resolução temporal, que abrange tanto mudanças lentas que se estendem pelo discurso, quanto mudanças rápidas que ocorrem como resultado de rápidas articulações consonantais (Bailey e Snowling, 2002).

O sinal de fala, diferente de outros sons que ocorrem naturalmente, é composto de componentes harmonicamente ricos que mudam rapidamente de frequência. A combinação temporal e direcional dessas frequências e a combinação de componentes harmônicos para compor os sons de

consoante-vogal são relevantes para a linguagem. Esta estrutura formada pelo complexo espectro-temporal necessita de uma exata e precisa codificação neural (Johnson et al., 2005).

Uma vez que esse sinal de fala alcança o giro de Heschl, fatores linguísticos começam a influenciar o sinal, levando à compreensão de um sistema de símbolos da língua (Richard, 2001).

Mas, antes disso, é essencial a codificação neural dos elementos acústicos que compõem a frequência fundamental (necessária para percepção do *pitch*), a qual ocorre aparentemente em nível periférico da via auditiva, incluindo o oitavo nervo e o tronco encefálico (Blackburn e Sachs, 1990).

Mediante os conceitos discutidos sobre a percepção de fala no sistema auditivo, podemos definir o processamento de fala como uma operação neural responsável por transformar as características acústicas da fala em representação linguística (Kraus, et al., 1995). Além disso, para o processamento e entendimento da fala, é fundamental o processamento eficiente dessas características acústicas no SNAC. Em outras palavras, é necessária a ativação simultânea e coordenada de amplas e diferentes populações de neurônios desde a transdução do sinal do oitavo nervo até o córtex (Nicol e Kraus, 2004). A esse conceito, relacionado à eficiência e eficácia dos processos pelos quais o SNAC utiliza para lidar com as informações auditivas, denominamos Processamento Auditivo (Central) (American Speech-Language-Hearing Association [ASHA], 2005).

O transtorno do processamento auditivo (central) - TPA(C) é definido como dificuldades em processar informações auditivas no sistema nervoso central, que não resultem de déficits atencionais, de linguagem e cognitivos (ASHA, 2005; British Society of Audiology [BSA], 2007). O diagnóstico é dado quando dificuldades na audição funcional são observadas na presença de audição periférica normal, em que a criança apresente déficits em uma ou mais habilidades auditivas, como discriminação, reconhecimento de fala, integração e ordenação temporal, escuta dicótica e percepção de estímulo degradado. Crianças com TPA(C) apresentam, frequentemente, dificuldades com leitura e linguagem (ASHA, 2005; Dawes et al., 2008; Jerger e Musiek, 2000; Sharma et al., 2009) e assim, o TPA(C) tem sido envolvido na teoria do distúrbio específico de linguagem. Desta forma, muitas pesquisas focam a teoria do processamento auditivo para explicar, ao menos em parte, a etiologia do DEL (Miller, 2011).

A identificação e o diagnóstico de DEL estão sendo feitos mais comumente a partir de critérios de exclusão do que de inclusão. Ou seja, a criança apresenta a alteração de linguagem na ausência de perda auditiva, alterações no desenvolvimento cognitivo, comprometimento no desenvolvimento motor da fala, distúrbios abrangentes do desenvolvimento, síndromes e alterações neurossensoriais e lesões neurológicas adquiridas (Bishop, 1992; Rice, 1997; Leonard, 1998; Befi-Lopes, 2004). Isso justifica o termo “específico” na identificação do transtorno, ou seja, a única sintomatologia apresentada pela população a ser estudada deve ser a alteração da linguagem, não decorrente de quadros mais abrangentes que

acometem o desenvolvimento, tendo apenas, como fator de inclusão, o baixo desempenho em testes padronizados de linguagem (Befi-Lopes e Palmieri, 2000).

Bishop (1992) discutiu algumas hipóteses. A primeira considera que a competência linguística da criança encontra-se intacta, mas esta apresenta dificuldades em transformar a informação num sinal de fala. A segunda hipótese considera esta alteração como consequência de alterações na percepção auditiva. A terceira propõe que ocorreriam alterações de linguagem devido a déficits nos mecanismos neurológicos inatos especializados no processamento linguístico. A última discute essa alteração como consequência da limitação na capacidade de processamento da informação da memória verbal. Além disso, também é abordado na literatura que características genéticas poderiam influenciar e determinar quais crianças desenvolveriam DEL (Bishop, 2002; Bishop, 2006).

Apesar do grande número de pesquisas realizadas, as causas etiológicas envolvendo os transtornos no desenvolvimento de linguagem ainda permanecem controversas (McArthur et al., 2008; Boyle et al., 2010), principalmente no que se refere ao papel do TPA(C) no DEL (Miller, 2011).

Por causa da sua natureza comportamental independente, os testes eletroacústicos e eletrofisiológicos são ideais para avaliar as bases neurais da percepção de fala, sem a interferência da subjetividade da resposta comportamental (Musiek e Lee, 2001).

Além disso, manifestações neurofisiológicas da codificação de sons da fala podem fornecer informações sobre o processo de codificação normal,

mostrando-se efetivos na diferenciação entre indivíduos com problemas de aprendizado/linguagem e indivíduos normais. Estas diferenças têm sido identificadas, tanto em nível cortical (Kraus et al., 1996; Nagarajan et al., 1999), quanto em nível subcortical (Cunningham et al., 2001).

3.1. O Uso das Medidas Eletroacústicas e Eletrofisiológicas para Investigação da Função Auditiva.

Para a avaliação da audição, não se deve considerar apenas os mecanismos periféricos (orelha média e interna) e a integridade de estruturas neurais. É necessário considerar todo o cérebro, na intenção de se investigar e entender a função auditiva.

O uso de medidas objetivas - como as medidas eletroacústicas e eletrofisiológicas - além de investigar a integridade do sistema, fornece meios para investigar a função das vias auditivas neurais e suas relações no cérebro (Kraus e Cheour, 2000).

Hood (1999), em sua revisão sobre métodos eletrofisiológicos que avaliam a função da via auditiva, evidenciou maior sensibilidade e objetividade dos testes eletrofisiológicos na investigação de transtornos e comprometimentos neurais, quando comparados a testes comportamentais, nos quais há influências de muitas variáveis.

Essas medidas podem avaliar o funcionamento do sistema auditivo central para a habilidade de discriminação de estímulos acústicos complexos (como estímulos de fala), em processos semânticos e sintáticos, atenção auditiva e os aspectos cognitivos relacionados à memória, e a integração e capacidade de decisão (Kraus e McGee, 1994, McPherson, 1996).

Além disso, essas medidas podem ser interligadas - na investigação dos aspectos de percepção auditiva e sua interação com outros sistemas - permitindo verificar o impacto dessas atividades, tanto no córtex auditivo e

no tronco encefálico auditivo, assim como nas vias periféricas da audição (Kraus e Cheour, 2000).

3.1.1. *Supressão das EOAT na investigação da via eferente*

As vias eferentes estão presentes em todo Sistema Auditivo com conexões desde o córtex até as estruturas mais periféricas. Contudo, sua anatomia ainda não é perfeitamente conhecida (Musiek e Lamb, 1992; Chermak e Musiek, 1997; Butler et al., 2011).

O circuito mais conhecido dentro do sistema eferente, segundo Warr e Guinan (1979), é o conjunto de fibras com origem no complexo olivar denominado feixe olivococlear, o qual compreende dois tratos principais: medial e lateral. O trato lateral origina-se no núcleo olivar superior lateral e na área circundante. É predominantemente composto por fibras não-mielinizadas e ipsilaterais, as quais terminam nas células ciliadas internas (CCI) da cóclea. O trato medial é composto por fibras mielinizadas que têm origem na área ao redor da oliva superior medial. A maioria das fibras (cerca de 80%) cruza para a cóclea oposta, onde se conectam diretamente às células ciliadas externas (CCE) (Hill et al., 1997; Guinan Jr., 2006).

Alguns estudos demonstram que a estimulação do feixe olivococlear medial (fibras contralaterais) provoca diminuição na resposta neural da cóclea e do nervo auditivo (Galambos, 1956), enquanto que a estimulação das fibras laterais da oliva superior (fibras ipsilaterais) diminui o limiar das fibras no núcleo coclear (Comis e Whitfield, 1968). Desta forma, esse mecanismo sugere uma influência do trato olivococlear sobre a modulação

da atividade da cóclea, de maneira tanto excitatória, como inibitória, ressaltando o controle central na atividade auditiva periférica (Musiek e Lamb, 1992).

A função do sistema medial eferente é complexa, uma vez que envolve diferentes mecanismos de ação mediados pelo trato medial e pelo trato olivar lateral. A integridade deste sistema permite a diminuição da amplitude de emissões otoacústicas; a diminuição do potencial de ação N1 do nervo coclear; a proteção contra o ruído; a localização da fonte sonora e a melhora na detecção da fonte sonora em ambientes ruidosos; a melhora na sensibilidade auditiva; o controle do estado mecânico da cóclea; a atenção auditiva; além de exercer a função de proteção (Hill et al., 1997; Bruel et al., 2001; Hood e Berlin, 2001).

Evidências apresentadas por diversos estudos têm atribuído ao FOCM importante papel no desempenho da habilidade de inteligibilidade da fala no ruído (Giraud et al., 1995). Recentes estudos, utilizando modelos computacionais cocleares e reconhecimento de fala, mostraram que a ativação do efeito do FOCM melhorou o reconhecimento de fala no ruído (Messing et al., 2009; Brown et al., 2010). Assim, o controle corticofugal da atividade da FOCM em humanos deve ser de grande importância, tanto para o funcionamento do sistema auditivo periférico, quanto para o aprimoramento do processamento do sinal auditivo, especialmente para a escuta no ruído (Giraud et al., 1997).

O sistema eferente também contribui para a otimização da detecção da diferença interaural por sinais de alta frequência, aumentando a diferença

entre as informações que atingem ambos os núcleos do complexo olivar superior. Esse importante papel da via eferente tem repercussões na habilidade de localização sonora de estímulos de alta frequência. Os sinais de fala são estímulos de frequências mais altas, principalmente as consoantes, de onde se depreende a necessidade de integridade do sistema auditivo como um todo, para que as informações verbais possam ser adequadamente processadas (Lieberman e Guinan, 1998).

Vários estudos têm verificado que o sistema eferente medial está relacionado ao efeito de supressão das emissões otoacústicas observado, quando há aplicação de um ruído contralateral. As emissões otoacústicas (EOA) são geralmente reduzidas pela atividade eferente ao se aplicar um estímulo contralateral (Collet et al., 1990; Veillet et al., 1991; Berlin et al., 1993; Hood et al., 1996; Ryan e Kemp, 1996; Sahley et al., 1997; Hood et al., 1999; Hood e Berlin, 2001; Kowalska e Kotylo, 2002; Durante e Carvalho, 2002; Clarke et al., 2006; Sanches e Carvallo, 2006). Essa redução deve-se à ação das fibras do trato olivococlear medial (TOCM), por meio de sinapses nas CCE, atenuando o ganho da amplificação coclear, e reduzindo, conseqüentemente, a movimentação da membrana coclear, modificando a amplitude das EOA (Guinan et al., 2003).

Jerger e Musiek (2002) defenderam a aplicação clínica das EOA na avaliação do transtorno do processamento auditivo (TPA). Os autores afirmaram que as EOA podem ser uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial no TPA, sendo possível verificar-se se há influências de alteração da periferia auditiva e em níveis do tronco encefálico auditivo baixo, e

podendo-se excluir possíveis alterações periféricas em nível de células ciliadas.

Carvallo e Befi-Lopes (1998) encontraram associação entre alterações nas provas de processamento auditivo e ausência de supressão em crianças com alteração no desenvolvimento de Linguagem, sugerindo ausência do efeito inibidor do sistema eferente no grupo estudado.

Muchnik et al. (2004) estudaram a supressão das EOAT evocadas por estímulo clique não-linear em 13 crianças, de idades entre 8 e 13 anos, que foram diagnosticadas com TPA(C) e dificuldades de aprendizado (grupo estudo). Em comparação ao grupo controle, as crianças do grupo estudo mostraram, significativamente, menor supressão das EOAT. De acordo com esses autores, esses resultados mostram que algumas crianças com TPA(C) e dificuldades de aprendizado apresentam menor atividade do sistema olivococlear medial, o que afeta a compreensão da fala em presença de ruído de fundo. Ainda recomendaram a inclusão da supressão das EOAT na bateria de testes para o diagnóstico de TPA em crianças.

Sanches e Carvallo (2006) estudaram o efeito de supressão das EOAT com estímulo supressor *white noises* em crianças com TPA(C). As autoras evidenciaram que a supressão anormal das EOAT foi significativamente mais comum nas crianças com TPA(C) do que no grupo controle. O estudo também defende o uso da supressão contralateral das EOAT na avaliação da via eferente em crianças com TPA(C).

Com o objetivo de investigar se crianças com DEL possuem processamento auditivo periférico reduzido associado à inteligibilidade de

fala no ruído, Clarke et al. (2006) estudaram o efeito da supressão das EAOT em 18 crianças com DEL (grupo estudo), comparando-as com 21 crianças normais (grupo controle). Os resultados não mostraram diferenças significantes no efeito da supressão das EOAT entre os grupos. O estudo também não encontrou assimetria direita/esquerda no efeito de supressão. Para os autores, as crianças com DEL não possuem problemas de processamento auditivo em nível do sistema olivococlear medial (SOCM).

Yalçinkaya, Yilmaz e Muluk (2010) investigaram crianças com problemas de compreensão auditiva por meio de medida de supressão contralateral das EOAT. Os resultados mostraram menores valores de supressão para o grupo estudo para todas as frequências avaliadas, sendo estatisticamente significativa em 1 – 2kHz na orelha direita e em 2kHz na orelha esquerda. Os pesquisadores concluíram que crianças com problemas de compreensão auditiva possuem dificuldades no processamento auditivo em ambientes ruidosos, e defenderam, ainda, esta medida eletroacústica para entender o sistema auditivo eferente.

3.1.2. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) na investigação do processamento auditivo subcortical.

O PEATE foi descrito pela primeira vez em humanos aproximadamente há 40 anos atrás (Jewett et al., 1970; Jewett e Williston, 1971). Desde suas primeiras aplicações clínicas, realizadas por Hecox e Galambos (1974), inúmeras pesquisas têm sido realizadas com este potencial, devido às suas propriedades de localização e reprodutibilidade (Durant e Ferraro, 1999).

O PEATE é gerado por disparos sincrônicos ao longo das estruturas ascendendo na via auditiva, as quais incluem o nervo auditivo, núcleo coclear, núcleo olivar superior, lemnisco lateral e colículo inferior (Möller e Jannetta, 1985).

Utilizando-se do estímulo clique, o PEATE é amplamente utilizado na investigação da integridade da via auditiva no tronco encefálico e na pesquisa de limiar eletrofisiológico, já que este potencial possui estreita relação com os limiares de audibilidade. Desta forma, o PEATE é usado rotineiramente na triagem auditiva neonatal, na avaliação de crianças que apresentam fatores de risco para perda auditiva, e na identificação de alterações auditivas periféricas e centrais. Geralmente, a análise do traçado baseia-se na avaliação das latências absolutas das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V (Hall, 2007).

Tais medidas são bons parâmetros para fins diagnósticos por serem sensíveis e confiáveis. A presença ou ausência destas respostas dentro de determinado período de latência pode indicar a existência de alterações estruturais e funcionais que podem comprometer a transmissão do estímulo acústico ao longo da via auditiva (Musiek et al., 1999).

Além do estímulo clique, o PEATE pode ser evocado por variada gama de estímulos, incluindo tons puros e tons mascarados (ruído) (Marler e Champlin, 2005), e sons de fala (Krishnan, 2002; Russo et al., 2004).

O sinal de fala é composto por elementos harmonicamente ricos que mudam rapidamente quanto à frequência. Esta estrutura espectro-temporal

complexa requer uma resposta neural sincronizada para decodificação precisa (Kraus e Nicol, 2003; Nicol e Kraus 2004).

Sendo o PEATE um potencial que investiga a decodificação em tronco encefálico, e que depende exatamente desse sincronismo neural e da decodificação automática das características temporais do som, com a utilização de estímulo de fala, constitui-se em importante ferramenta no estudo das bases neurais da percepção da fala, assim como na investigação da decodificação neural, da sincronia e do processamento das características automáticas da fala. (Kraus e Nicol, 2003).

Os primeiros estudos que buscaram avaliar a codificação das propriedades temporais e espectrais do sinal de fala foram realizados em modelos animais (Yuong e Sanchs, 1979; Delgutte e Kiang, 1984a; Delgutte e Kiang, 1984b). Em humanos, uma das primeiras descrições destas respostas foi realizada em 1973, em estudo desenvolvido por Moushegian et al. Desde então, o interesse pelo tema vem se tornando crescente e, por isso, nos últimos anos, diversas pesquisas têm sido realizadas a fim de se compreender o modo pelo qual a fala é processada no tronco encefálico.

Assim, as respostas do tronco encefálico geram informações diretas sobre como a estrutura do som da sílaba de fala é codificada no sistema auditivo (Russo et al., 2004).

A maioria dos estudos que utilizam estímulos de fala para captação do PEATE tem utilizado os primeiros cinco formantes da sílaba sintetizada /da/ (com duração de 40 ms), por se tratar de consoante plosiva, e por essa razão provê maiores informações fonéticas, além de ser particularmente

vulnerável a mascaramento com ruído em populações normais e alteradas (Russo et al., 2004, 2005). Além disso, a sílaba de estrutura consoante-vogal consiste de um segmento transiente seguido por um segmento periódico sustentado, semelhante ao estímulo clique seguido por um estímulo de tom - dois estímulos acústicos que já possuem propriedades de respostas, em nível de tronco encefálico, extensamente caracterizadas (Skoie e Kraus, 2010).

Segundo Kraus e Nicol (2005) e Johnson et al. (2005), as respostas do tronco encefálico geram informações diretas sobre como a estrutura do som da sílaba de fala é codificada no sistema auditivo, isso porque a resposta do tronco encefálico para o estímulo de fala reflete as características acústicas do estímulo com grande precisão, tanto para frequência, quanto para duração.

Como na resposta para cliques, as variações de latências dos picos do ABR com estímulo de fala, na ordem de milissegundos, podem significar diferenças significantes de quadros clínicos (Chandrasekaran e Kraus, 2010).

A complexidade do estímulo de fala exige processos de codificação dissociados para o processamento dessas diferentes informações acústicas em um mesmo estímulo, a fim de codificar o som com maior precisão.

Essa possível representação neural dissociada uma da outra para o estímulo de fala deve-se especificadamente pelo modelo fonte-filtro. As características acústicas da fala fornecem ao ouvinte pistas que lhe permitem tanto identificar o conteúdo fonético da mensagem, quanto

informações relativas a quem está falando e a intenção da mensagem. Acusticamente, essas pistas são transmitidas por características da “fonte” e do “filtro”. O modelo fonte-filtro, proposto pelas pesquisas de Kraus, consiste em uma forma de compreender o estímulo de fala: a “fonte” está relacionada à vibração das pregas vocais reagindo com o fluxo de ar dos pulmões. Já o “filtro” consiste na forma tomada pelo trato vocal e manipulações articulatórias da cavidade oral, língua, lábios e mandíbula (Johnson et al., 2005).

Embora as características da “fonte” e “filtro” ocorram simultaneamente no sinal de fala e na resposta obtida pelo PEATE, componentes específicos da resposta do tronco encefálico refletem essas características acústicas separadamente, ou seja, as informações geradas pelas pregas vocais (por exemplo, frequência fundamental) são diferentes daquelas da representação da fala que seguem pelo restante do trato vocal, servindo como um “filtro” acústico (por exemplo, os elementos que compõem as estruturas dos formantes) (Russo et al., 2004; Johnson et al., 2005).

A resposta obtida no PEATE para estímulo de fala /da/ pode ser dividida, assim como a sílaba, em porção transiente, constituída pelos componentes da resposta *onset* (início do estímulo) e que ocorrem nos primeiros 10 ms, e a porção sustentada, composta pela *Frequency-following Response* (FFR) que ocorre nas latências entre 18 e 40 ms. As respostas *onset* são processos transientes, similares ao clique, com precisão de décimos de milissegundos. Representam primariamente a resposta a eventos discretos no estímulo e as modulações sucessivas causadas pela vibração

das pregas vocais. Os componentes da resposta sustentada, ou FFR, representam a estrutura harmônica da vogal, a qual permanece durante a reprodução do estímulo periódico, e fornecem informações sobre o *phase-locking* da sincronia neural para o estímulo. Em outras palavras, FFR fornece informações sobre a integridade geral da resposta em relação ao estímulo (Russo et al., 2004; Kraus et al., 2009).

A análise do traçado obtido no PEATE com estímulo de fala (Figura 1) realiza-se por meio dos valores de latência e amplitude das ondas V, A, C, D, E, F e O, bem como da análise dos valores de latência, amplitude, área e *slope* do complexo VA (Johnson et al., 2005).

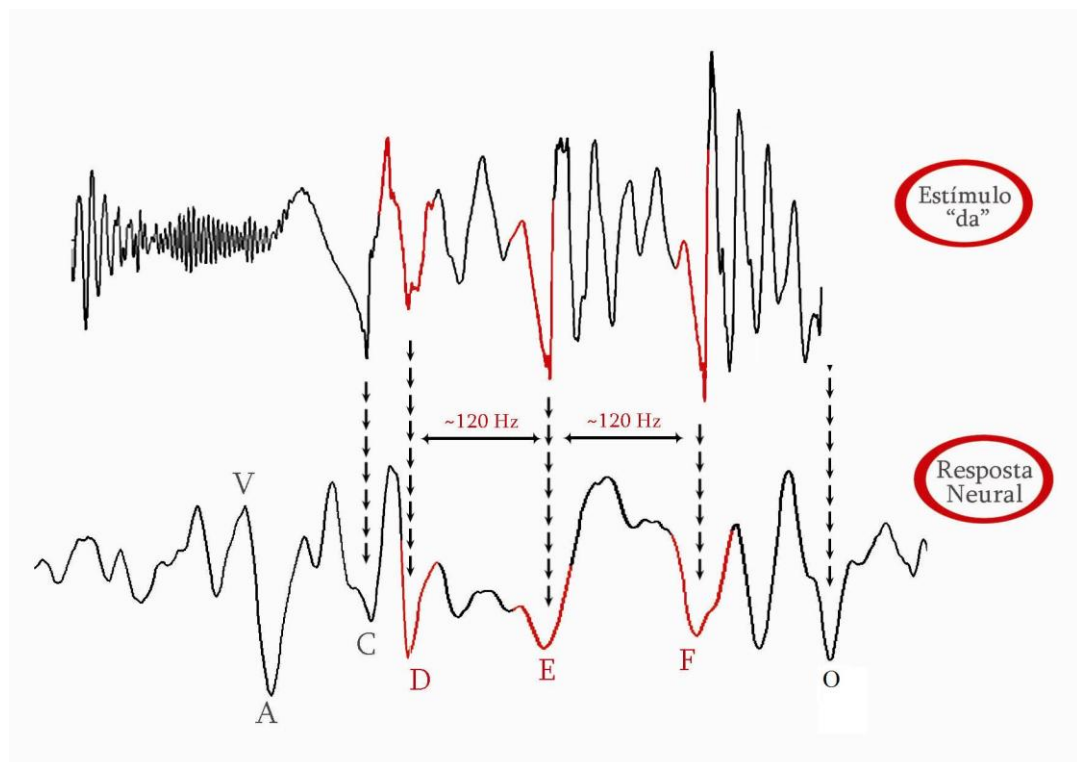


Figura 1 - Traçado da onda do estímulo /da/ e o reflexo da resposta neural do tronco encefálico com os picos V, A, C, D, E, F e O, obtida em resposta ao estímulo /da/ apresentado

Medidas de latência geram informações sobre a precisão com a qual os núcleos do tronco encefálico respondem sincronicamente ao estímulo acústico, enquanto as medidas de amplitude geram informações sobre quão robusta é a resposta dos núcleos do tronco encefálico para o estímulo acústico. Quando essas medidas encontram-se alteradas, pode significar alguma diferença na velocidade de condução ao longo dos dendritos e projeções dos axônios, ou diferença nos canais cinéticos dos neurônios, ou ainda, diferenças na sincronização dos geradores das respostas. As medidas do complexo VA são as que oferecem informações sobre o sincronismo das descargas neuronais (Johnson et al., 2007). Segundo Russo et al. (2005), as medidas de área do complexo VA refletem a quantidade de atividade que contribui para a geração da onda. Já o *slope* reflete a sincronização temporal dos geradores da resposta.

Além das medidas de latência (medidas que ocorrem no domínio do tempo), através da transformação de Fourier, é possível representar o traçado obtido no PEATE com estímulo de fala em sua porção sustentada no domínio da frequência (figura 3), permitindo medir a magnitude da resposta em determinada frequência ou intervalos de frequência (Dajani et al., 2005; Aiken e Picton, 2008; Song et al., 2008; Banai et al., 2009). A amplitude de F_0 (frequência fundamental) fornece importantes informações sobre *pitch*, ou seja, permite identificar um falante ou entonações emocionais da voz. Já as amplitudes de F_1 e HF são importantes para distinguir os contrastes dos sons da fala, pois fornecem informações fonéticas (Russo et al., 2004; Kraus et al., 2009).

Estudos mostram a importância da análise do traçado do PEATE com estímulo de fala, tanto no domínio do tempo, quanto no domínio da frequência, uma vez que há evidências de que o tronco encefálico codifica o sinal de fala de diferentes formas, evidenciando que esses componentes são funcionalmente dissociados um dos outros (Russo et al., 2004; Hayes et al., 2003; Kraus e Nicol, 2005; Wible et al., 2005). Por exemplo, Russo et al. (2004) mostraram que a amplitude da resposta F_1 e as respostas *onset* (complexo formado pelas ondas V e A) mostraram-se mais degradadas pela presença de ruído do que a medida F_0 . Banai et al. (2009), investigando crianças com problemas de aprendizado e que apresentavam alteração no processamento auditivo, mostraram representação subcortical alterada para algumas medidas, tanto para o domínio do tempo, quanto para o domínio da frequência, mas não encontraram alteração para a medida de *pitch* (F_0). Para estes autores, este padrão é consistente com problemas de processamento fonológico inerentes aos problemas de aprendizado.

Baseando-se nessas evidências, Abrams e Kraus (2009) e Chandrasekara e Kraus (2010) salientaram a importância do estudo dos mecanismos neurais envolvidos na codificação de determinadas características acústicas da fala (estrutura do formante, periodicidade, transição de frequência, *onset* acústico e envelope da fala), pois estes são responsáveis pela percepção normal da fala.

Em relação à maturação das respostas evocadas auditivas em tronco encefálico, verifica-se que há diferenças com relação ao tipo de estímulo utilizado. Segundo Salamy e Mckean (1976), as respostas auditivas

evocadas a partir da apresentação do estímulo clique encontram-se maduras aos dois anos de idade. Por outro lado, os valores de latência e a morfologia das respostas auditivas evocadas com estímulo de fala atingem o padrão do adulto por volta dos cinco anos de idade (Johnson et al., 2008).

De forma geral, os principais estudos realizados com o PEATE, utilizando o estímulo de fala, permeiam os seguintes objetivos: estabelecer procedimentos confiáveis e valores normativos para o PEATE com estímulo de fala (Russo et al., 2004); desenvolver abordagens experimentais que expliquem os processos de percepção da fala (Koch et al., 1999); caracterizar os resultados do PEATE com estímulo de fala de crianças com distúrbios de aprendizagem e/ou fala e linguagem (King et al., 2002; Wible et al., 2004); avaliar a plasticidade neural em tronco encefálico por meio do PEATE com estímulo de fala após treinamento auditivo (Hayes et al., 2003); avaliar o treinamento musical no desenvolvimento das habilidades auditivas (Musacchia et al., 2007; Kraus e Chandrasekaran, 2010); avaliar a influência do ruído e de outras condições de escuta adversas nas respostas evocadas auditivas em tronco encefálico por estímulos de fala (Wible et al., 2005; Song et al., 2008); estabelecer correlações entre as respostas em tronco encefálico e as respostas corticais para estímulos de fala (Banai et al., 2005; Wible et al., 2005; Abrams et al., 2010); explorar a relação do PEATE com estímulo clique e estímulo de fala na decodificação desses estímulos no tronco encefálico em crianças normais e com problemas de aprendizado (Song et al., 2006); verificar a presença de lateralidade subcortical para o estímulo de fala (Hornickel et al., 2009a); e estabelecer correlações entre as

medidas de emissões otoacústicas e as respostas em tronco encefálica para estímulos de fala (Dhar et al., 2009).

3.1.3. Potenciais Evocados Relacionados a Eventos (P300 e MMN) na investigação do processamento auditivo de mudanças acústicas em nível cortical.

Os potenciais evocados relacionados a eventos são testes objetivos, não invasivos, e que avaliam as habilidades perceptuais relacionadas a processos cognitivos, gerados, predominantemente, no córtex cerebral (Eggermont e Ponton, 2002).

Estes potenciais podem ser divididos em potenciais evocados exógenos – que são influenciados, principalmente, pelas características físicas do estímulo (intensidade, frequência e duração), ou endógenos, influenciados por eventos internos relacionados à função cognitiva do indivíduo (McPherson, 1996).

Os potenciais evocados relacionados a eventos mais estudados são: N1, P2, P300 e Mismatch Negativity (*MMN*) (Purdy et al., 2001). Para maior objetividade em nosso estudo, nesse capítulo, apresentaremos apenas os potenciais evocados P300 e *MMN*, potenciais estes que fazem parte dessa pesquisa.

Mismatch Negativity (MMN)

O *MMN*, descrito inicialmente por Näätänen et al. (1978), é um potencial cortical que ocorre quando uma mudança ocorre em meio a uma sequência

de repetidos estímulos acústicos, refletindo a capacidade do cérebro de discriminar um som, diferentes de outros, armazenados na memória (Näätänen et al., 1997; Picton et al., 2000; Shtynov e Pulvermüller, 2002).

Caracterizado por uma deflexão negativa, a qual ocorre após a resposta P2, o *MMN* ocorre, geralmente, entre 150 a 250 milissegundos após a apresentação do estímulo, com latência e amplitude variando e dependendo do estímulo utilizado (Sam et al., 1985a,b; Kraus e Cheour, 2000; Näätänen et al., 2007).

Este potencial é eliciado sem requerer respostas atencionais e comportamentais, tornando-se uma importante ferramenta para investigar de forma objetiva o processamento sensorial e habilidade de discriminação de diferentes estímulos acústicos no sistema auditivo em populações que possuem dificuldades para responder consistentemente a estimulação apresentada ou àqueles que não são colaborativos (Näätänen 1992, Kraus e McGee, 1994; Picton et al., 2000; Sharma et al., 2004).

Várias regiões corticais têm sido identificadas como geradoras do *MMN*, incluindo o plano supratemporal do córtex auditivo, córtex temporal posterior lateral e o giro frontal direito (Giard et al., 1990; Picton et al., 2000).

De acordo com a revisão publicada por Näätänen (2007), *MMN* é uma resposta cerebral elétrica desencadeada por qualquer mudança discriminável em algum aspecto repetitivo de estimulação auditiva que o sistema central auditivo seja capaz de representar. Em outras palavras, o *MMN* é gerado a partir de um “conflito” entre a representação ativa neural desenvolvida pelo estímulo frequente na memória e a entrada sensorial de

um estímulo diferente (raro). O sistema auditivo habitua-se a ouvir o estímulo frequente, e, portanto, menos neurônios desencadeiam sinapses em resposta a esse estímulo; em relação ao estímulo raro, por ser ouvido menos vezes, há a ocorrência de mais sinapses, gerando, portanto, uma onda de maior amplitude; assim, subtraindo-se o estímulo raro do frequente, obtém-se o *MMN*.

As características deste potencial podem indicar de que maneira as mudanças do estímulo são efetivamente percebidas a partir do estoque de informação da memória (Novitiski et al., 2004); assim, o *MMN* parece estar associado aos mecanismos de detecção de mudanças e à função da memória auditiva de curto-prazo (Ceponiene et al., 1999). Ponton et al. (2000) também evidenciaram que o *MMN* fornece uma medida dos processos de memória auditiva de curto prazo, bem como da capacidade de estocar e discriminar diferenças na entrada do estímulo sensorial auditivo. Ritter et al. (1995) afirmaram que o *MMN* também pode ser útil para avaliar os fatores que influenciam a incorporação da informação sensorial no armazenamento de longo prazo.

Musiek e Lee (2001) descreveram que o *MMN* é um indicador sensível da integridade fisiológica da via auditiva aferente, e que fornece dados objetivos na avaliação de pacientes cujas condições cognitivas, ou físicas, impedem as avaliações tradicionais baseadas na resposta comportamental do indivíduo, uma vez que o surgimento da resposta do *MMN* ocorre sem a atenção do indivíduo. Assim sendo, a captação do *MMN* mostra-se como um meio bastante preciso e objetivo na análise da discriminação e da memória

auditiva (Ponton et al., 2000), inclusive para a avaliação de pacientes em coma (Näätänen, 2001; Pulvermüller et al., 2001).

Os estímulos auditivos utilizados na aplicação do *MMN* podem variar quanto às suas características, como por exemplo, frequência, duração, intensidade, localização espacial, omissão parcial, ou ainda, diferenças fonêmicas (Näätänen et al., 2007).

A maioria dos estudos usa paradigmas simples, nos quais os estímulos frequentes e infrequentes (por exemplo, tons de 1000 Hz e 1100 Hz, respectivamente) são apresentados em paradigma *oddball*, similarmente àquele usado no P300, com o estímulo infrequente eliciando o *MMN* (Näätänen et al., 1978; Sams et al., 1985a; Näätänen et al., 2007; Glass et al., 2008).

Contudo, o *MMN* pode, também, ser eliciado por mudanças em estímulos complexos como os sons de fala (Molfese e Molfese, 1980; Aaltonen et al., 1987; Sams et al., 1990; Kraus et al., 1992; Kraus et al., 1993; Sharma et al., 1993; Kraus et al., 1996; McGee et al., 1996; Bradlow et al., 1999; Kraus et al., 1999; Rivera-Gaxiola et al., 2000; Shafer et al., 2005; Banai et al., 2005).

No final da década de 80 e início da década de 90, iniciaram-se pesquisas a fim de se sondar se a discriminação pré-atencional atribuída ao *MMN* refletia apenas o processamento auditivo de propriedades acústicas de fala, ou se este potencial refletia também propriedades mais superiores relevantes aos processos linguísticos. Estudos mostraram a sensibilidade do *MMN* a diferenças acústicas entre sons de fala e a influência dos diferentes

estímulos de fala que afetam este potencial (Aaltonen et al., 1987; Sam et al., 1990; Maiste et al., 1995; Sharma e Dorman, 1998).

Desta forma, iniciavam-se os primeiros estudos clínicos utilizando o *MMN* no diagnóstico diferencial para transtornos do processamento auditivo entre indivíduos com problemas de aprendizado, dislexia e transtornos de linguagem (Korpilahti e Lang, 1994; Schulte-Körne et al., 1998; Bradlow et al., 1999).

Kraus et al. (1993) investigaram a performance de 10 adultos e 16 crianças para os potenciais evocados relacionados a eventos P1, N1, N2, eliciados pelo estímulo de fala /ga/, e o *MMN*, eliciado pelos pares de estímulo /da/-/ga/. Tanto os adultos, quanto as crianças mostraram *MMN* robustos. A comparação estatística do P1-N1 mostrou diferença significativa entre adultos e crianças, caracterizando uma diferença de desenvolvimento nas ondas P1-N1. Já a comparação estatística do *MMN* em adultos e crianças não mostrou diferença significativa nas variáveis “latência do pico”, duração ou amplitude “onset-pico”. Crianças mostraram maior *MMN*, com diferenças sendo aparentemente significantes nas variáveis amplitude “pico-offset” e área do *MMN*, quando comparadas aos adultos (Kraus et al., 1992).

Kraus et al. (1996), com o objetivo de investigar se crianças com problemas de aprendizagem apresentaram dificuldades para decodificar diferenças acústicas da fala, avaliaram 90 crianças normais e 91 crianças com problemas de aprendizagem, entre 6 e 15 anos de idade. Todas as crianças foram submetidas a um teste comportamental, para diferenciar pares de estímulos com as sílabas /da/-/ga/ e /ba/ e /wa/, e ainda ao *MMN*,

também realizado com os mesmos pares. Os estímulos de fala /da/-/ga/ foram selecionados pelos pesquisadores por serem dificilmente diferenciados por crianças com problemas de aprendizado, as quais encontram, frequentemente, dificuldade para discriminar mudanças de contrastes espectrotemporais. Já os estímulos /ba/-/wa/ foram selecionados porque a percepção desse contraste é aparentemente normal nessas crianças, oferecendo uma medida de comparação para o estímulo /da/-/ga/. Observaram que as crianças que apresentaram dificuldade no teste comportamental, também apresentaram alterações na resposta do *MMN*, demonstrando que a dificuldade de discriminação auditiva presente em algumas crianças com problemas de aprendizagem ocorre devido a uma alteração na via auditiva central, e não depende da resposta voluntária ou da atenção da criança.

Schulte-Körne et al. (1998) estudaram o *MMN* eliciado por estímulo *tone-burst* e por estímulo de fala em crianças com dislexia. Os pesquisadores evidenciaram que o grupo estudo apresentou latências do *MMN* mais atrasadas, quando comparado ao grupo controle. Esse atraso de latência foi observado somente no *MMN* eliciado por estímulo de fala, suportando a hipótese de que disléxicos possuem alteração específica no processamento de fala em nível sensorial. Para os pesquisadores, este paradigma é bem sensível para examinar nível atencional e o processamento auditivo central. Resultados similares foram reportados por Schulte-Körne et al. (2001).

Banai et al. (2005) estudaram o potencial *MMN* eliciado pelos pares mínimos /da/ (raro) e /ga/ (frequente) em indivíduos com problemas de aprendizado e indivíduos normais. O grupo de indivíduos com problemas de aprendizado foi dividido em dois subgrupos: PEATE com estímulo de fala normal e PEATE com estímulo de fala alterado. O *MMN* foi comparado nos três grupos. Os resultados mostraram que o grupo estudo com PEATE de fala alterado apresentou latências *onset* do *MMN* mais atrasadas do que os outros grupos estudados, mostrando que os indivíduos com problemas de aprendizagem e PEATE com estímulo de fala alterado mostram reduzido processamento de mudanças acústicas em nível cortical, quando comparados a indivíduos normais e a indivíduos com problemas de aprendizagem e PEATE com estímulo de fala normal.

Shafer et al. (2005) usaram medidas comportamentais e eletrofisiológicas com objetivo de verificar o processamento automático de estímulos breves em crianças com DEL. O *MMN* foi eliciado pelo estímulo de fala /a/ (frequente) e /i/ (infrequente). As crianças com DEL mostraram desempenho significativamente pior na discriminação comportamental, quando comparadas às crianças com desenvolvimento típico. O *MMN* foi ausente para todas as crianças com DEL. Não foi encontrada relação entre a ausência do *MMN* nos dados individuais e o desempenho na medida comportamental (com os mesmos contrastes dos estímulos de fala usados no *MMN*) obtidos nas crianças com DEL. Para os autores, esses achados indicam que crianças com DEL possuem alterações na percepção de fala.

Alonso-Buá et al. (2006) tiveram como objetivo investigar o processamento auditivo de indivíduos com dificuldade de leitura por meio do *MMN* e do *Late Discriminative Negativity* (LDN), além de verificar o desenvolvimento da leitura, analisando a maturação destes potenciais. Participaram da pesquisa 31 crianças com dificuldade de leitura (grupo estudo) e 24 com boa habilidade de leitura (grupo controle). Cada um desses grupos foi subdividido em: estágio pré-leitura e estágio de leitura. O *MMN* e o LDN foram obtidos de duas situações: em resposta aos estímulos linguísticos /ba/ e /da/ e em resposta ao estímulo de dois estímulos não linguísticos - tons complexos, sintetizados com cinco formantes cada um, em que se diferenciavam entre si na transição do segundo para o terceiro formante. Os resultados demonstraram diferença significativa no *MMN*, entre os grupos, somente para os estímulos linguísticos /ba/ e /da/, observando-se latência aumentada para o grupo estudo. No LDN, os autores verificaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto para o estímulo de fala, quanto para o estímulo não linguístico, sendo que o grupo estudo apresentou amplitude reduzida e latência aumentada. No estudo do desenvolvimento da leitura, observaram latências maiores no subgrupo estágio de leitura do grupo estudo para os estímulos não linguísticos, quando comparado ao subgrupo estágio de leitura do grupo controle. Segundo os autores, os resultados demonstram que indivíduos com dificuldade de leitura apresentaram alteração auditiva pré-atencional durante o processamento fonológico e uma importante diferença entre os estágios de

processamento automático da informação, além de um atraso na maturação cerebral.

Pihko et al. (2008) investigaram se crianças com DEL apresentam dificuldades de discriminação sonora através do *MMN* com estímulo de fala. Foram avaliadas 22 crianças entre 5 e 7 anos de idade, sendo 11 do grupo DEL e 11 do grupo controle. O resultado obtido nesse estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os autores atribuem este resultado à heterogeneidade do grupo DEL e ressaltam a importância da realização de outros estudos nessa população.

Sebastian e Yasin (2008), com o objetivo de verificar possíveis alterações no processamento auditivo e o efeito de lateralização, estudaram o *MMN* em 10 adultos disléxico (grupo estudo) e 10 adultos normais (grupo controle). O *MMN* foi eliciado através dos estímulos /ta/-/ka/ e /ba/-/da/ e estímulo *tone burst* 1kHz-1,2kHz em escuta dicótica. As amplitudes do *MMN* foram menores para o grupo estudo em comparação ao grupo controle para o estímulo *tone burst*. Para os estímulos de fala, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Na comparação do *MMN*, para os estímulos utilizados, o grupo controle apresentou maior *MMN* para o estímulo *tone burst*. Já no grupo estudo, o *MMN* foi maior apenas para os estímulos /ta/-/ka/, mas diferenças não foram observadas, quando comparados o estímulo *tone burst* e o estímulo de fala para este grupo. A análise do efeito de lateralização sugere preferência do hemisfério direito somente para o grupo controle. Os resultados encontrados diferem da literatura, provavelmente, por causa do método adotado nessa pesquisa. Os

autores concluíram que o sistema auditivo deve ser menos especializado em indivíduos com dislexia, quando comparados a indivíduos normais, refletindo um mecanismo compensatório.

Há muitos conflitos na literatura sobre a maturação do MMN com relação à latência e à amplitude (Alho et al., 1990; Morr et al., 2002). Apesar disso, a maioria dos estudos mostram que crianças a partir de 4 anos de idade apresentam um MMN consistente e robusto (Shafer et al., 2000; Morr et al., 2002; Shafer et al., 2010). Esses estudos também apontam uma correlação negativa entre a latência do MMN e a idade dos indivíduos, com diminuição de latência de 11ms/ano para tons (Shafer et al., 2000; Morr et al., 2002) e de 25ms/ano para sons de fala (Shafer et al., 2010).

P300

Descrito por Sutton et al. (1965), o P3 ou P300, também chamado de potencial cognitivo, aparece, aproximadamente, 300 ms após o estímulo, e segue os componentes N1 e P2. Este potencial é eliciado por meio de uma tarefa ou paradigma *oddball* (“estímulo raro”), o qual consiste em discriminar dois estímulos acústicos diferentes: o estímulo padrão (apresentado de forma frequente) e o estímulo desviante ou raro (apresentado de forma infrequente, aleatória). O evento inesperado pode até mesmo ser a omissão de um estímulo esperado. Normalmente, uma tarefa é associada ao estímulo raro, tal como solicitar ao sujeito que conte o número de vezes que o evento raro ocorreu. O estímulo raro corresponde a aproximadamente 20% das apresentações, e o indivíduo deve identificar (geralmente contando) quando

estes estímulos ocorrem. O P300 ocorre quando o indivíduo atende seletivamente ao estímulo raro (Polich, 1987; Musiek e Lee, 2001; Polich e Herbst, 2000).

Existem duas medidas para o P300: a resposta elétrica ao estímulo raro (N1, P2, P300) e a resposta elétrica ao estímulo frequente (compreendendo somente o complexo N1 e P2). A subtração da forma de onda dos estímulos frequentes da forma da onda dos estímulos-alvo deve fornecer uma forma de onda que é a resposta do P300 (Musiek e Lee, 2001).

De acordo com Schochat (2003), para o estímulo frequente, existe a habituação do sistema auditivo ao estímulo e, conseqüentemente, menos neurônios respondem ao mesmo. O estímulo raro, o qual aparece aleatoriamente e é escutado poucas vezes, faz com que o sistema auditivo responda com mais ativação neuronal, com isso, a amplitude da onda gerada pelo estímulo raro se torna maior que a do frequente. Subtraindo-se o estímulo-alvo do frequente, obtém-se o P300.

A resposta do P300 depende da atenção e da discriminação das diferenças dos estímulos. Desde sua descoberta, o P300 tem sido o componente dos PEAs mais frequentemente relatado em estudos de disfunção cognitiva e demência (Musiek e Lee, 2001).

Os locais exatos dos geradores do P300 são desconhecidos. Sabe-se que a componente P3 é originada por diferentes estruturas. Sua origem não é exclusivamente cortical, sendo também subcortical. De forma geral, pode-se dizer que o P300 inclui respostas do córtex frontal, córtex centroparietal e hipocampo (McPherson, 1996). Há evidências, ainda, de uma contribuição

do subtálamo e do corpo geniculado medial, com alguma atividade no giro orbital, tálamo rostral e comissura anterior (Musiek e Lee, 2001; Schochat, 2003).

Em 1976, Schwent et al. realizaram um estudo cujo objetivo foi examinar, em tarefas de atenção seletiva, os efeitos da variação de velocidade de apresentação de tons nas medidas eletrofisiológicas. Os resultados mostraram que a variação da velocidade de apresentação dos estímulos só influenciou a amplitude da onda N1, sendo maior sua amplitude nas menores velocidades. Não houve influência da velocidade de apresentação do estímulo na amplitude e/ou na latência do P300. Os autores afirmaram que as ondas N1 e P300 estão relacionadas a processos de atenção seletiva distintos. Os processos de atenção seletiva, relacionados ao P300, apresentaram alta taxa de detecção dos estímulos-alvo em todas as velocidades de apresentação do referido estudo, enquanto os processos de atenção seletiva, relacionados ao N1, apresentaram melhor detecção em tarefas de discriminação apresentadas em baixa velocidade.

Satterfield e Braley (1977), em um estudo envolvendo o paradigma auditivo, compararam crianças hiperativas, com média de 7 anos de idade, com um grupo normal pareado em gênero e idade, encontrando potenciais cognitivos significativamente reduzidos em amplitude, em relação aos controles.

Holcomb et al. (1985), estudando crianças com Déficit de Atenção com e sem hiperatividade e crianças com dislexia encontraram, nos três grupos,

prolongamento significativo das latências e redução das amplitudes em relação aos controles normais.

Outros autores também têm relatado diversas alterações nos grupos com TDAH em relação às crianças normais (Loiselle et al., 1980; Satterfield et al., 1988; Low e Low, 2001; Schochat et al., 2002).

Finley et al. (1985), por meio da comparação da bateria de testes neuropsicológicos de Halstead-Reitan (HR), em indivíduos entre 5 a 17 anos de idade, encontraram concordância de 85 % entre anormalidades da bateria HR e prolongamento da latência do P300, sendo que, nos demais 15%, a latência do P300 foi normal, enquanto que a bateria mostrou-se anormal. Para os autores, o P300 mostrou-se uma ferramenta útil na detecção de distúrbios neurocognitivos.

Howard e Polich (1985) utilizaram a medida da latência do P300 para estudar o desenvolvimento da memória de curto prazo em crianças de 05 a 14 anos de idade e em adultos de 20 a 40 anos de idade. Os autores associaram a medida da latência do P300 ao desempenho dos indivíduos em um teste comportamental de memória rápida para dígitos. Os resultados mostraram uma correlação significativa entre a pontuação no teste comportamental de memória de dígitos e a medida da latência do P300 apenas no grupo de crianças, as quais apresentaram latências reduzidas, quando o desempenho na avaliação da memória havia sido satisfatória. Os autores afirmaram que a melhora da memória de curto prazo é causada pelo aumento da capacidade de processar estímulos auditivos, o qual ocorre ao longo do desenvolvimento. Desta forma, a medida da latência do P300 pode

ser um indicativo das mudanças maturacionais que ocorrem no desenvolvimento da capacidade de se processar estímulos auditivos.

O objetivo de um estudo realizado por Jirsa e Clontz (1990) foi verificar se crianças com transtorno do processamento auditivo central TPA(C), diagnosticadas por meio de testes comportamentais, apresentavam diferenças no PEA de longa latência, quando comparadas a crianças com desenvolvimento típico. Os autores justificaram a importância desse estudo na subjetividade dos testes comportamentais utilizados no diagnóstico do TPA (C). A gravação do PEA de longa latência foi realizada utilizando-se 300 estímulos auditivos apresentados em pares ordenados de forma aleatória, os quais se diferenciavam pela frequência (1000 Hz como estímulo frequente e 2000 Hz como estímulo raro). Os indivíduos deveriam contar mentalmente o número de estímulos-alvo. Os autores mediram a latência e a amplitude das ondas N1, P2 e P300, e, na comparação entre os grupos de indivíduos, verificaram que grande parte das crianças com TPA(C) apresentaram atraso na latência de todas as ondas. Foi observada também a redução significativa na amplitude do P300 em metade dos indivíduos do grupo estudo, quando comparado ao grupo controle. Os autores afirmaram que a amplitude do P300, reduzida no grupo estudo, está, muito provavelmente, relacionada à deficiência na atenção, e a maior latência do P300, no mesmo grupo de sujeitos, estaria relacionada a dificuldades no processamento da informação auditiva e na discriminação auditiva. Os autores concluíram que as medidas eletrofisiológicas podem ser úteis na avaliação de indivíduos com TPA(C).

Buchwald (1990) descreveu que a maturação do P300 depende da ontogênese encefálica que se processa com a aquisição e interação de informações sensoriais e cognitivas

McPherson (1996) sugeriu que pesquisas com o uso do P300 devem conter um número mínimo de 20 indivíduos. Contudo, o autor reforçou que o número de indivíduos estatisticamente aceitável deveria ser de 50. Considerando os dados sobre a onda do P300, o autor relatou que a amplitude pode ocorrer em aproximadamente 12 micro-volts (μV) e a latência pode ocorrer entre 220 e 380 milissegundos (ms). O autor afirmou que a maturação pode ocorrer por volta dos 14 anos de idade. Quanto à idade, a latência da onda do P300 entre 5 e 12 anos de idade ocorre em 241 a 396 ms; entre 17 e 30 anos de idade ocorre em 225 a 365 ms; entre 30 e 50 anos de idade ocorre em 290 a 380 ms; e de 50 e 70 anos de idade ocorre entre 350 e 427 ms.

Gilbert (1996) afirmou que as diversas formas de aprendizagem existentes – tais como associações de condicionamento e aprendizagens implícitas, resultantes de repetidas exposições a um estímulo auditivo – podem modificar o processamento sensorial cortical. As modificações ocorridas no SNAC podem ser observadas por meio dos PEA.

Em uma revisão da literatura, Polich (1998) definiu a amplitude do P300 como a atividade cerebral requerida na manutenção da memória de trabalho, e a latência como a medida da velocidade de classificação do estímulo, sendo o P300 uma ferramenta útil no diagnóstico e no prognóstico de diversas patologias que acometem o SNAC e que afetam as operações

cognitivas destinadas à atenção e à memória imediata. A amplitude do P300 pode ser influenciada pelos padrões dos estímulos apresentados, sendo maior quando os estímulos-alvo são menos prováveis. O autor apontou para diversas variáveis que podem influenciar os resultados de estudos com P300, e, dentre elas, o número de estímulos utilizados na gravação do PEA (o mais indicado são dois estímulos apresentados em paradigma *Oddball*), a probabilidade dos estímulos apresentados (o ideal é de 20% de estímulos-alvo), o tipo de resposta à tarefa proposta no teste, e o nível de dificuldade de tarefa.

Musiek e Lee (2001) afirmaram que o P300 pode ser utilizado na avaliação da função auditiva de crianças com transtornos de aprendizagem. De acordo com os autores, ao comparar essas crianças com crianças normais, observa-se que crianças com distúrbio de aprendizagem apresentam atraso na latência do P300, enquanto que a amplitude não apresenta diferença estatisticamente significativa. Os autores enfatizaram, ainda, que este potencial pode ser utilizado para avaliar crianças com distúrbios de linguagem receptiva e expressiva, e que esta população pode apresentar, além de anormalidades no P300, problemas de discriminação auditiva.

Em revisão de literatura, Jirsa (2002) defendeu o uso em conjunto do *MMN* e do P300, pois o *MMN* reflete a atividade de níveis pré-atencionais do processamento auditivo (central), e o P300 reflete a atividade de níveis cognitivos mais altos do processamento auditivo (central). Combinados, esses potenciais podem trazer importantes informações no diagnóstico

diferencial de TPA(C), assim como na escolha de programas de tratamento. Além disso, mostram-se ferramentas importantes no monitoramento da evolução de pacientes antes, durante e depois da intervenção. O autor afirmou que os PEA podem ser utilizados para avaliar todas as áreas do SNAC envolvidas nos TPA(C) sem haver influências de variáveis externas. Os PEA auxiliam na determinação da extensão do envolvimento dos diversos processos auditivos em casos puros de TPA(C) e em casos de comorbidades.

Métodos

4 – MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdades de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em 05 de dezembro de 2007 sob o Protocolo de Pesquisa nº 1049/07 (Anexo “A”) e a mudança do título da tese foi aprovada pela comissão supracitada em 24 de fevereiro de 2011(Anexo “B”).

O estudo foi realizado no Centro de Docência e Pesquisa em Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Processamento Auditivo, no período de abril de 2009 a março de 2011.

Todos os indivíduos receberam orientação, em conjunto com os pais ou responsáveis, sobre todos os procedimentos da pesquisa, suas dúvidas esclarecidas e, caso concordassem eram incluídas no estudo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo “C”).

4.1. Casuística

Foram avaliados 75 indivíduos, conforme proposto pelo projeto para esse estudo. A faixa etária dos indivíduos foi de 6 a 12 anos.

Todos os indivíduos avaliados apresentaram - em triagem da avaliação auditiva - limiares dentro do limite de normalidade (≤ 20 dB NA) para as frequências de 500 Hz a 4000 Hz e testes de fala e medidas timpanométricas normais (os detalhes dos valores considerados normais encontram-se no item 4.5 “Critérios de Normalidade”).

Estes indivíduos foram distribuídos em três grupos:

- ✓ Grupo DT: 25 indivíduos com desenvolvimento típico
- ✓ Grupo TPA(C): 25 indivíduos, diagnosticados com TPA(C) por testes comportamentais padronizados
- ✓ Grupo DEL: 25 indivíduos, diagnosticados com Distúrbio Específico de Linguagem (DEL) por

4.2. Critérios de seleção da amostra

Para a composição dos grupos a serem estudados, (Grupo DT, Grupo TPA(C) e Grupo DEL), foram estabelecidos alguns critérios de seleção, os quais foram divididos em gerais (comum aos três grupos) e específicos (diferenciado para cada grupo).

Os critérios gerais de seleção foram:

- ✓ Faixa etária de 6 a 12 anos;
- ✓ Triagem da avaliação audiológica (inspeção do meato acústico externo; audiometria tonal nas frequências de 500 a 4000 Hz,

logaudiometria e timpanometria) dentro dos limites de normalidade (padrão ANSI – 69) (Russo, 1999);

- ✓ Ausência de queixas, ou história, atuais de afecções do sistema auditivo;
- ✓ Ausência de alterações cognitivas, psiquiátricas ou neurológicas aparentes.

Os critérios específicos de seleção foram:

Grupo DT

- ✓ Indivíduos com desenvolvimento típico, com informações obtidas através de entrevista com os pais ou outro responsável pela criança;
- ✓ Ausência de queixas escolares, fonoaudiológicas ou quaisquer outras queixas que levassem à suspeita de TPA(C) ou outros transtornos de linguagem;
- ✓ Desempenho na avaliação comportamental do processamento auditivo (central) dentro da normalidade;
- ✓ Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico com estímulo clique dentro da normalidade.

Grupo TPA(C)

- ✓ Indivíduos diagnosticados com TPA(C), utilizando critérios estabelecidos pela *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA). Todas as crianças tiveram desempenho abaixo do normal esperado para a idade em ao menos dois testes da bateria de

Avaliação do Processamento Auditivo (Central) (ASHA, 2005; Chermak & Musiek, 1997), sendo um deles, necessariamente, o Teste SSW (Staggered Spondaic Word), proposto por Katz et al. (1963) e adaptado ao português por Borges (1986) ou Teste de escuta dicótica de dígitos proposto por Santos e Pereira, (1997);

- ✓ Ausência de queixas relacionadas à aquisição de fala e/ou linguagem e/ou leitura e escrita.

Grupo DEL

- ✓ Indivíduos diagnosticados com DEL, realizado por um profissional fonoaudiólogo especialista utilizando os critérios de referência internacional;
- ✓ Em terapia fonoaudiológica no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Desenvolvimento de Linguagem e suas Alterações;
- ✓ Apresentar, no mínimo, nível intelectual médio na avaliação intelectual através do teste de Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (Raven et al., 1988).

4.3. Material

Os materiais utilizados nesta pesquisa encontram-se enumerados a seguir:

1. Cabina acústica da marca Siemens aferida de acordo com a norma ANSI S3 1-1991;
2. Otoscópio da marca Heine;
3. Analisador de orelha média marca Interacoustic, modelo AT235-H, microprocessado e calibrado segundo padrões ANSI S3,39 – 1987 e IEC29 C para a timpanometria e pesquisas de reflexos estapedianos;
4. Audiômetro da marca Grason-Stadler modelo GSI-61, cuja faixa de frequência é de 125 a 12000 Hz, e que, por via aérea, o tom puro varie de 10 a 110 dB NA, para as frequências de 125 a 12000 Hz; de -10 a 115 dB NA, para as frequências de 250 e 8000; e de -10 a 120dB NA, para as frequências de 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 e 6000 Hz. A calibração esteve de acordo com os padrões ANSI S3.6-1989; ANSI S3.43-1992; IEC 645-1(1992); IEC 645-2; ISSO 389. O fone utilizado foi do modelo TDH-50;
5. Lista de vocábulos polissílabos para realização de Limiar de Recepção de Fala (LRF), e lista de monossílabos para a realização do Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF), ambas propostas por Santos e Russo (1991);

6. Compact Disk player da marca da marca Coby, com saída direta para o audiômetro;
7. Compact Disk com as gravações dos testes para avaliar o Processamento Auditivo (Central) (Pereira e Schochat, 1997 e Auditec, 1997);
8. Analisador de Emissões Cocleares ILO 292 USB II (que incorpora o software ILO v6) – Otodynamics, London, para a realização das EOAT;
9. Eletroneuromiógrafo, modelo Navigator Pro da marca Bio-logic System Corporation (Bio-logic Systems Corp., Natus Medical Inc., Mundelin, Ill., USA)., equipado com o BioMARK (Biological Marker of the Auditory Processing), para a realização dos potenciais evocados auditivos com estímulo clique e de fala.

4.4. Procedimentos

Depois da seleção dos indivíduos, os procedimentos foram realizados em duas sessões, compreendendo aproximadamente de 90 a 120 minutos cada sessão.

Na primeira sessão, os responsáveis pelos indivíduos participantes da pesquisa receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para que pudessem estar cientes sobre o conteúdo da pesquisa, bem como sobre exames que seriam realizados, os quais estão descritos abaixo:

1. Anamnese com os responsáveis, por meio da qual foram investigados alguns critérios para a seleção do grupo;
2. Inspeção do meato acústico externo, para verificar possíveis impedimentos à realização do exame por presença de cerume;
3. Triagem da avaliação audiológica periférica, por meio do qual foram realizadas as medidas de imitância acústica, audiometria tonal - realizada por via aérea, em ambas as orelhas (Santos e Russo, 1986) nas frequências de 500, 1000, 2000, 3000, 4000 Hz e audiometria vocal para selecionar os indivíduos com acuidade auditiva normal, ou seja, limiares de audibilidade até 20dBNA (ANSI 69) na audiometria tonal e resultados normais considerando os valores estabelecidos por Santos e Russo (1986) e Jerger (1970) na audiometria vocal;

Em seguida, selecionados os grupos, foram realizados os testes comportamentais que avaliam o processamento auditivo central, descritos a seguir:

1. Testes comportamentais: foram realizados três testes comportamentais: a) um teste monótico – teste de figura com ruído branco – utilizado para a avaliação da habilidade de fechamento auditivo constituído por uma lista de 10 vocábulos monossílabos por orelha, totalizando 20 estímulos verbais, apresentados em um nível de intensidade de 40 dB NS acima do LRF obtido no teste de fala. A relação sinal/ruído utilizada foi de +20 dB NA, ou seja, o sinal representado pelos vocábulos monossílabos estava 20 dB

NA acima do ruído, e o indivíduo foi instruído a não prestar atenção no ruído e a apontar as figuras correspondentes aos vocábulos ouvidos. Esse procedimento foi realizado em ambas as orelhas; b) um teste dicótico – teste de escuta dicótica de dígitos – utilizado para a avaliação da habilidade auditiva de figura-fundo e integração binaural para sons linguísticos. Dois números eram apresentados simultaneamente em pares em cada orelha, sendo os indivíduos instruídos a repetir ambos os pares logo após a apresentação dos mesmos. No total, 20 pares de números por orelha, totalizando 40 estímulos verbais, foram apresentados em um nível de intensidade de 50 dB NS acima do LRF obtido no teste de fala. O número de dígitos repetidos corretamente foi convertido em uma porcentagem de acertos; c) um teste do processamento auditivo temporal - Teste padrão de frequência (TPF) – utilizado para a avaliação da habilidade de ordenação temporal e transferência inter-hemisférica. Nesse teste, o indivíduo era orientado a ouvir três estímulos com atenção e a responder oralmente a ordem na qual os sons apareceram. Se o estímulo era agudo, o indivíduo era orientado a responder fino, e se o estímulo era grave, o indivíduo era orientado a responder grosso. Ao final, foram 20 sequências de três estímulos e o número de sequências certas foi convertido em porcentagem de acerto.

Após a realização dos testes comportamentais foi realizado, na segunda sessão, o teste eletroacústico e os testes eletrofisiológicos.

A avaliação eletroacústica foi realizada em ambiente silencioso, em cabina acústica.

2. Supressão das EOAT: Pesquisa da supressão das emissões otoacústicas por estímulo transiente, no modo “Diagnóstico Geral”, compreendendo uma janela de 20ms, com estímulo eliciador do tipo clique linear, que se apresenta em 4 pulsos regulares de mesma amplitude e polaridade, sendo mais sensível para a pesquisa da supressão contralateral das EOAT, apresentado ipsilateralmente na intensidade em torno de 60dB NPS (± 5 dB) - para evitar a contaminação da resposta por artefatos, segundo Hood et al. (1996) e Probst e Harris (1997) - e como estímulo supressor um ruído de banda larga do tipo ruído branco (*white noise*), apresentado contralateralmente à orelha testada, na intensidade de 60dB NPS (± 5 dB), intensidade segura para não ativar mecanismos reflexos de orelha média (Berlin et al., 1994; Ryan, 1991). O equipamento dispõe de um método semiautomático, no qual são apresentados alternadamente, blocos de cliques lineares, sem e com o estímulo supressor, num intervalo de 3 segundos. A estabilidade do estímulo foi verificada antes do início da coleta (*checkfit*), devendo estar acima de 75%. O critério utilizado para interrupção do exame foi a coleta de 260 varreduras de estímulo/resposta na ausência de ruído contralateral, e de 260 varreduras de estímulo/resposta na presença de ruído contralateral, num total de 520 estímulos por orelha.

Após a coleta, a supressão¹ foi verificada analisando-se a diferença dos níveis da resposta geral das EOAT (*Total EOA response*) nas condições sem ruído e com ruído contralateral em cada orelha.

$$\text{Supressão} = \text{EOAT sem ruído} - \text{EOAT com ruído}$$

Nas avaliações eletrofisiológicas, os indivíduos permaneceram sentados em uma poltrona. Após a higiene da pele com pasta abrasiva - com o objetivo de reduzir a impedância elétrica entre a pele e o eletrodo para menos de cinco Kohms - foram utilizados pasta eletrolítica e esparadrapo do tipo microporo para fixação dos eletrodos em posições pré-determinadas para cada avaliação.

Antes do início da bateria de avaliações eletrofisiológicas, os indivíduos escolheram um filme (desenho animado) para assistirem durante toda a avaliação, com intensidade de apresentação de aproximadamente 40 dB (A) (Kraus et al., 1993; Dhar et al., 2009). Alguns estudos têm encontrado que indivíduos são mais colaborativos quando estão assistindo a algum vídeo durante as sessões de avaliação (Hornickel et al., 2009a; Krizman et al., 2010).

Os estímulos utilizados foram apresentados na orelha direita, através de fones de inserção. A razão para isso deve-se as evidências sobre a

¹ Supressão é entendida como a redução da amplitude de resposta da EOAT quando se aplica um ruído na orelha ipsi ou contralateral ao estímulo eliciador.

vantagem da orelha direita para processamento de sons de fala (Hornickel et al., 2009a).

3. PEATE com estímulo clique: Pesquisa da integridade da via auditiva no tronco encefálico utilizando o estímulo clique, com posições dos eletrodos em Fpz (referência), M1 (mastóide esquerda - terra) e M2 (mastóide direita - ativo), de acordo com o sistema 10-20 *Internacional Electrode System* (IES) (Jasper, 1958), (Figura 2). O estímulo foi apresentado na velocidade de 19,10 estímulos por segundo, sendo promediados 2000 estímulos na intensidade de 80 dB nNA, com uma janela de gravação de 10,66 ms, filtros passa-alto de 100Hz e passa-baixo de 1500 Hz. Foram obtidos dois traçados, a fim de garantir a reprodutibilidade da onda. Nos traçados obtidos, foram identificadas e analisadas as latências absolutas das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V.

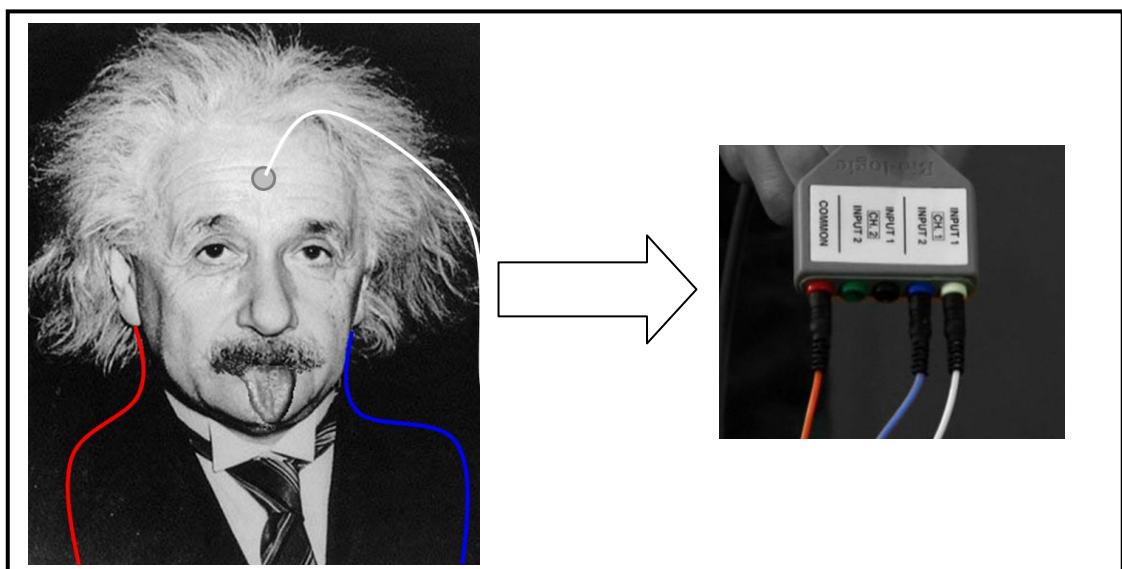


Figura 2. Posição dos eletrodos com o modo “Electrode Switch” habilitado, no equipamento Navigator-Pro, Bio-logic System Corporation.

4. PEATE com estímulo de fala: pesquisa da representação neural de sílabas de fala no tronco encefálico por meio do Bio-logic Navigator Pro system, com o módulo BioMAP (Biological Marker of the Auditory Processing), consistindo de um teste neurofisiológico usado para identificar de forma rápida e objetiva distúrbios do processamento do som, utilizando uma sílaba de fala complexa e sintetizada que reflete as características acústicas e fonéticas dos sons. Os cinco primeiros formantes da sílaba /da/ foram escolhidos como estímulo, pois consoantes plosivas fornecem maior informação fonética (Russo et al., 2004).

Esse estímulo de fala sintetizado (Klatt, 1980), fornecido pelo próprio equipamento, possui os cinco primeiros formantes da sílaba /da/, os quais compreendem uma “explosão” inicial (típica dos fonemas plosivos) e uma transição de formante entre a consoante e a vogal.

As posições dos eletrodos foram as mesmas utilizadas no PEATE com estímulo clique.

A duração do estímulo foi de 40 milissegundos. O estímulo foi apresentado monoauralmente (orelha direita), em polaridade alternada, a 80 dB nNA na velocidade de 10,90 estímulos por segundo. A janela de gravação foi de 74,67 ms (com -15,8 ms pré-estímulo), filtros passa-alto de 100 Hz e passa-baixo de 2000 Hz (12dB/oitava). Foram realizadas três varreduras de 1000 estímulos. As três ondas obtidas em resposta a essas varreduras foram somadas e suas médias calculadas (Figura 3).

$$\frac{\text{Onda 1} + \text{Onda 2} + \text{Onda 3}}{3} = \text{Onda Final}$$

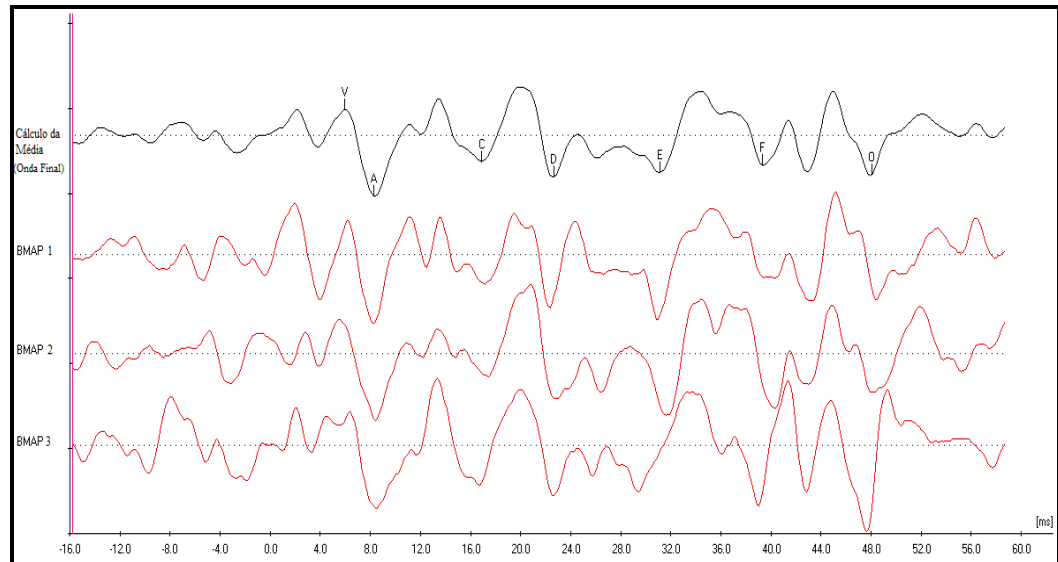


Figura 3. Traçado resultante da média obtida das respostas coletadas para o PEATE com estímulo de fala.

No traçado resultante (Onda Final), foram identificadas e analisadas as ondas da resposta *onset*, que ocorrem em um período de até 10 ms (V, A), os componentes do complexo VA (amplitude, latência, área e slope); as ondas da resposta FFR, que ocorrem em um período de 16 a 40 ms (C, D, E, F); e a resposta *offset* (Onda O), que marca o fim do estímulo.

A análise espectral (transformação de Fourier), ou seja, a análise para obtenção dos valores de F_0 , F_1 e HF (Figura 4), foi realizada através de um toolbox (Brainstem Toolbox) codificado para o MATLAB 7 (The MathWorks, Inc., Natick, MA).

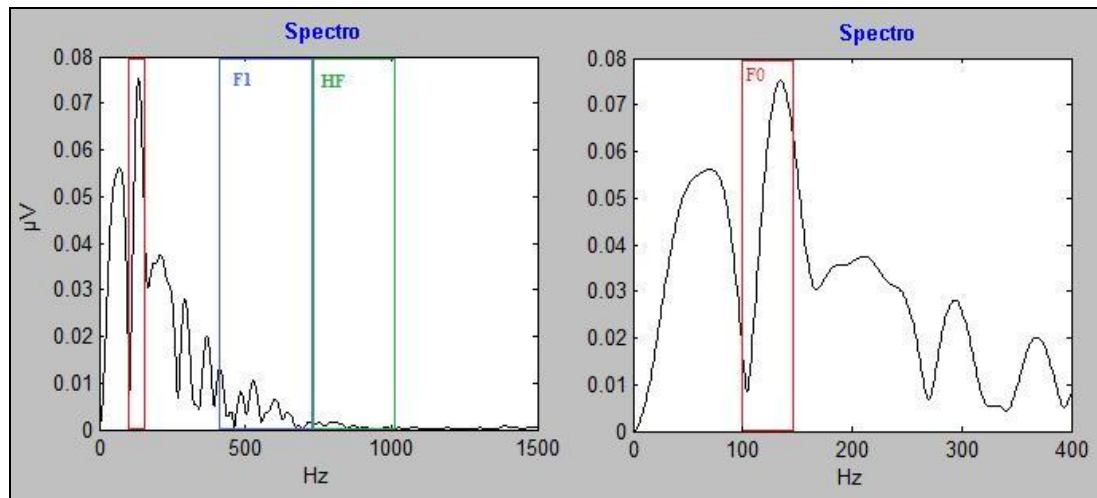


Figura 4 - Resposta do Tronco Encefálico para a sílaba de fala /da/ no domínio da frequência, mostrando os elementos F0 (103-121 Hz), F₁ (455-720 Hz) e HF (721-1154 Hz).

A análise dos traçados seguiu publicações anteriores usando estímulos e parâmetros de gravação similares (Russo et al., 2004; Johnson et al., 2005; Song et al., 2006; Dhar et al., 2009). Cinco domínios foram analisados para esse potencial: *Onset*, Espectro-Temporal, Fronteiras do Envelope, Pitch e Harmônicos.

O Domínio *onset* foi composto pelas medidas de latência das ondas V, A e do complexo VA (incluindo latência, área e slope).

O Domínio Espectro-Temporal foi composto pelas latências dos picos D, E e F, os quais aparecem em resposta à periodicidade fundamental do estímulo, mas também são afetadas por informações de harmônicos superiores do sinal de fala.

O Domínio “Fronteiras do Envelope” (*Envelope Boundaires*) foi composto pelas latências das ondas C e O. A onda C marca o início da vocalização da porção sustentada, enquanto a onda O marca o

final dessa vocalização. O período compreendido por essas duas ondas corresponde a uma “fronteira” para o envelope (termo usado para descrever a resposta sob escala temporal) do estímulo.

O Domínio Pitch foi composto pelas medidas de amplitude de F_0 (103-120 Hz) e intervalo interpico entre os picos das ondas D-E e E-F. Esses interpicos parecem estar relacionados à decodificação de F_0 (Dhar et al., 2009).

O domínio Harmônicos foi composto pelas medidas de amplitude de F_1 (455-720 Hz) e HF (721-1154 Hz), sendo que F_1 inclui os harmônicos do estímulo, que compõe a maioria das frequências que faz parte do primeiro formante, e HF, que é composto de harmônicos do primeiro e segundo formantes (F_1 e F_2 , respectivamente).

8. MMN com estímulo de fala: O potencial evocado auditivo relacionado a eventos foi usado para investigar mecanismos que permeiam a discriminação sensorial auditiva. O MMN foi obtido por meio da apresentação de estímulos acústicos de fala - consoantes plosivas /da/ e /ga/. Os estímulos de fala foram sintetizados (Klatt 1980) com 48 KHz, 16-bit, e comprimento de 100 ms. Os estímulos foram compostos por cinco formantes, sendo diferenciados nas frequências *onset*, na transição do segundo para o terceiro formante (Figura 5).

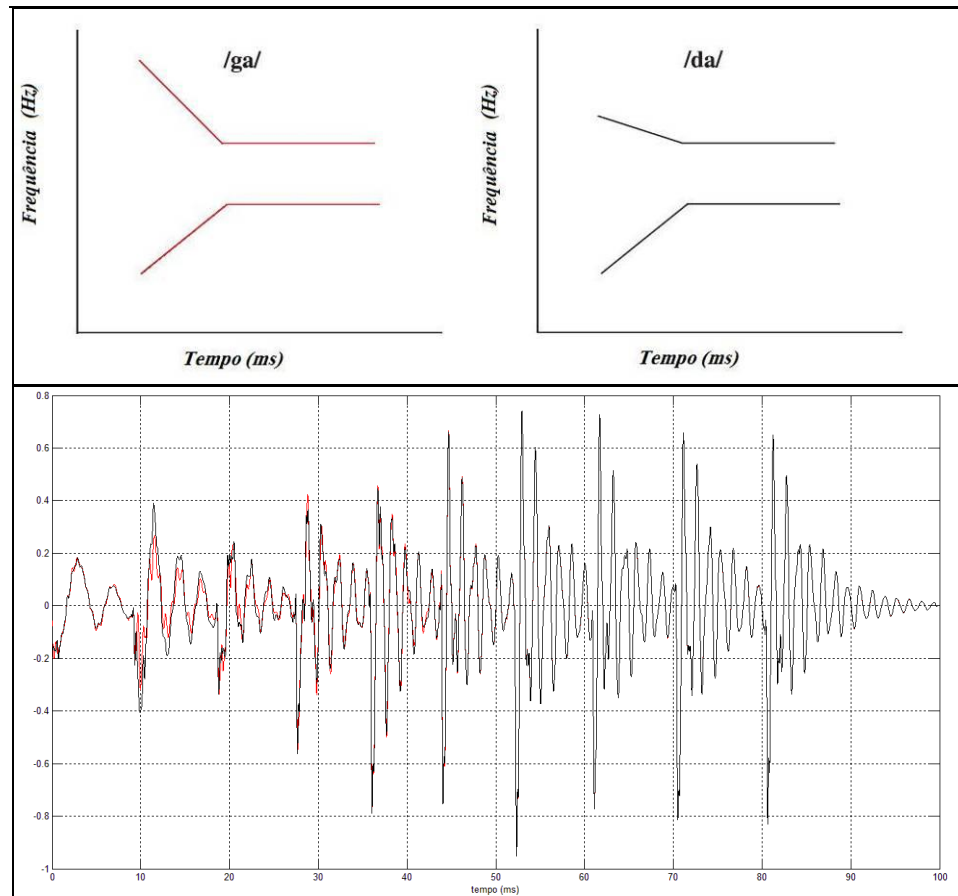


Figura 5. Esquema dos traçados dos estímulos /da/ (preto) e /ga/ (vermelho), Sobreposição dos traçados mostrando a diferenciação nos formantes onset.

Os estímulos foram apresentados na intensidade de 75 dB nNA com tempo de análise de 500 ms, sensibilidade de 100 μ V, filtro de 1 a 30 Hz (com filtro off-line de 1 a 15 Hz). Foram utilizados aproximadamente 1600 estímulos, sendo 1400 (86%) freqüentes (/ga/) e 200 (14%) raros (/da/), apresentados em 8 blocos de aproximadamente 200 estímulos (175 freqüentes e 25 raros), com um intervalo de 4 segundos entre os blocos. Os estímulos foram apresentados de forma aleatória (paradigma *oddball*) para desencadear o MMN, em velocidade de 1,5 estímulo por segundos.

Como o MMN, por definição, é eliciado somente por um estímulo desviante ou raro, o traçado foi obtido da seguinte forma: subtraindo-se a média dos traçados correspondentes ao estímulo /da/ apresentado em paradigma *oddball* (/da/-raro) da média dos traçados obtidos em resposta ao estímulo /ga/ (frequente) (Kraus et al., 1993). O MMN foi identificado como a onda com polaridade negativa e com latência aproximada entre 150-250 ms pós-estímulo (Näätänen et al, 2007) (Figura 6) e foi captado através dos eletrodos nas posições Fz, M2 (mastóide direita) e o Fpz como terra (Jasper, 1958).

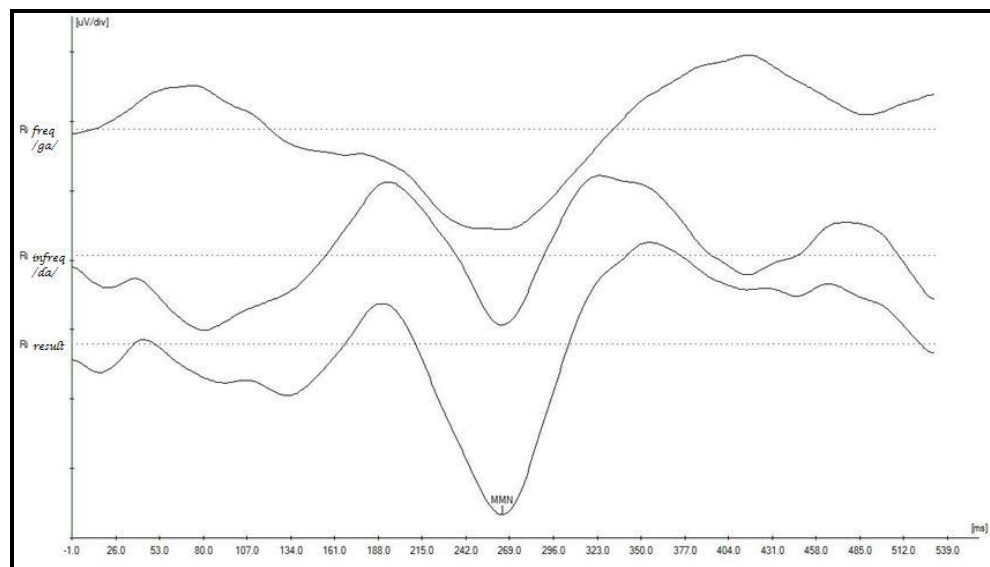


Figura 6 – Traçados resultantes da subtração das ondas “frequente” e “infrequente” para obtenção do MMN.

Na próxima e última avaliação, o vídeo era finalizado e o indivíduo era orientado a prestar atenção aos estímulos apresentados.

9. P300 com estímulo *Tone Burst*. O P300 foi obtido por meio de estímulos acústicos monoaural nas frequências de 1000 e 2000 Hz, em intensidade de 75 dB nNA; tempo de análise de 500 ms; filtro de 1 a 30 Hz; sensibilidade de 95 μ V. Foram utilizados 300 estímulos, dentre os quais 75% eram frequentes (estímulos em 1000 Hz) e 25% eram raros (estímulos em 2000 Hz). Os estímulos raros foram apresentados de forma aleatória (paradigma oddball) na velocidade de 1,1 estímulo por segundo. Os eletrodos foram *posicionados* no vertex (Cz), na mastóide direita (M2) e na posição “terra” (Fpz).

Os indivíduos foram instruídos a dizer “diferente” em todas as vezes que o estímulo raro aparecia. Para certificar que os indivíduos eram capazes de discriminar os tons raros em meios aos tons frequentes, foi realizado um treino em que os indivíduos, com o auxílio da pesquisadora, praticavam a discriminação em uma breve demonstração do exame.

O P300 foi obtido por meio da subtração do traçado correspondente aos estímulos raros em relação ao traçado correspondente aos estímulos frequentes, e foi identificado como a onda com polaridade positiva com latência aproximada de 300 ms pós-estímulo (Figura 7). Foram medidos os valores de amplitude e de latência do P300.

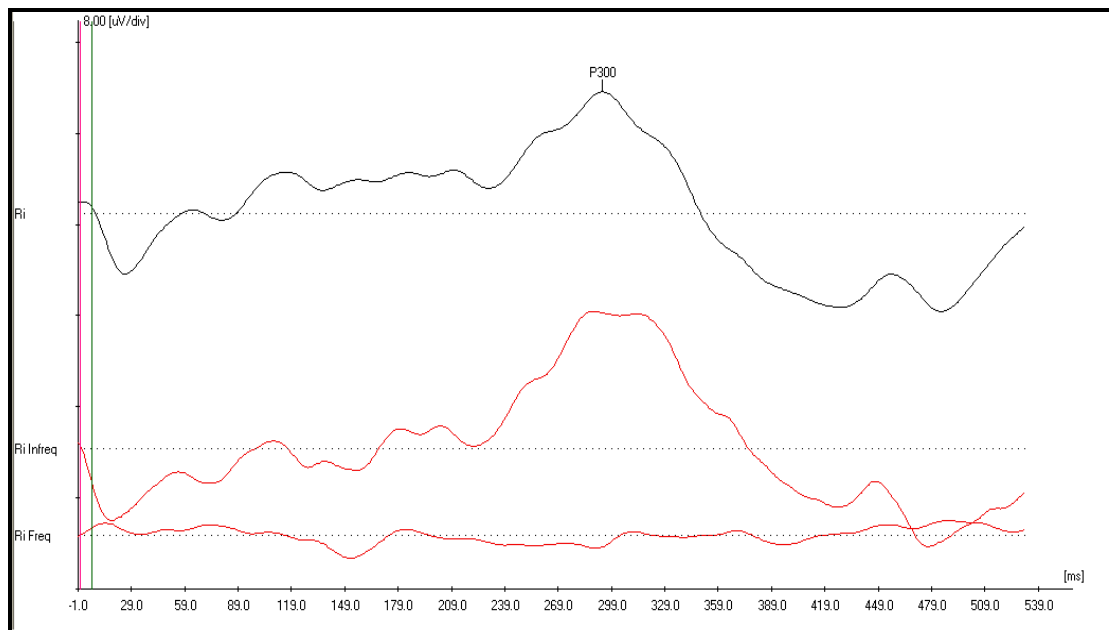


Figura 7. Traçados resultantes da subtração das ondas “frequente” e “infrequente” para obtenção do P300

4.5. Critérios de normalidade adotados

4.5.1. Avaliação Audiológica

Os critérios utilizados para a consideração da normalidade audiológica foram:

a) apresentar limiar de audibilidade para tom puro até 20dBNA, em todas as frequências testadas (500Hz, 1kHz, 2kHz, 3kHz e 4kHz) na audiometria tonal limiar (ANSI 69).

b) apresentar limiar de reconhecimento de fala (LRF) com respostas iguais ou até 10 dB acima da média dos limiares audiométricos de 500Hz, 1kHz e 2kHz (Santos e Russo, 1986) e IPRF com porcentagens de acerto entre 90% e 100% na intensidade de 30 dB acima do LRF (Jerger et al., 1968).

c) presença de curvas timpanométricas tipo A na medida de imitância acústica (Jerger, 1970)

4.5.2. Avaliação do Processamento Auditivo

a) Fala com ruído e Identificação de Figura com Ruído

A normalidade do teste fala com ruído, segundo critérios utilizados no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica de Processamento Auditivo, foi considerada quando o indivíduo obteve porcentagem de acerto maior ou igual a 68% na primeira orelha testada e acerto maior ou igual a 70% na segunda orelha testada. Para o teste Identificação de Figura com Ruído, a porcentagem de acertos admitida para normalidade foi igual ou maior a 90%, tanto para a orelha direita, quanto para a orelha esquerda.

b) Teste de Dissílabos Alternados (SSW)

Os critérios referência para a análise do teste SSW foram baseados nos trabalhos científicos de Câmara (1998) e estão demonstrados no Quadro 1.

Quadro 1 – Limites de normalidade para o teste SSW nas condições Direita competitiva e esquerda competitiva.

	6 anos	7 anos	8 anos	A partir dos 9 anos
OD	70%	75%	80%	90%
OE	55%	65%	75%	90%

c) Teste Dicótico de Dígitos

Os critérios para análise da normalidade do teste dicótico de dígitos estão demonstrados no Quadro 2 (Santos e Pereira, 1997).

Quadro 2 – Limites de normalidade para o teste dicótico de dígitos

	6 anos	7 anos	8 anos	A partir dos 9 anos
OD	81%	85%	85%	95%
OE	74%	82%	82%	95%

d) Teste padrão de frequência (TPF)

O teste padrão de frequência (Auditec, 1997) seguiu o critério de normalidade padronizado por Balen (2001), e foi adaptado pelo Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Processamento Auditivo (Quadro 3).

Quadro 3 – Limites de normalidade para o teste padrão de frequência

	6 anos	7 anos	8/9 anos	10 anos	11 anos
TPF	51,7%	76,3%	61,6%	75,9%	83,4%

4.5.3. Avaliação das Emissões Otoacústicas Transiente

Foi utilizada como critério de normalidade a presença dos seguintes parâmetros propostos por Carvallo (2000): reprodutibilidade maior que 50%, estabilidade de sonda maior que 75%, e relação sinal/ruído maior que 3dB NPS em Resposta Total e em banda de frequência.

4.5.4. Avaliação do PEATE de tronco encefálico

a) Clique:

Os critérios de normalidade utilizados para o PEATE com estímulo clique, para as medidas de latência das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V, foram estabelecidos através dos valores de normalidade propostos pelo Manual do equipamento Navigator Pro – Biologic para indivíduos acima dos 3 anos de idade, e que se encontra no Quadro 4. (Bio-logic Systems Corp Auditory Evoked Potential System - User's and service manual)

Quadro 4 – Padrão de normalidade dos valores de latência e interpicos do PEATE com estímulo clique, para indivíduos acima de 24 meses, proposto pelo “Bio-logic Systems Corp Auditory Evoked Potential System – User’s and service manual”

	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
Média (ms)	1,54	3,67	5,52	2,13	1,85	3,98
Desvio Padrão (ms)	0,11	0,12	0,22	0,14	0,17	0,19

b) Fala:

Foram propostos alguns critérios de normalidade para o PEATE com estímulo de fala na literatura. Contudo, nenhuma delas abrange os mesmos critérios estabelecidos para a utilização deste potencial apresentado nesse estudo. Por esse motivo, foi proposto, como um dos objetivos desse estudo verificar a sensibilidade e especificidade do PEATE com estímulo de fala, mediante os critérios de nosso protocolo de pesquisa.

4.5.5. Avaliação dos Potenciais Corticais

a) P300

Considerou-se, para análise do P300, a maior onda de polaridade positiva visualizada na subtração do traçado do estímulo raro em relação ao traçado do estímulo frequente, dentro dos valores de latência entre 240 ms e 396 ms, propostos por McPherson (1996) para a faixa etária de 5 a 12 anos.

b) MMN

Para a análise do MMN, considerou-se a maior onda de polaridade negativa, entre os valores de latência de 150ms e 250ms (Näätänen et al., 2007), visualizada na subtração do traçado do estímulo raro (/da/) ao traçado do estímulo frequente (/ga/). Kraus et al. (1993), utilizando os mesmos

estímulos do presente estudo (/da/ vs. /ga/), encontraram, em crianças em desenvolvimento típico e com idade entre 7 a 11 anos, valores de latência para o MMN de 220 ms, com desvio padrão de ± 41 ms.

4.6. Método Estatístico

Conforme os objetivos já especificados, o método estatístico utilizado visou à comparação dos grupos frente às seguintes variáveis: Idade, Desempenho na Avaliação do Processamento Auditivo (Central), Supressão das Emissões Otoacústicas Transientes, PEATE com estímulo de clique e de fala, MMN com estímulo de fala e P300 com estímulo *Tone Burst*. Além da análise intergrupo, também foi realizada análise intragrupo.

Para isto, foram realizadas análises descritivas da idade e dos resultados dos testes, por meio da construção de tabelas com valores observados das estatísticas descritivas: média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo (Bussab e Morettin, 2002), e Dispersão (Field, 2009), por grupo e por orelha.

Para comparar as médias dos testes nos três grupos estudados, e nas duas orelhas avaliadas, foram aplicadas as técnicas de análise de variância (ANOVA) e análise de variância com medidas repetitivas (ANOVA repeated measure), respectivamente (Neter et al., 2005). Este teste trata-se de uma técnica paramétrica bastante usual, a qual realiza uma comparação de médias utilizando a variância. O resultado de cada comparação possui uma estatística chamada de p-valor. Caso esse valor seja menor ou igual ao nível

de significância adotado (0,05), concluímos que há diferença estatisticamente significativa entre as variáveis. Quando necessário, foi adotado o método de comparações múltiplas de Tukey no prosseguimento da análise.

Quando os resíduos apresentaram desvios grosseiros da distribuição normal, não sendo possível encontrar uma transformação tal em que essa condição fosse satisfeita, foi empregada a técnica de análise de variância não-paramétrica Kruskal-Wallis (Neter et al., 2005).

Para complementar a análise descritiva, utilizamos o Intervalo de confiança, utilizado para verificar o quanto a média pode variar numa determinada probabilidade de confiança. O intervalo de confiança estabelecido para a análise dos dados foi de 95% de probabilidade de confiança e um nível de significância (p) de 0,05 (5%).

A determinação dos valores de corte foi feita a partir da construção de curvas ROC (Park et al., 2004). Na construção dessas curvas, foram considerados dois grandes grupos: os normais (DT) e os não normais (TPA(C) e DEL).

Resultados

5 – RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os resultados e análises nas avaliações comportamentais, eletroacústicas e eletrofisiológicas de 75 crianças, com idades entre 06 e 12 anos, sendo 25 crianças pertencentes ao grupo DT, 25 ao grupo TPA(C) e 25 ao grupo DEL.

Os valores considerados estatisticamente significantes foram marcados com um asterisco (*) quando igual ou menor a 0,05, com dois asteriscos (**) quando igual ou menor a 0,01, e com três asteriscos (***) quando igual ou menor a 0,001. O sinal # foi utilizado para mostrar as tendências à significância. Além do nível de significância, foram informados os valores dos graus de liberdade (*gl*) e a razão F, que é utilizada para testar a diferença global entre grupos de médias em experimentos (quando aplicada a técnica de análise de variância - ANOVA).

Para facilitar a apresentação, este capítulo será dividido em seis partes, a saber:

- ✓ 5.1. Caracterização das amostras;
- ✓ 5.2. Avaliação Comportamental do Processamento Auditivo (Central);
- ✓ 5.3. Avaliação Eletroacústica – Supressão das EOAT;
- ✓ 5.4. Avaliação Eletrofisiológica em Tronco Encefálico – PEATE com clique e fala;

- ✓ 5.5. PEATE com estímulo de fala – valores de corte, sensibilidade e especificidade;
- ✓ 5.6. Avaliação Eletrofisiológica Cortical – MMN (fala) e P300 (*tone burst*).

5.1. Caracterização das amostras

Com relação à idade dos indivíduos, na Tabela 1, temos os valores observados nas estatísticas descritivas para a idade nos três grupos estudados.

Tabela 1 - Estatísticas descritivas para a Idade (anos) nos três grupos

Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
DT	25	8,80	2,08	6,00	8,00	12,0
TPA(C)	25	8,72	1,67	6,00	9,00	12,0
DEL	25	7,84	1,77	6,00	8,00	12,0

No que se refere à idade, observa-se distribuição semelhante entre os três grupos. Pela ANOVA, não foi detectado diferença estatisticamente significativa entre as médias das idades [$F(2,72) = 2,073$, $p=0,133$].

Nas comparações quanto ao gênero dos indivíduos participantes do estudo, (Tabela 2) pôde-se observar predominância dos indivíduos do gênero masculino, em todos os três grupos.

Tabela 2 - Distribuição dos gêneros nos três grupos de indivíduos

Gênero	Grupo DT		Grupo TPA(C)		Grupo DEL		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Feminino	12	48	7	28	7	28	26	34,66
Masculino	13	52	18	72	18	72	49	65,34
Total	25		25		25		75	

5.2. Avaliação Comportamental do Processamento Auditivo (Central)

5.2.1. Teste Figura com Ruído

Na Tabela 3, observam-se estatísticas descritivas dos dados obtidos pelos três grupos no teste de Figura com Ruído. Nota-se que os grupos TPA(C) e DEL apresentam maior variabilidade dos resultados do que o grupo DT. As porcentagens mínimas de acertos foram bastante diferentes nos TPA(C) e DEL, quando comparados ao grupo DT, principalmente para a orelha esquerda.

Observamos, ainda, que a média da porcentagem de acertos da orelha esquerda foi menor do que na orelha direita nos grupos TPA(C) e DEL. Contudo, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes para o efeito de lateralidade apenas para o grupo DEL.

Tabela 3 - Estatística descritiva para a porcentagem de acertos no teste figura com ruído nos três grupos, por orelha.

		Figura com Ruído					ANOVA	
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	F	p-valor
DT	OD	98,40	3,74	90	100,00	100	1,00	0,36
	OE	98,80	3,31	90	100,00	100		
TPA(C)	OD	92,00	9,12	70	90,00	100	1,50	0,23
	OE	90,00	10,00	60	90,00	100		
DEL	OD	87,20	11,00	70	90,00	100	6,33	0,01**
	OE	81,40	15,78	50	90,00	100		

Realizamos também a comparação entre a média do total de acertos (orelha direita e orelha esquerda), na qual foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos [$F(2,147) = 26,21$, $p < 0,001$]. Através do post-hoc de Tukey, verificamos que esta significância encontra-se somente nas comparações entre DT e os outros dois grupos. Em outras palavras, foi possível observar que a média de acertos total no grupo DT foi maior do que nos grupos TPA(C) ($p = 0,001^{***}$) e DEL ($p < 0,001^{***}$), sendo essa diferença válida para comparação entre os grupos, considerando cada orelha avaliada (Tabela 4). A média de acertos no TPA(C) foi maior do que a obtida pelos indivíduos do grupo DEL ($p = 0,003^{**}$). Contudo, quando comparado os grupos TPA(C) e DEL considerando cada uma das orelhas testadas, essa diferença foi estatisticamente significativa somente para a orelha esquerda, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - P-valor (ANOVA) para a comparação entre os três grupos, por orelha

Figura com Ruído	F	g^L_M, g^L_R	p valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Orelha Direita	10,84	2,72	0,02*	<0,001***	0,12
Orelha Esquerda	15,76	2,72	0,01**	<0,001***	0,01**

Em análise qualitativa, os resultados dos testes foram classificados nas categorias: normal e alterado. Todos os indivíduos do grupo DT apresentaram resultados normais, tanto da orelha direita, quanto da orelha esquerda. No grupo TPA(C), 16% tiveram resultados classificados como alterados na orelha direita, e, no grupo DEL, essa porcentagem foi de 36%. Na orelha esquerda, a porcentagem de alterados no grupo TPA(C) foi de 20%, enquanto que, no grupo DEL, foram observados 48% dos resultados alterados.

5.2.2. Teste Dicótico de Dígitos

No teste Dicótico de Dígitos (Tabela 5), o grupo DT apresenta porcentagem média e mediana de acertos semelhante em ambas orelhas. Nota-se que os grupos TPA(C) e DEL apresentam maior variabilidade dos resultados. As porcentagens mínimas de acertos foram bastante diferentes nos três grupos, principalmente na orelha esquerda. Nos três grupos avaliados, pelos menos um indivíduo obteve a porcentagem máxima de acertos. Apesar disso, são observadas porcentagens mínimas abaixo de 50% no grupo TPA(C) e 30% no grupo DEL.

Tabela 5 - Estatística descritiva para a porcentagem de acertos no teste dicótico de dígitos nos três grupos, por orelha.

		Dicótico de Dígitos					ANOVA	
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	F	p-valor
DT	OD	95,90	6,49	77,50	100,00	100,00	0,92	0,34
	OE	95,20	6,76	70,00	95,00	100,00		
TPA(C)	OD	81,60	16,95	30,00	87,50	100,00	2,82	0,10
	OE	77,21	15,86	42,50	80,00	97,50		
DEL	OD	77,60	16,64	25,00	80,00	97,50	15,79	0,001**
	OE	66,31	20,90	10,00	70,00	92,50		

Comparando-se os resultados quanto à média da porcentagem de acertos obtida em cada grupo, pode-se constatar diferença estatisticamente significativa entre as orelhas apenas no grupo DEL, sendo observados piores valores na orelha esquerda (Tabela 5).

Observamos, ainda, que houve diferença estatisticamente significativa na média total de acertos (orelha direita e orelha esquerda), entre os grupos [$F(2,147) = 31,43$, $p < 0,001$], sendo que o grupo DT apresentou maiores porcentagens de acerto do que os grupos TPA(C) ($p < 0,001^{***}$) e DEL ($p < 0,001^{***}$). Essa diferença também foi encontrada na comparação entre os grupos considerando cada orelha avaliada (Tabela 6). Foi encontrada na mesma análise de médias totais (orelha direita e esquerda), diferença estatisticamente significativa entre os grupos TPA(C) e DEL: a média de acertos no TPA(C) foi maior do que a obtida pelos indivíduos do grupo DEL ($p = 0,04^*$). Contudo, quando comparados os grupos TPA(C) e DEL, considerando cada uma das orelhas testadas, pode-se constatar esse efeito apenas para a orelha esquerda, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - P-valor (ANOVA) para a comparação entre os três grupos no teste dicótico de dígitos, por orelha.

Dicótico de Dígitos	F	g^L_M, g^L_R	p-valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Orelha Direita	11,44	2,72	0,002**	<0,001***	0,58
Orelha Esquerda	17,50	2,72	<0,001***	<0,001***	0,04*

Em análise qualitativa, os resultados dos testes foram classificados nas categorias: normal e alterado. Todos os indivíduos do grupo DT apresentaram resultados normais, tanto da orelha direita, quanto da orelha esquerda. No grupo TPA(C), 80% tiveram resultados classificados como alterados na orelha direita, e no grupo DEL, essa porcentagem foi de 84%. Na orelha esquerda, a porcentagem de alterados no grupo TPA(C) foi de 72% enquanto que, no grupo DEL, foram observados 76% dos resultados alterados.

5.2.3. Teste Padrão de Frequência (TPF)

A seguir, serão comparados os resultados obtidos no TPF, nos três grupos avaliados. Deve-se ressaltar que as porcentagens apresentadas são resultados da utilização do teste sob a forma binaural.

Na Tabela 7, observam-se estatísticas descritivas dos dados obtidos pelos três grupos no teste de padrão de frequência.

Tabela 7 - Estatística descritiva da porcentagem de acertos no teste padrão de frequência nos três grupos.

	TPF				
	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
DT	89,60	9,28	65,00	90,00	100,00
TPA(C)	63,00	26,65	0,00	65,00	100,00
DEL	50,20	20,38	15,00	50,00	80,00

Novamente, nota-se maior variabilidade dos resultados nos grupos TPA(C) e DEL. Desta vez, nenhum indivíduo do grupo DEL conseguiu obter a porcentagem máxima de acertos. As porcentagens médias e medianas obtidas do grupo DT foram melhores que as obtidas nos outros dois grupos. É possível observar que a menor mediana da porcentagem de acertos observada é de 50%, correspondendo ao grupo DEL.

Comparando as porcentagens médias de acertos para o TPF obtidas nos três grupos, foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos [$F(2,72)=24,71$, $p<0,001$] (Tabela 7), sendo a porcentagem média obtida no DT maior que a obtida pelos grupos TPA(C) e DEL (Tabela 8).

Tabela 8 - P-valor para a comparação entre os três grupos no teste padrão de frequência.

	F	p-valor		
		DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Padrão de Frequência	24,71	<0,001***	<0,001***	0,06 [#]

Os grupos TPA(C) e DEL foram comparados quanto à porcentagem de indivíduos com resultados alterados. Como nos testes anteriores, o grupo DEL apresentou pior desempenho. No grupo TPA(C), 68% tiveram resultados classificados como alterados, e, no grupo DEL, essa porcentagem foi de 84%.

Quadro 5. Resumo dos resultados obtidos na Avaliação Comportamental

Resumo dos Resultados da Avaliação Comportamental

1. Teste Figura com Ruído e Teste Dicótico de Dígitos
 - a. O efeito de lateralidade (vantagem da orelha direita sobre a orelha esquerda) foi observado apenas para o grupo DEL;
 - b. Os grupos DEL e TPA apresentaram pior desempenho, quando comparado ao do grupo DT, sendo esta diferença estatisticamente significativa para ambas orelhas;
 - c. O grupo DEL demonstrou pior desempenho em comparação ao grupo TPA.

2. Teste Padrão de Frequência:
 - a. A porcentagem de acertos obtida nos grupos TPA e DEL foi significativamente diferente em comparação ao grupo DT;
 - b. O grupo DEL demonstrou pior desempenho em comparação ao grupo TPA com significância marginal.

5.3. Avaliação Eletroacústica – Supressão das EOAT

A seguir, serão comparados os resultados da magnitude da supressão das EOAT nos três grupos avaliados. Os resultados foram apresentados em forma de média de níveis de resposta total (*total OAE response*) na ausência e presença de ruído branco (*white noise*), e média de níveis de resposta da supressão das EOAT.

É importante lembrar que, para a obtenção de alguma resposta da magnitude da supressão, é necessário que o indivíduo tenha EOAT presentes. Em nove casos, não foi possível obter níveis de resposta das EOAT em 60dB para a obtenção da resposta de supressão, a saber: 4 orelhas do grupo DT (2 orelhas direita e 2 orelhas esquerda), 2 orelhas do grupo TPA(C) (1 orelha direita e 1 orelha esquerda), e 3 do grupo DEL (2 orelhas direita e 1 orelha esquerda). Desta forma, foram excluídos das análises que serão apresentadas a seguir.

5.3.1. Estudo comparativo do efeito de lateralidade nas respostas obtidas na avaliação da supressão das EOAT.

Na Tabela 9, são apresentados a estatística descritiva e os p-valores, obtidos na comparação entre orelhas, dos níveis de resposta total das EOAT (*total OAE response*) na ausência e presença de ruído branco (*white noise*) e a média de níveis de resposta da supressão das EOAT, nos três grupos.

Cabe ressaltar que os valores negativos encontrados na Resposta Total “com ruído” possuem diferente interpretação dos valores negativos encontrados na supressão. No primeiro caso, o sinal negativo representa uma magnitude de resposta negativa. Já no segundo caso, como a medida da supressão é extraída de uma fórmula (ver página 57), os valores negativos são referentes a essa relação. Ou seja, demonstram que a resposta total com a presença de ruído foi maior que a resposta total sem o ruído, resultando em uma supressão “negativa”, ou seja, “ausente”.

Tabela 9 - Comparação entre orelhas direita e esquerda para cada um dos três grupos avaliados.

Resposta			Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Total								
Sem Ruído	DT	OD	9,51	5,29	- 1,90	9,00	18,20	0,56
		OE	9,02	5,94	-0,90	9,80	18,70	
	TPA(C)	OD	12,73	6,04	0,30	10,25	26,40	0,01**
		OE	10,67	6,73	- 10,30	9,90	19,00	
	DEL	OD	9,10	6,26	- 3,30	7,90	19,50	0,96
		OE	8,72	7,23	- 8,30	9,15	19,20	
Com Ruído	DT	OD	8,60	5,30	- 2,30	7,90	17,00	0,49
		OE	8,06	5,89	- 2,20	8,50	18,00	
	TPA(C)	OD	12,13	6,38	- 0,60	9,75	25,90	0,02*
		OE	10,04	7,20	- 13,90	8,90	18,70	
	DEL	OD	8,91	6,08	- 3,60	7,00	19,00	0,74
		OE	8,24	7,20	- 8,50	8,70	19,10	
Supressão	DT	OD	0,90	0,67	0,20	0,90	3,50	0,85
		OE	0,96	1,01	- 0,30	0,70	5,20	
	TPA(C)	OD	0,59	0,72	- 0,40	0,50	3,30	0,88
		OE	0,62	0,80	-0,20	0,50	3,60	
	DEL	OD	0,19	1,13	-4,30	0,30	1,80	0,53
		OE	0,48	1,09	- 1,40	0,35	4,10	

É possível observar, em relação aos valores médios, vantagem da orelha direita sobre a orelha esquerda nas respostas das EOAT na ausência e na presença de ruído. Contudo, essa vantagem da orelha direita foi estatisticamente significante apenas no grupo TPA(C).

5.3.2. Estudo comparativo da magnitude das respostas das EOAT na ausência e presença de ruído, e no efeito de supressão entre os grupos DT, TPA(C) e DEL.

Na Tabela 10, podemos observar a comparação, entre os três grupos, da magnitude das respostas das EOAT na ausência e presença de ruído e no efeito de supressão.

Tabela 10 – P-valor para a comparação das magnitudes das respostas das EOAT entre os três grupos.

		p-valor		
		DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
EOAT sem ruído	OD	0,08 [#]	0,80	0,05*
	OE	0,44	0,86	0,24
EOAT com ruído	OD	0,66	0,97	0,97
	OE	0,30	0,90	0,24
Supressão	OD	0,02*	0,001***	0,15
	OE	0,007**	0,009**	0,41

Como podemos observar, os valores da magnitude da resposta total das EOAT na ausência e presença de ruído foram maiores no grupo TPA(C), quando comparados aos grupos DT e DEL, sendo essa diferença estatisticamente significativa na resposta das EOAT na ausência do ruído, quando comparada com a do grupo DEL, e marginalmente significativa quando comparado a do grupo DT. Observado os valores médios de supressão, podemos observar que o grupo DT possui maior valor quando

comparados aos dos grupos TPA(C) e DEL, sendo detectada diferença estatisticamente significativa entre as comparações DT/TPA(C) e DT/DEL (Tabela 10).

Quadro 6. Resumo dos resultados obtidos na Avaliação Eletroacústica

Resumo dos Resultados das Emissões Otoacústicas

1. Efeito de Lateralidade das EOAT:
 - a. O efeito de lateralidade (vantagem da orelha direita sobre a orelha esquerda) foi observado apenas para o grupo TPA para as EOAT na presença e na ausência de ruído;
 - b. Não foi observado efeito de lateralidade nas medidas de supressão das EOAT para nenhum dos grupos avaliados.
2. Comparação entre os três grupos para as variáveis das EOAT:
 - a. Houve diferença estatisticamente significativa para os valores de supressão, sendo observado que o grupo DT apresentou maiores valores de supressão que os dos grupos TPA e DEL.
 - b. O grupo TPA, apesar de apresentar valores das EOAT na ausência e presença de ruído, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os outros dois grupos.

5.4. Avaliação Eletrofisiológica em Tronco Encefálico

5.4.1. PEATE com estímulo Clique

Nas Tabelas 11 e 12, serão apresentadas as estatísticas descritivas dos resultados obtidos no PEATE com estímulo clique, em orelha direita, para os três grupos avaliados.

Tabela 11 - Estatística descritiva para os valores de latência (ms) das ondas I, III e V, nos três grupos avaliados.

	Onda I			Onda III			Onda V		
	DT	TPA(C)	DEL	DT	TPA(C)	DEL	DT	TPA(C)	DEL
Média	1,56	1,55	1,58	3,62	3,70	3,57	5,52	5,58	5,64
DP	0,10	0,11	0,10	0,14	0,20	0,20	0,15	0,14	0,14
Mínimo	1,32	1,45	1,37	3,36	3,32	3,28	5,28	5,28	5,49
Mediana	1,57	1,53	1,57	3,57	3,74	3,53	5,53	5,53	5,57
Máximo	1,87	1,95	1,82	3,95	4,20	4,16	5,86	5,86	5,95

É possível observar nos valores de latências da onda I, nas Tabelas 11 e 12, uma similaridade entre os três grupos avaliados. Contudo, para a onda III, são observados maiores valores de latência para o grupo TPA(C) e, para a onda V, observamos, no grupo DEL, os maiores valores de latência.

Tabela 12 - Estatística descritiva para os valores de latência (ms) dos interpicos I-III, III-V e I-V, nos três grupos avaliados.

	Interpico I-III			Interpico III-V			Interpico I-V		
	DT	TPA(C)	DEL	DT	TPA(C)	DEL	DT	TPA(C)	DEL
Média	2,05	2,15	1,97	1,90	1,88	2,07	3,96	4,03	4,12
DP	0,12	0,17	0,23	0,13	0,13	0,16	0,13	0,12	0,36
Mínimo	1,71	1,87	1,46	1,67	1,54	1,75	3,75	3,79	3,71
Mediana	2,04	2,17	1,96	1,92	1,92	2,08	3,96	4,00	4,04
Máximo	2,29	2,62	2,50	2,17	2,17	2,50	4,29	4,46	5,57

Para a medida de latência do interpico (Tabela 12), é possível observar que o interpico I-III apresenta maiores valores no grupo TPA(C), em comparação aos dos grupos DT e DEL. Nos interpicos III-V e I-V, notamos que o grupo DEL obteve maiores valores.

A Tabela 13 mostra a análise de variância das latências e interpicos do PEATE com clique entre os grupos DT, TPA(C) e DEL.

Tabela 13 – Comparação das variáveis de latência das ondas e interpicos entre os três grupos.

	F	gl_M, gl_R	p-valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Onda I	0,42	2,72	0,88	0,89	0,62
Onda III	3,05	2,72	0,28	0,63	0,04*
Onda V	3,64	2,72	0,35	0,02*	0,39
Interpico I-III	5,71	2,72	0,15	0,29	0,003**
Interpico III-V	12,48	2,72	0,86	<0,001***	<0,001***
Interpico I-V	2,71	2,72	0,50	0,05*	0,45

Pela ANOVA (Tabela 13), observamos, nos resultados obtidos na latência das ondas III e V, que existe diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos TPA(C) e DEL para a onda III, e entre os grupos DT e DEL para a onda V.

Nos resultados obtidos nos interpicos, observamos que as médias do grupo DEL foram significativamente maiores, quando comparadas a dos grupos DT e TPA(C) para o interpico III-V. De forma semelhante, o grupo DEL também apresentou maiores valores de interpico I-V, quando comparados aos dos demais grupos, mas mostrou significância estatística somente quando comparado ao grupo DT. No interpico I-III, nota-se diferença estatisticamente significativa nas médias entre TPA(C) e DEL, sendo observado maior valor de interpico para o grupo TPA(C).

Quadro 7. Resumo dos resultados obtidos no PEATE com estímulo cliqueResumo dos Resultados do PEATE com estímulo clique

1. Diferença entre as latências das ondas nos três grupos:
 - a. Para a onda III, foi possível observar valores de latência maiores para o grupo TPA, sendo essa diferença estatisticamente significativa, quando comparados aos do grupo DEL;
 - b. Para a onda V, foi possível observar valores de latência maiores para o grupo DEL, sendo essa diferença estatisticamente significativa, quando comparados aos do grupo DT.

2. Diferença entre os intervalos interpicos nos três grupos:
 - a. O grupo TPA apresentou significante aumento no interpico I-III, quando comparado ao do grupo DEL.
 - b. Os interpicos III-V e I-V foram significativamente aumentados no grupo DEL, quando comparados aos do grupo DT.

5.4.2. PEATE com estímulo de Fala

A seguir, serão comparados os resultados das variáveis - do PEATE com estímulo de fala - obtidos nos três grupos avaliados. Além das análises descritas no capítulo anterior, foi calculada uma resultante dos 75 traçados das ondas deste potencial obtidos pelos grupos. Desta forma, poderemos analisar outro fator importante, o qual os números estatísticos não demonstram: a morfologia da onda, além de auxiliar a compreensão do leitor para este potencial.

A Figura 8 apresenta a resultante do traçado do PEATE com estímulo de fala, mostrando as sete ondas analisadas para este potencial obtidas entre os três grupos.

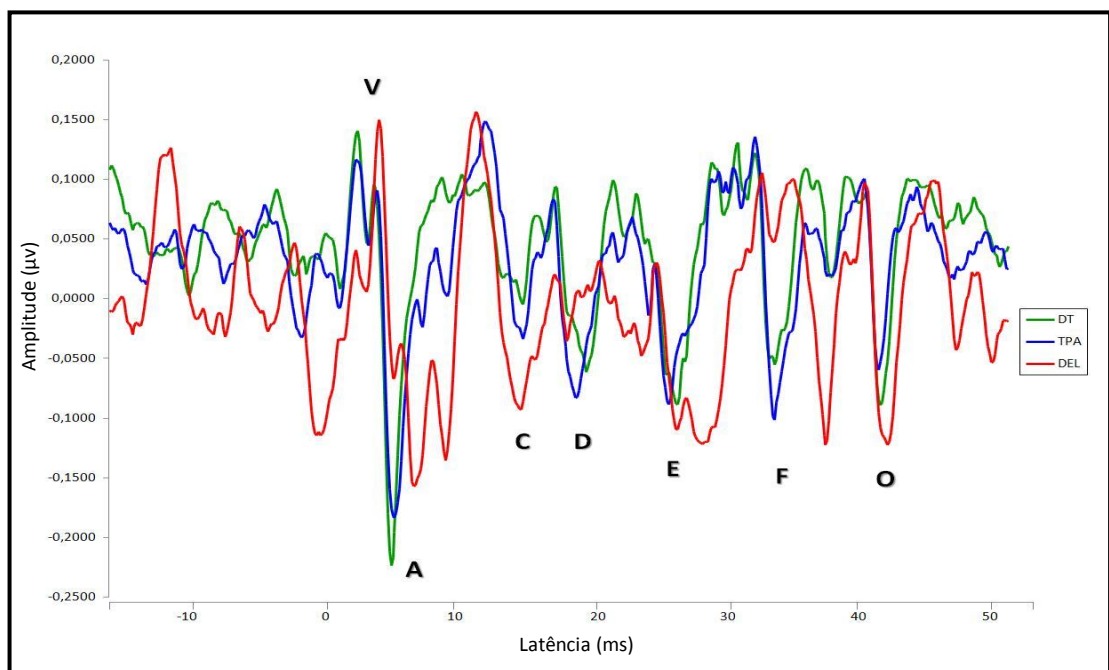


Figura 8 - Comparação da resultante dos traçados obtidos nos 75 indivíduos (*Grand-Averaged*) entre os grupos DT, TPA(C) e DEL.

De forma geral, a ilustração acima mostra que a morfologia das ondas dos grupos DT e TPA(C) apresenta-se mais semelhante entre si do que o traçado obtido no grupo DEL, o qual encontra-se mais comprometido, quando comparado aos dois outros grupos.

Para melhor compreensão dos componentes do PEATE com estímulo de fala, apresentaremos, a seguir, as análises deste potencial, de acordo com a subdivisão proposta por este estudo (ver páginas 61 e 62).

Foram construídas tabelas com estatísticas descritivas para os resultados das medidas *onset*, espectro-temporal, fronteiras do envelope, *pitch* e harmônicos, com o objetivo de resumir os dados da amostra. Além disso, foi realizada a análise discriminante com todas as variáveis do PEATE com estímulo de fala, com o objetivo de se obter um número menor de variáveis que forneçam quase a mesma informação das variáveis originais, e que sejam suficientes para discriminar os 3 grupos.

5.4.2.1. Domínio Onset

A Figura 9 mostra a resultante do traçado do PEATE com estímulo de fala para o complexo “VA” obtidas entre os três grupos.

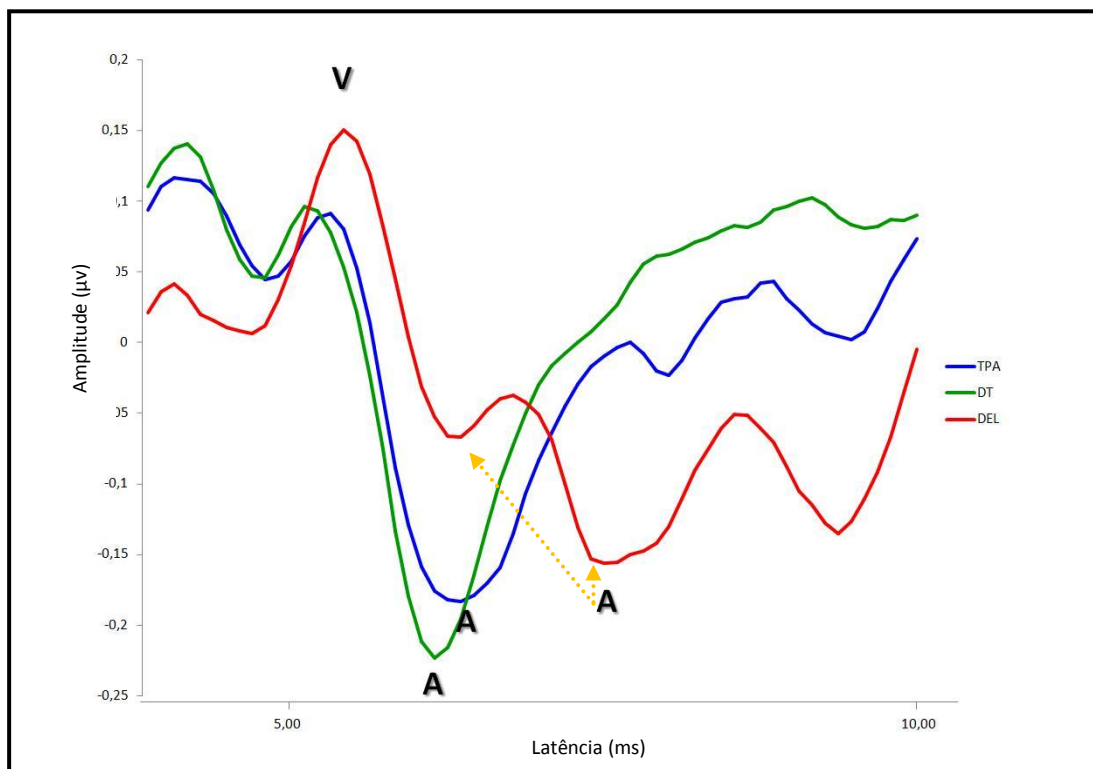


Figura 9 – Comparação da resultante dos traçados obtidos nos 75 indivíduos (*Grand-Averaged*) entre os grupos DT, TPA(C) e DEL para as variáveis do *Domínio Onset*.

É possível visualizar claramente a diferença entre os traçados dos três grupos. Além disso, observamos a presença de duplo-pico para a onda A no traçado obtido pelo grupo DEL.

Todos os indivíduos avaliados apresentaram respostas para a onda V e para a onda A.

A análise quantitativa dos dados - apresentada pela Tabela 14 - mostra que os grupos TPA(C) e DEL apresentaram maiores médias e medianas, bem como maior variabilidade de resultados para as ondas V, A e complexo VA, quando comparadas às médias e medianas apresentadas pelo grupo DT. Já para a medida de amplitude do complexo VA, bem como a medida de “área”, é possível observar que as médias obtidas pelos três grupos, bem como suas distribuições, foram semelhantes.

Tabela 14 - Estatística descritiva para os valores das variáveis do “Domínio onset” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados

		Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
Onda V (ms)	DT	6,32	0,24	5,93	6,37	6,90
	TPA(C)	6,43	0,28	5,93	6,51	6,93
	DEL	6,78	0,76	6,00	6,51	8,56
Onda A (ms)	DT	7,87	0,30	6,66	7,39	7,83
	TPA(C)	7,93	0,74	6,95	7,83	10,60
	DEL	8,61	1,62	6,95	7,83	12,95
Latência VA (ms)	DT	1,10	0,24	0,73	1,03	1,50
	TPA(C)	1,51	0,72	0,73	1,31	4,09
	DEL	1,85	1,03	0,73	1,31	4,24
Amplitude VA (μ V)	DT	0,41	0,16	0,22	0,37	1,00
	TPA(C)	0,36	0,20	0,16	0,34	1,21
	DEL	0,39	0,23	0,13	0,35	1,07
Slope (μ V/ms)	DT	0,39	0,17	0,15	0,37	0,84
	TPA(C)	0,28	0,17	0,08	0,26	0,80
	DEL	0,24	0,12	0,05	0,24	0,60
Área (μ V x ms)	DT	0,28	0,15	0,12	0,24	0,93
	TPA(C)	0,24	0,11	0,08	0,20	0,51
	DEL	0,39	0,40	0,08	0,27	1,93

Comparando as médias obtidas pela análise de variância (ANOVA), observaram-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para os valores da onda V [F(2,72)=5,80, p=0,005**], onda A [F(2,72)=9,31, p<0,001***], latência do complexo VA [F(2,72)=5,52, p=0,006**], e *Slope* [F(2,72)=6,64, p=0,002**]. Na análise do *post hoc* (tabela 15), é possível observar que os grupos TPA(C) e DEL apresentaram valores significativamente diferentes em relação ao grupo DT. Em outras palavras, os grupos TPA(C) e DEL apresentaram piores valores para as latências da onda A, complexo VA e *Slope*, em relação ao grupo DT. Além disso, é observado aumento significativo da onda V no grupo DEL, quando comparado aos grupos DT e TPA(C).

Tabela 15 - Comparação das variáveis do domínio onset do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos.

	F	gl_M, gl_R	p-valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Onda V	5,80	2,72	0,74	0,005**	0,03*
Onda A	9,31	2,72	0,005**	<0,001***	0,66
Latência VA	5,52	2,72	0,04*	0,006**	0,72
Amplitude VA	0,42	2,72	0,62	0,91	0,36
Área	2,19	2,72	0,88	0,28	0,11
<i>Slope</i>	6,64	2,72	0,01**	0,003**	0,80

5.4.2.2. Domínio Espectro-Temporal

Na análise do “domínio espectro-temporal”, foram primeiramente analisadas a presença das ondas “D”, “E” e “F”. A onda D esteve presente em todos os indivíduos do grupo DT. Já nos grupos TPA(C) e DEL, 92% dos indivíduos em cada grupo apresentaram presença da onda. A presença da onda E foi verificada em todos os indivíduos dos grupos DT e TPA(C), e em 96% (24/25 indivíduos) do grupo DEL. Para a onda F, apenas o grupo TPA(C) apresentou 100% de presença para esta onda. No grupo DT, verificou-se a presença da onda F em 92% do grupo (23/25 indivíduos), e, para o grupo DEL, 96% (24/25 indivíduos).

Na Tabela 16, observam-se as estatísticas descritivas dos dados obtidos pelos três grupos.

Tabela 16 - Estatística descritiva para os valores das variáveis do domínio “espectro-temporal” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados

		Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
Onda D	DT	22,83	1,32	20,66	22,26	27,08
	TPA(C)	22,83	0,85	21,54	22,85	24,60
	DEL	23,72	1,49	21,10	23,72	27,08
Onda E	DT	30,64	1,63	27,08	30,72	33,93
	TPA(C)	30,64	1,13	28,00	30,58	32,62
	DEL	31,79	1,78	28,24	31,31	37,28
Onda F	DT	39,37	1,12	35,24	39,45	41,37
	TPA(C)	39,97	1,30	38,31	39,62	43,99
	DEL	41,14	2,23	37,87	40,49	45,45

Nota-se que, para a onda “D”, “E” e “F”, os valores médios obtidos pelo grupo DT e TPA(C) foram semelhantes entre si, e diferentes, quando comparados aos valores médios do grupo DEL. Além disso, podemos observar que, para a onda D, os três grupos apresentaram grande variabilidade para os valores de latência. Já para as ondas “E” e “F”, os grupos DT e TPA(C) apresentaram menor variabilidade em comparação ao grupo DEL.

Tabela 17 - Comparação das variáveis do domínio “espectro-temporal” do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos.

	F	gl_M, gl_R	p-valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Onda D	3,87	2,68	1,00	0,04*	0,05*
Onda E	4,44	2,71	1,00	0,03*	0,03*
Onda F	7,22	2,69	0,41	0,001***	0,03*

Na comparação entre as médias obtidas para o domínio “espectro-temporal”, é possível detectar diferença estatisticamente significativa para as ondas “D” [$F(2,68)=3,876$, $p=0,02^*$], “E” [$F(2,71)=4,44$, $p=0,01^{**}$], e “F” [$F(2,69)=7,22$, $p=0,001^{***}$]. Através do *post-hoc* (tabela 17), verificamos que esta significância encontra-se nas comparações entre o grupo DEL e os outros dois grupos, sendo os valores médios obtidos no grupo DEL significativamente maiores que os obtidos nos grupos DT e TPA(C).

5.4.2.3. Domínio Limites do envelope

Para análise do domínio “limites do envelope”, foram utilizadas as latências das ondas “C” e “O”. A presença da onda “C” foi observada em 88% do grupo DT (22/25 indivíduos), 76% do grupo TPA(C) (19/25 indivíduos), e 92% no grupo DEL (23/25 indivíduos). A onda “O” esteve presente em todos os indivíduos dos grupos DT e DEL, e em 96% no grupo TPA(C) (24/25 indivíduos).

Na Tabela 18, observa-se a estatística descritiva das latências das ondas “C” e “O”.

Tabela 18 - Estatística descritiva para os valores das variáveis do domínio “Limites do Envelope” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados

		Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
Onda C	DT	17,57	0,98	14,68	17,74	18,76
	TPA(C)	18,39	0,90	16,87	18,33	20,08
	DEL	18,76	1,35	16,57	18,47	23,28
Onda O	DT	48,01	1,09	45,60	47,93	51,72
	TPA(C)	48,95	2,24	44,29	48,37	55,22
	DEL	49,27	1,68	47,64	48,52	54,35

Verificando a Tabela 18, é possível notar que as médias e medianas obtidas no grupo DT são menores que aquelas obtidas nos grupos TPA(C) e DEL. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para a onda “C” [$F(2,61)=7,38$, $p=0,001^{***}$], e para a onda “O” [$F(2,71)=6,36$, $p=0,003^{**}$], sendo encontrada essa diferença estatisticamente significativa através do *post-hoc*, entre os grupos DT/TPA(C) e DT/DEL, como mostra a Tabela 19.

Tabela 19 - P-valores para a comparação das variáveis do domínio “Limites do Envelope” do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos.

	F	gl_M, gl_R	p-valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
Onda C	7,38	2,61	0,03*	0,001***	0,61
Onda O	6,36	2,71	0,08#	0,002*	0,34

5.4.2.4. Domínio Pitch e Domínio Harmônicos

Para análise dos domínios Pitch e Harmônicos, foram analisados os componentes espectrais do PEATE com estímulo de fala, obtidos através da transformação de Fourier (ver ilustração da página 61).

Na tabela 20, apresenta-se a estatística descritiva para estudo destes domínios.

Tabela 20 - Estatística descritiva para os valores das variáveis dos domínios “pitch” e “harmônicos” do PEATE com estímulo de fala, nos três grupos avaliados

		Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
F ₀	DT	5,91	3,12	1,79	5,43	15,20
	TPA(C)	5,46	2,76	1,70	5,09	10,77
	DEL	6,74	6,73	0,67	3,73	27,19

F ₁	DT	1,32	0,82	0,53	1,13	4,62
	TPA(C)	1,19	0,49	0,41	1,09	2,04
	DEL	0,96	0,37	0,36	0,98	1,89

HF	DT	0,44	0,17	0,08	0,43	0,93
	TPA(C)	0,45	0,20	0,06	0,47	1,17
	DEL	0,29	0,22	0,05	0,27	0,91

Tabela 21 - Comparação das variáveis dos domínios “pitch” e “harmônicos” do PEATE com estímulo de fala, entre os três grupos.

	F	gl_M, gl_R	p-valor		
			DT vs. TPA(C)	DT vs. DEL	TPA(C) vs. DEL
F ₀ (μV)	0,50	2,72	0,93	0,80	0,58
F ₁ (μV)	2,33	2,72	0,71	0,09#	0,36
HF(μV)	4,90	2,72	0,99	0,02*	0,02*

Em relação ao domínio *Pitch*, composto pela frequência fundamental (F₀), apesar de ser observada maior amplitude no grupo DEL, a tabela 21 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Já para as variáveis F_1 e HF (domínio Harmônicos) notamos que o grupo DEL apresentou menores amplitudes em comparação aos grupos DT e TPA(C), sendo encontrada diferença estatisticamente significativa para a variável HF, e marginalmente significativa para a variável F_1 (Tabela 21).

5.4.2.5. Análise discriminante com as variáveis do PEATE com estímulo de fala

As médias das variáveis do PEATE foram anteriormente comparadas nos três grupos por meio da técnica de análise de variância.

Devido ao grande número de variáveis no PEATE, uma análise discriminante utilizando o procedimento *stepwise* (Johnson e Wichern, 1992) foi aplicada com o objetivo de obter um número menor de variáveis que forneçam quase a mesma informação das variáveis originais, e que sejam suficientes para discriminar os três grupos.

Por esta técnica, foram selecionadas as variáveis A e HF ($p < 0,001$). As demais variáveis **não** têm contribuição adicional às variáveis “onda A” e “HF” para separar os três grupos.

As funções discriminantes obtidas foram:

DT: $-25,8 + 6,6 \times A + 7,2 \times HF$;

TPA(C): $-29,7 + 7,1 \times A + 7,1 \times HF$.

DEL: $-34,0 + 7,8 \times A + 2,7 \times HF$;

Para classificar um indivíduo em um dos grupos com base nos valores de A e HF, os valores das três funções acima devem ser calculados (escores discriminantes), sendo o indivíduo classificado no grupo em que obtiver maior escore.

Na tabela 22, é apresentada a matriz de classificação obtida quando os indivíduos da amostra são classificados nos grupos segundo as funções discriminantes. Nota-se que a porcentagem de classificação correta no grupo TPA(C) é menor que nos demais grupos. Isto ocorre porque os indivíduos do TPA(C) dispersaram-se entre os indivíduos dos outros dois grupos, como pode ser observado no diagrama de dispersão na Figura 10.

Tabela 22 – Matriz de classificação obtida na análise discriminante

Classificado em	Grupo		
	DT	TPA(C)	DEL
DT	19	9	5
TPA(C)	4	12	2
DEL	2	4	18
N	25	25	25
Nº classificados corretamente	19	12	18
Porcentagem de classificação correta	76%	48%	72%

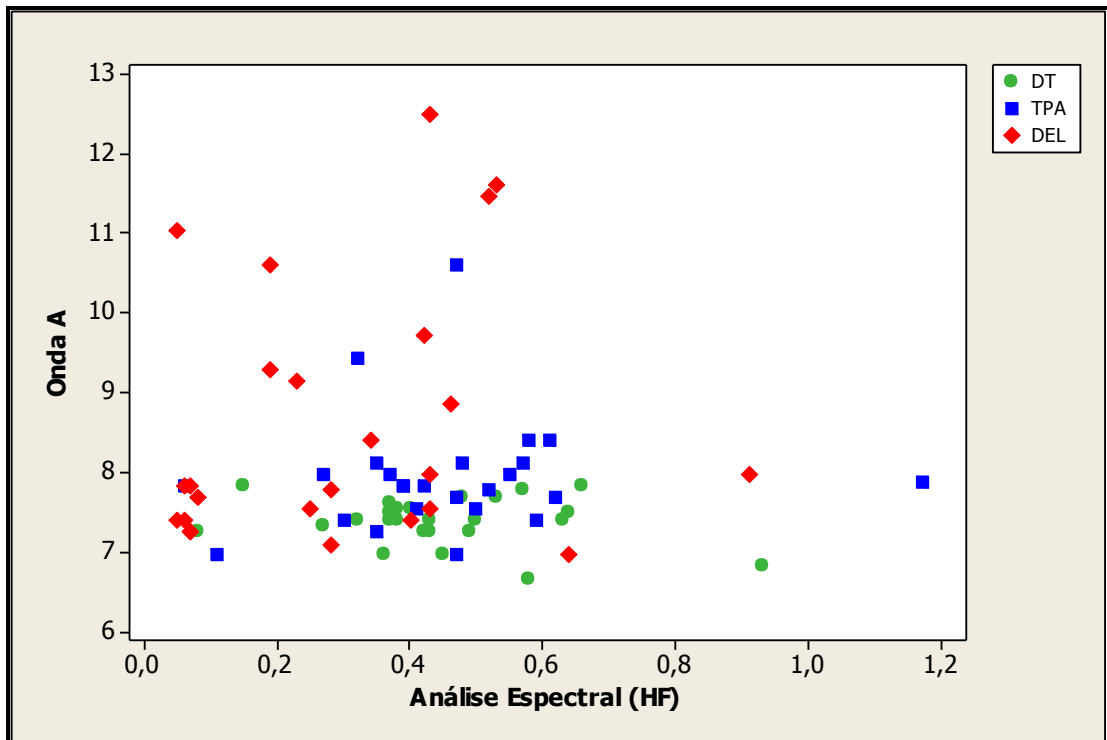


Figura 10 – Diagrama de dispersão de A e HF com identificação dos grupos.

Quadro 8. Resumo dos resultados obtidos nos domínios do PEATE com estímulo de falaResumo dos Resultados do PEATE com estímulo de fala

1. Domínio *Onset*:
 - a. Em geral, os grupos DEL e TPA apresentaram piores resultados para esse domínio, com latências aumentadas e amplitudes diminuídas, quando comparados aos do grupo DT.
2. Domínio Espectro-Temporal:
 - a. Diferentemente do domínio anterior, o domínio espectro-temporal mostrou-se mais degradado no grupo DEL, que apresentou significativo aumento de latência, quando comparado aos dos grupos DT e TPA.
3. Domínio “Limites do Envelope”:
 - a. As ondas “C” e “O”, variáveis deste domínio, mostraram-se com latências significativamente aumentadas nos grupos TPA e DEL quando comparados ao grupo DT.
4. Domínio Pitch
 - a. Para a medida de *pitch*, através da análise da frequência fundamental (F_0), não houve diferença significativa entre os grupos avaliados.
5. Domínio Harmônicos:
 - a. Nas medidas F_1 e HF, é possível observar que as amplitudes no grupo DEL foram reduzidas em comparação aos grupos DT e TPA, sendo que em HF, essa diferença foi estatisticamente significativa.
6. Análise Discriminante com as variáveis do PEATE com estímulo de fala:
 - a. Através dessa técnica, foi observado que dentre todas as variáveis do PEATE com estímulo de fala, as que conseguiram discriminar os três grupos foram duas: a “onda A” e a análise espectral “HF”.

5.5 PEATE com estímulo de fala – valores de corte, sensibilidade e especificidade

A determinação dos valores de corte foi feita a partir da construção de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (Park et al., 2004). Na construção dessas curvas, foram considerados dois grandes grupos: os normais (DT) e os não normais, sendo este último formado pelos indivíduos do TPA(C) e DEL.

As curvas ROC, realizadas para as latências das ondas do PEATE com estímulo de fala, serão demonstradas a seguir.

Nessa curva, o ponto de corte ótimo é aquele mais próximo do canto superior esquerdo do gráfico, portanto, com o melhor valor de especificidade e de sensibilidade. As coordenadas desse ponto são os valores ótimos da sensibilidade e de “um menos a especificidade” ($1 - \text{especificidade}$).

Um resultado ideal é aquele cuja área sob a curva ROC é igual a um. Quando a curva ROC é a bissetriz, ou seja, área igual a 0.5, o teste não permite distinguir entre os grupos.

As coordenadas utilizadas na curva ROC (Figuras 11 a 17) e os valores de corte (ponto que separa as duas populações) correspondentes de cada ponto estão demonstrados na Tabela 23 a 29. Baseado nas curvas ROC e nas tabelas estabelecidas, temos os seguintes valores de corte para as medidas do PEATE com estímulo de fala (Quadro 9).

Quadro 9 – Valores de corte obtidos para o PEATE com estímulo de fala.

Ondas	Latências (ms)
V	6,48
A	7,51
C	17,82
D	22,33
E	30,79
F	39,54
O	48,00

De acordo com os valores de corte obtidos, observa-se que, para os valores de latência das ondas V, C, E, F e O, os valores de corte são aproximadamente iguais à média dos valores de latência obtidos no grupo DT, a saber: V=6,32 ms; C=17,57 ms; E=30,64 ms; F=39,37 ms; O=48,01 ms. O mesmo não ocorreu para os valores de latência das ondas A (7,87 ms) e D (22,83 ms). Neste caso, os valores de corte obtidos foram menores que os valores médios apresentados pelo grupo DT.

A partir desses valores de corte (Quadro 9), foram calculadas as sensibilidades das ondas, separadamente, para os grupos TPA(C) e DEL. Esses valores de sensibilidade, bem como as especificidades calculadas a partir da Tabela 23 até a Tabela 29, serão apresentados na tabela 30.

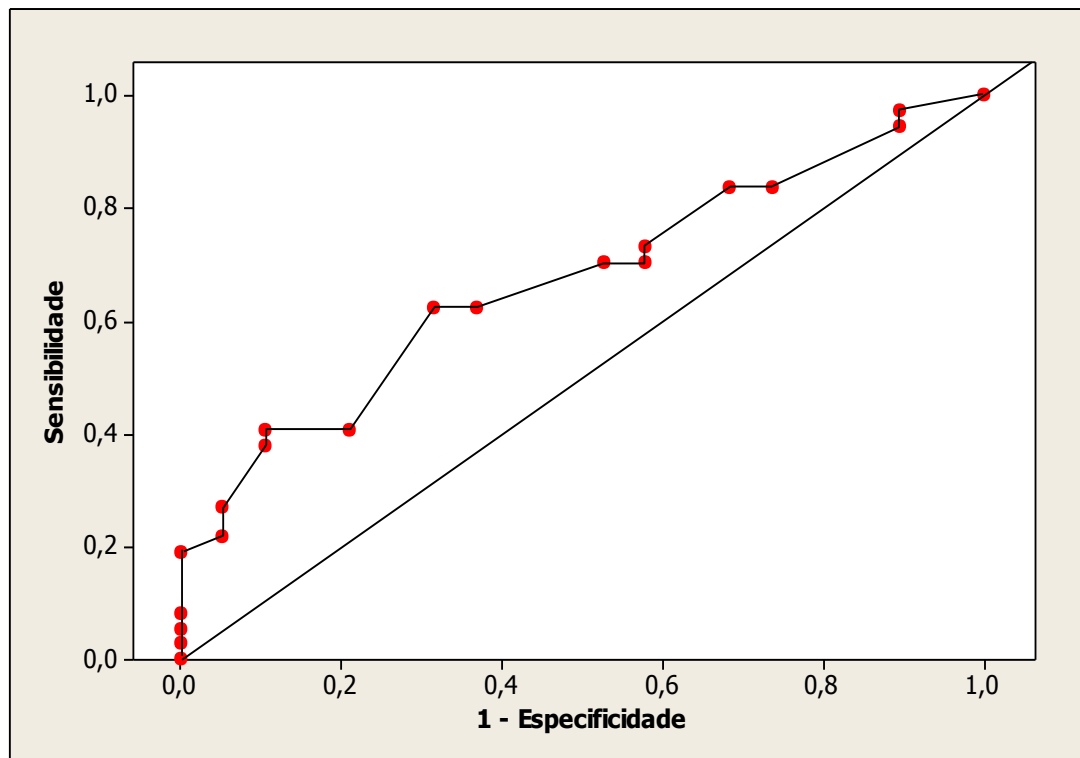


Figura 11 - Curva ROC para a latência da onda V do PEATE com estímulo de fala.

Tabela 23 – Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda V do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1-Especificidade	Corte
0,83	0,68	6,18
0,73	0,58	6,25
0,70	0,58	6,32
0,70	0,52	6,37
0,62	0,36	6,41
0,62	0,31	6,48
0,40	0,21	6,52
0,40	0,10	6,59
0,37	0,10	6,66

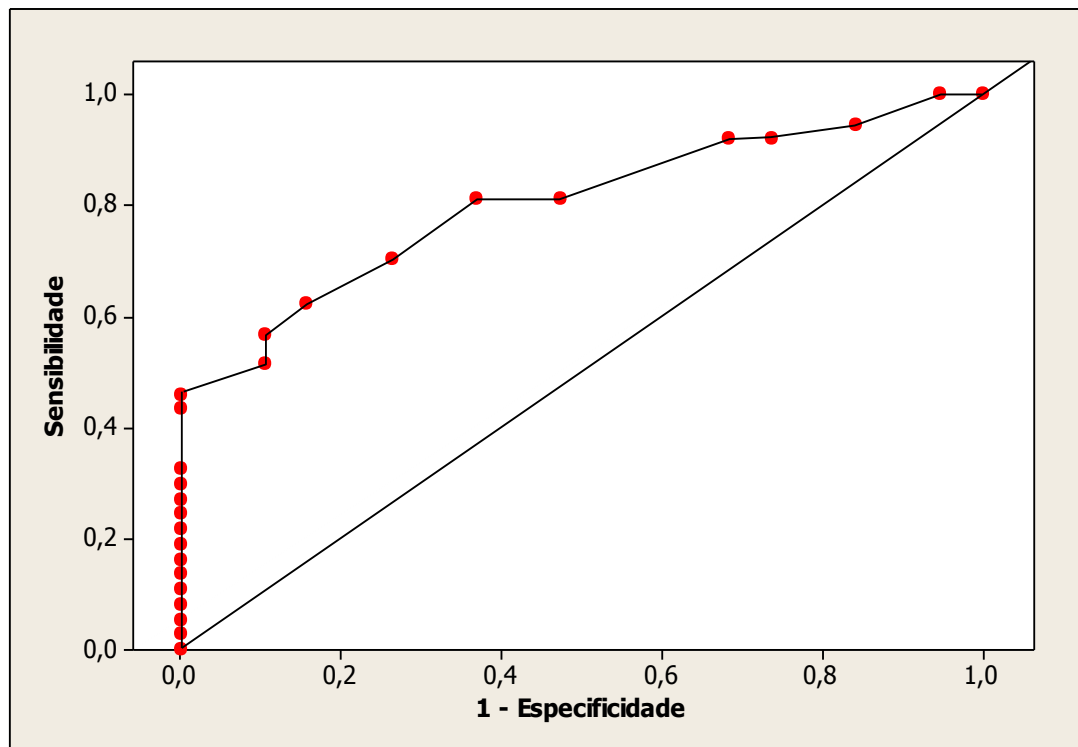


Figura 12 – Curva ROC para a latência da onda A do PEATE com estímulo de fala.

Tabela 24 - Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda A do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1 - Especificidade	Corte
1,00	0,95	6,81
0,95	0,84	7,10
0,92	0,74	7,28
0,92	0,68	7,36
0,81	0,47	7,44
0,81	0,37	7,51
0,70	0,26	7,61
0,62	0,16	7,73
0,57	0,11	7,80

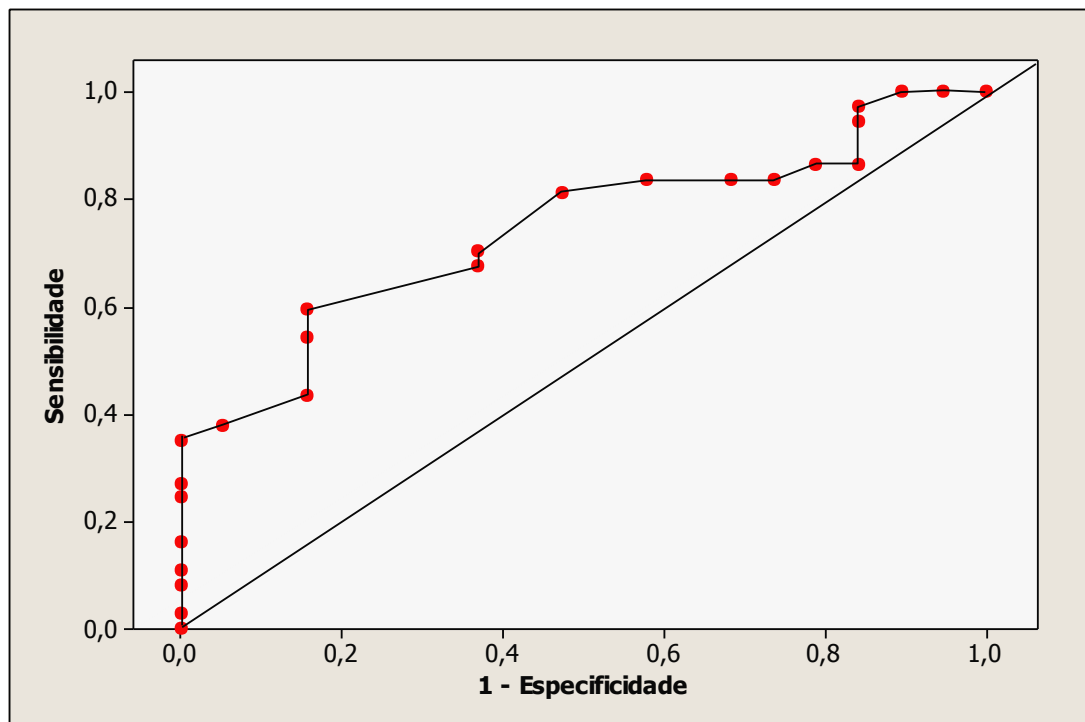


Figura 13 - Curva ROC para a latência da onda C do PEATE com estímulo de fala.

Tabela 25 - Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda C do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1 - Especificidade	Corte
0,86	0,84	17,23
0,86	0,79	17,31
0,84	0,74	17,38
0,84	0,68	17,53
0,84	0,58	17,67
0,81	0,47	17,82
0,70	0,37	17,96
0,68	0,37	18,11
0,59	0,16	18,26
0,54	0,16	18,40

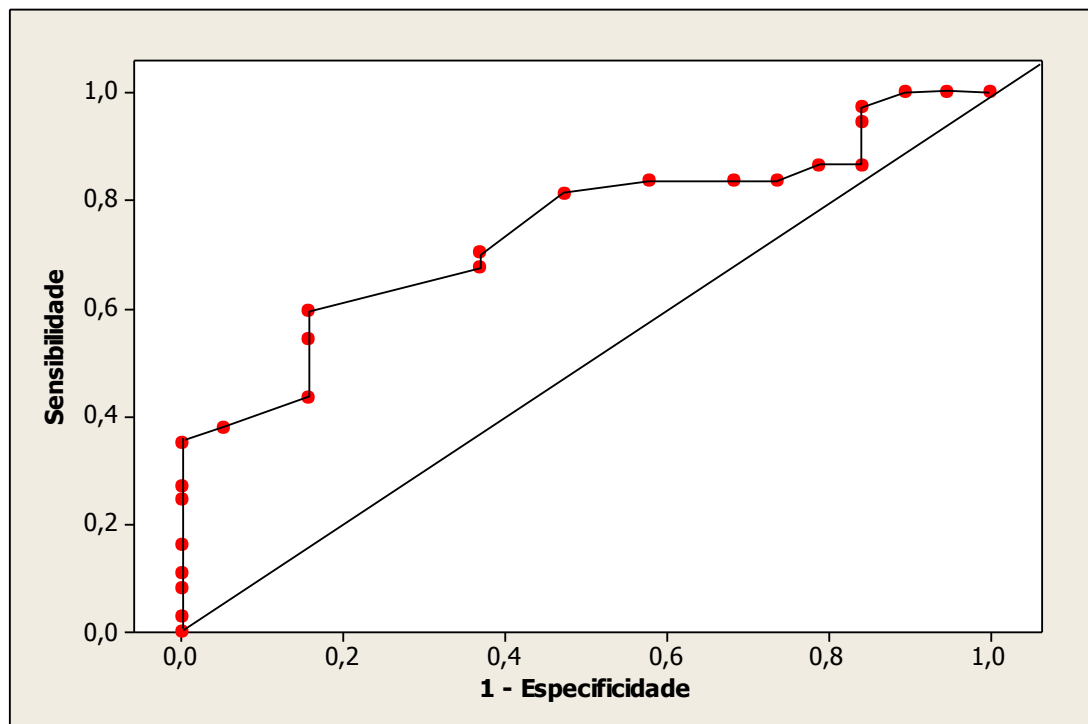


Figura 14 - Curva ROC para a latência da onda D do PEATE com estímulo de fala.

Tabela 26 - Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda D do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1 - Especificidade	Corte
0,95	0,84	21,76
0,95	0,79	21,90
0,92	0,63	21,98
0,89	0,63	22,05
0,89	0,58	22,12
0,81	0,53	22,19
0,78	0,42	22,33
0,73	0,42	22,48
0,70	0,42	22,56
0,68	0,32	22,63

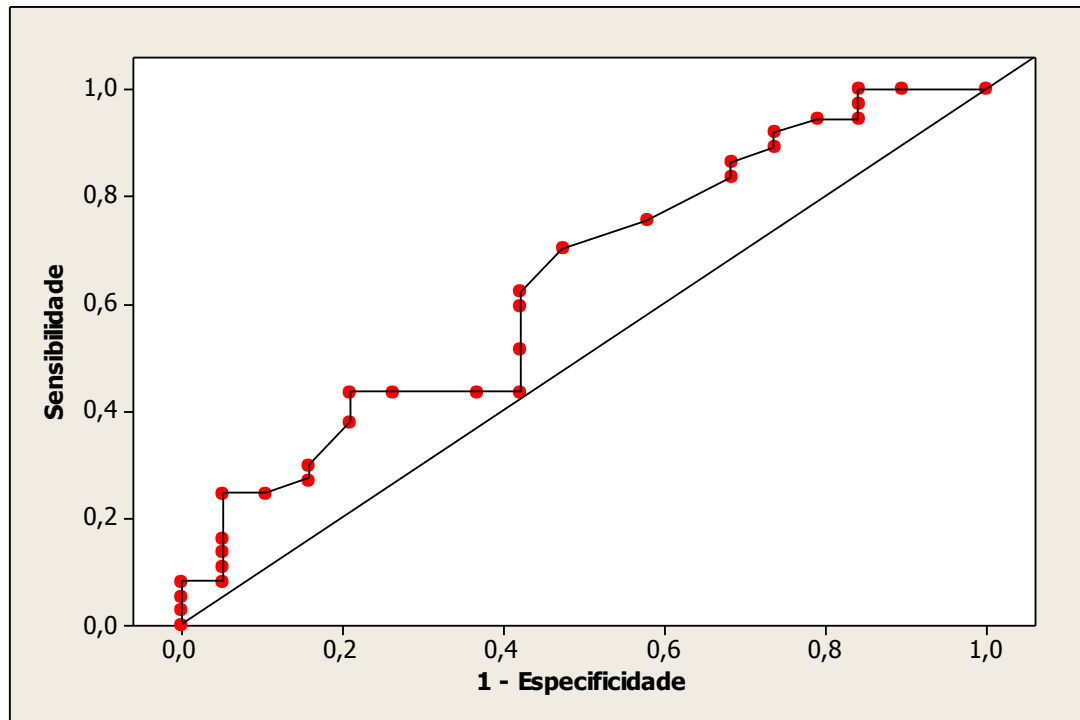


Figura 15 - Curva ROC para a latência da onda E do PEATE com estímulo de fala.

Tabela 27 - Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda E do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1 - Especificidade	Corte
0,92	0,74	30,07
0,89	0,74	30,22
0,86	0,68	30,36
0,84	0,68	30,43
0,76	0,58	30,51
0,70	0,47	30,65
0,62	0,42	30,79
0,59	0,42	30,87
0,51	0,42	30,94
0,43	0,42	31,02

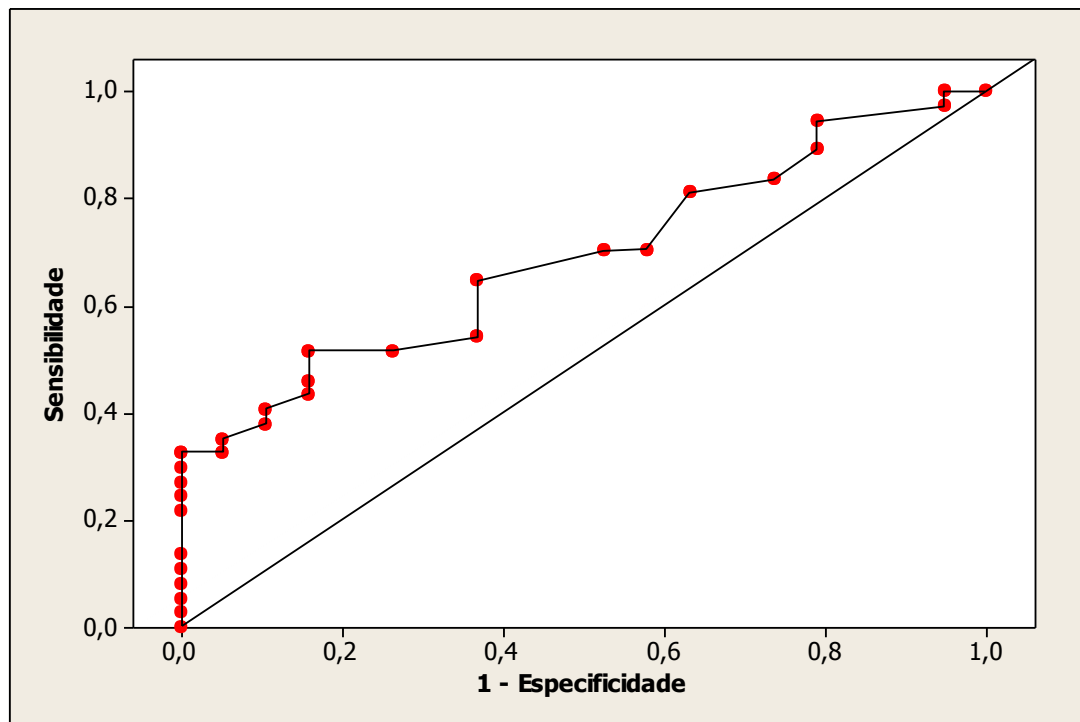


Figura 16 – Curva ROC para a latência da onda F do PEATE com estímulo de fala

Tabela 28 - Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda F do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1 - Especificidade	Corte
0,95	0,79	38,96
0,89	0,79	39,04
0,84	0,74	39,11
0,81	0,63	39,26
0,70	0,58	39,39
0,65	0,37	39,54
0,54	0,37	39,69
0,51	0,26	39,84
0,51	0,16	39,99

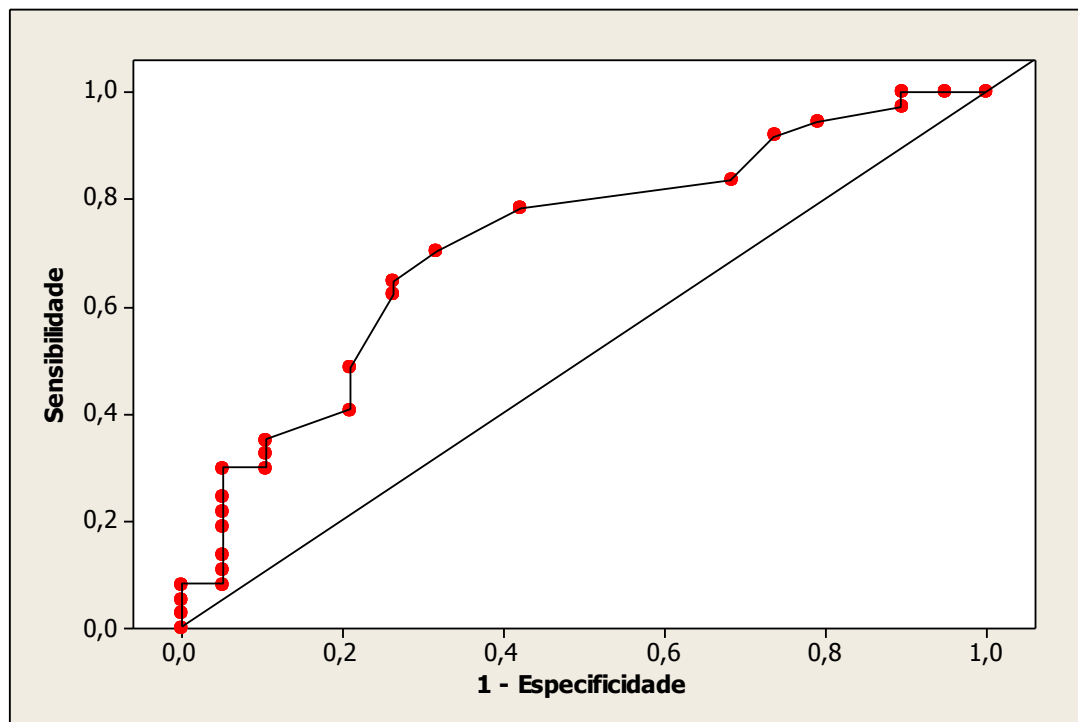


Figura 17 - Curva ROC para a latência da onda O do PEATE com estímulo de fala.

Tabela 29 - Coordenadas da Curva ROC e valores de corte para a latência da onda O do PEATE com estímulo de fala.

Sensibilidade	1 - Especificidade	Corte
1,00	0,89	47,21
0,97	0,89	47,42
0,95	0,79	47,57
0,92	0,74	47,72
0,84	0,68	47,86
0,78	0,42	48,00
0,70	0,32	48,15
0,65	0,26	48,27
0,62	0,26	48,34

Na tabela 30, temos os valores de sensibilidade dos testes, separadamente, para os grupos TPA(C) e DEL, e das especificidades, quando são adotados os valores de corte apresentados. Nessa tabela, observa-se que a sensibilidade obtida no grupo DEL é maior do que as obtidas pelo grupo TPA(C). Este fato já era esperado, uma vez que o grupo DEL se distancia mais do grupo DT do que o grupo TPA(C).

Como podemos observar na Tabela 30, a onda que possui melhor especificidade e sensibilidade, para ambos os grupos, foi à onda A.

Tabela 30 – Valores de Sensibilidade e de especificidade do PEATE com estímulo de fala.

Ondas	Cortes	Especificidade	Sensibilidade	
			TPA(C)	DEL
V	6,48	0,62	0,45	0,70
A	7,51	0,81	0,80	0,72
C	17,82	0,81	0,60	0,72
D	22,33	0,78	0,60	0,80
E	30,79	0,62	0,40	0,76
F	39,54	0,64	0,52	0,64
O	48,00	0,78	0,64	0,88

Nas figuras 18 a 24, apresentamos os gráficos dos valores individuais da latência para cada onda. Cada ponto representa o valor de latência para cada indivíduo. Além disso, representamos, também, nesses gráficos, os valores de corte.

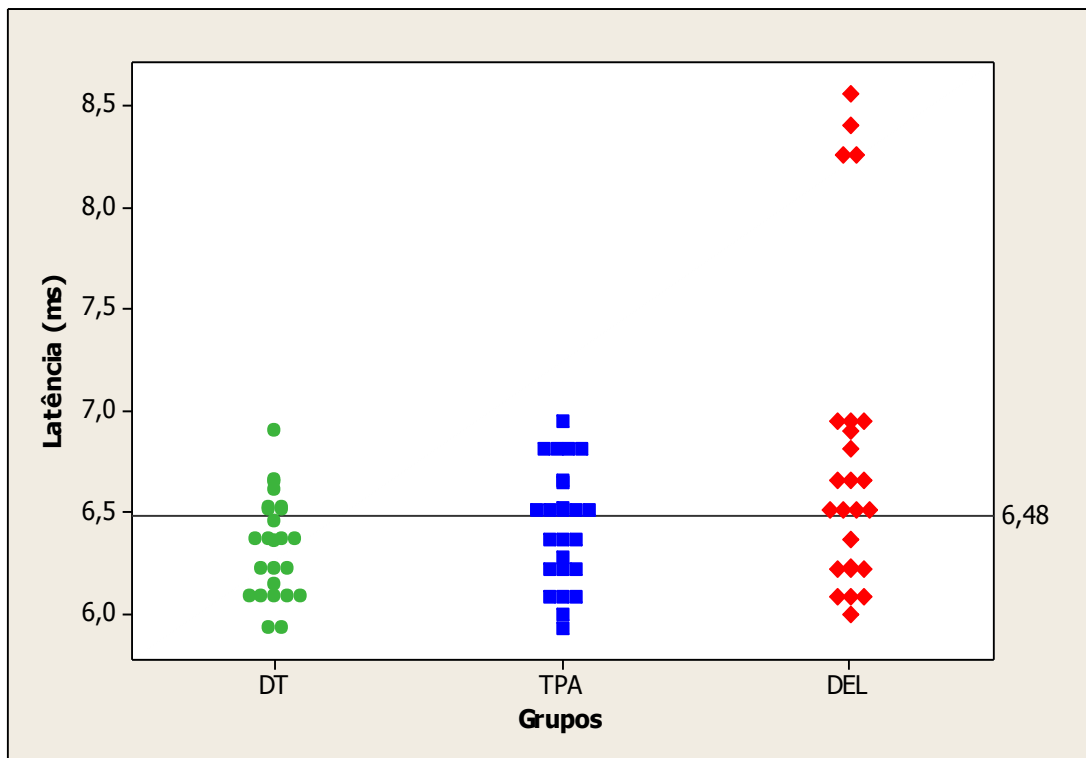


Figura 18 - Distribuição dos valores individuais com o valor de corte obtido na curva ROC para a latência da onda V do PEATE com estímulo de fala nos três grupos.

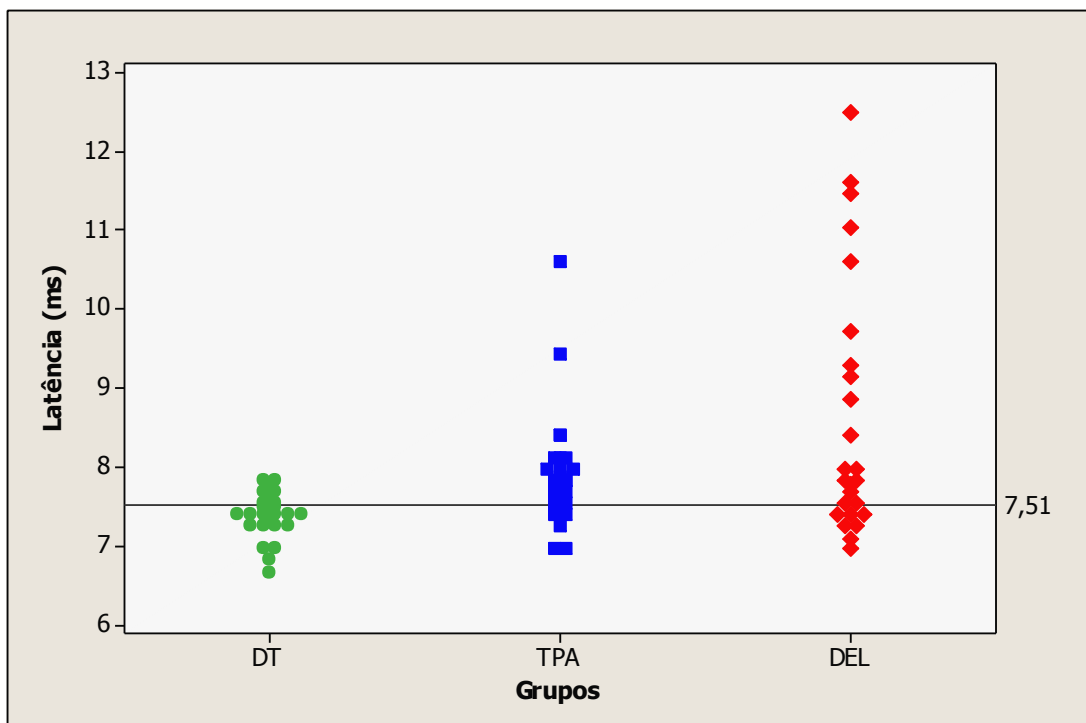
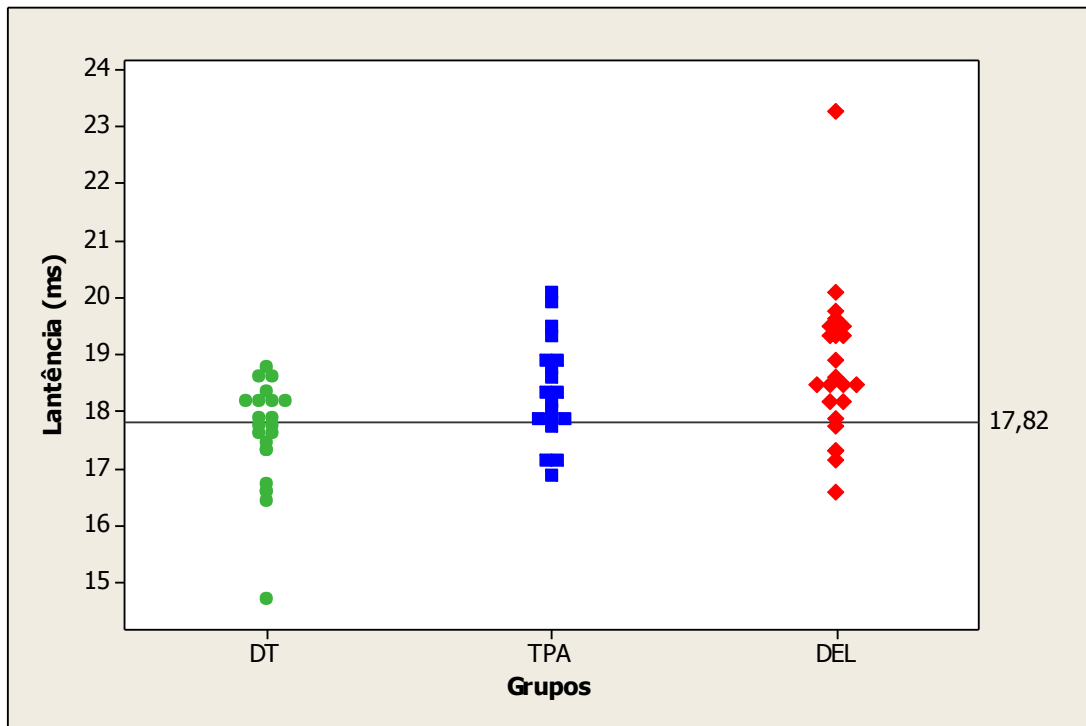


Figura 19 - Distribuição dos valores individuais com o valor de corte obtido na curva ROC para a latência da onda A do PEATE com estímulo de fala nos três grupos.



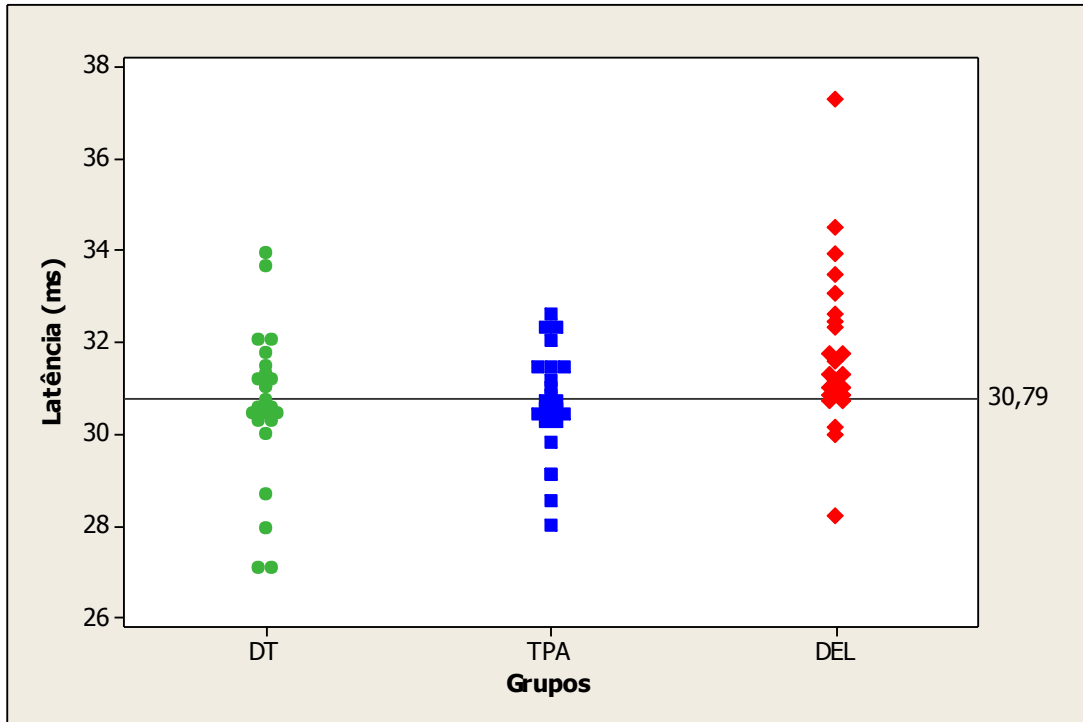


Figura 22 - Distribuição dos valores individuais com o valor de corte obtido na curva ROC para a latência da onda E do PEATE com estímulo de fala nos três grupos.

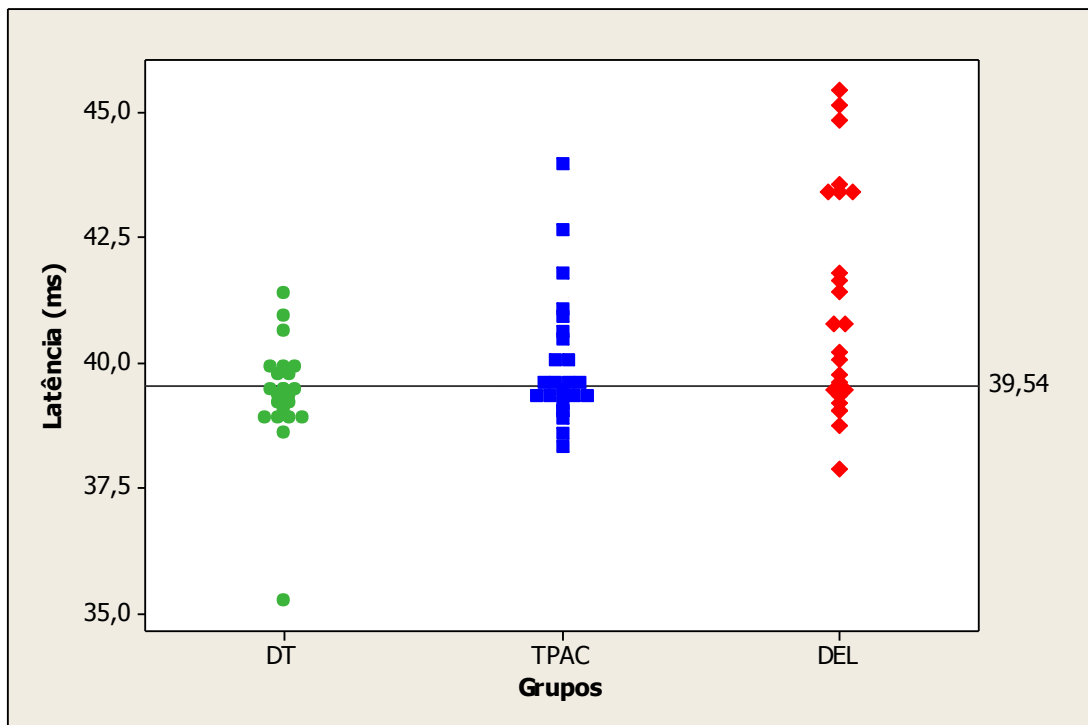


Figura 23 - Distribuição dos valores individuais com o valor de corte obtido na curva ROC para a latência da onda F do PEATE com estímulo de fala nos três grupos.

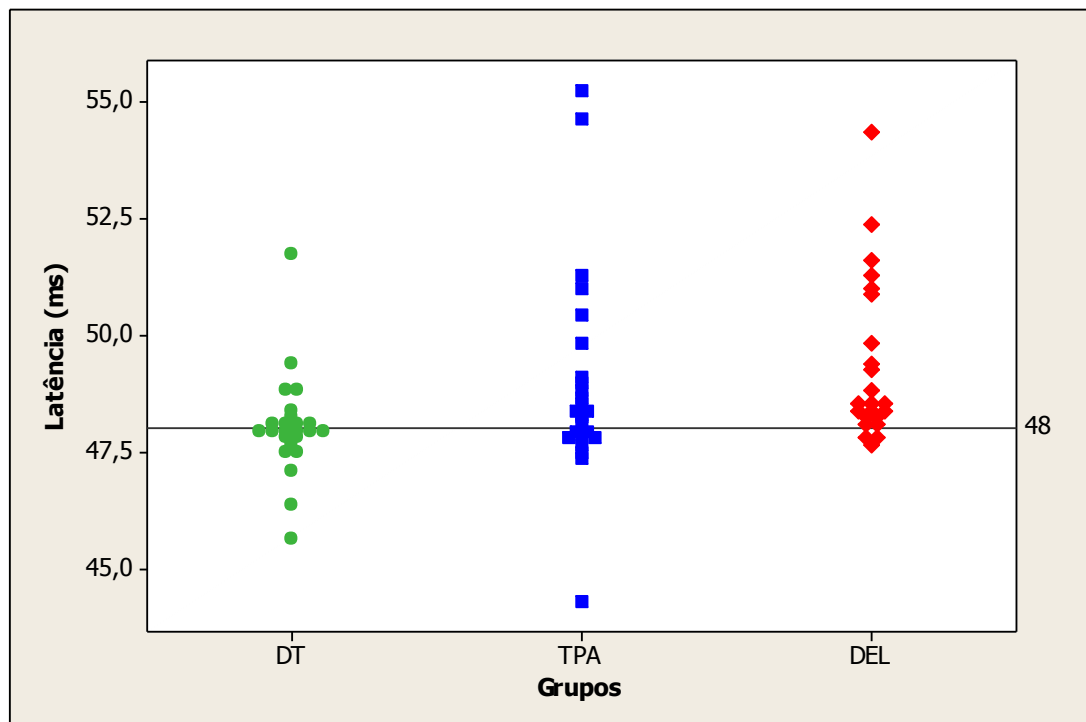


Figura 24 - Distribuição dos valores individuais com o valor de corte obtido na curva ROC para a latência da onda O do PEATE com estímulo de fala nos três grupos.

Os gráficos mostram que, com os cortes obtidos, a maior parte dos indivíduos normais (DT) possui limiares dentro da normalidade, enquanto que a maioria dos indivíduos dos grupos TPA(C) e DEL apresenta latências superiores.

Quadro 10. Resumo dos resultados obtidos para a sensibilidade e especificidade do PEATE com estímulo de fala.

Resumo dos Resultados do PEATE com estímulo de fala

- a. Os valores de sensibilidade obtidos no grupo DEL são maiores do que as obtidas pelo grupo TPA;
- b. Os valores de corte para as latências das ondas do PEATE com estímulo de fala, em sua maioria, corresponderam aos valores médios obtidos no grupo DT;
- c. Para os valores de corte encontrados, a maior parte do grupo DT possui limiares dentro da normalidade.

5.6. Avaliação Eletrofisiológica Cortical

5.6.1. MMN com estímulo de fala

A seguir, serão comparados os resultados do MMN nos três grupos avaliados. Os resultados apresentados estão em forma de latência (descrito em milissegundos – ms) e amplitude (descrito em microvolts - μV). As medidas de amplitude foram analisadas e calculadas colocando-se um cursor de referência no ponto de polaridade positiva anterior ao MMN (*on-MMN*) e posterior ao MMN (*off-MMN*).

Todos os indivíduos do grupo DT apresentaram resposta no MMN, enquanto que apenas 84% dos indivíduos do grupo TPA(C) (21/25 indivíduos) e 76% do grupo DEL (19/25 indivíduos) apresentaram resposta para este potencial. Desta forma, para as análises a seguir, foram excluídos os indivíduos que não apresentaram resposta no MMN.

Na tabela 31, observamos que a média de latência do MMN no grupo DT foi menor que os valores de TPA(C) e DEL. Também é possível observar, através da mediana, que 50% do grupo TPA(C) possuem valores de latência para o MMN maiores que 257,37 ms, ou seja, acima do valor de 250 ms proposto por Näätänen et al. (2007). Para os valores máximos de latência, os grupos TPA(C) e DEL apresentaram valores semelhantes.

Para a medida de amplitude *on-MMN*, o grupo DT apresentou maiores valores de amplitude, quando comparados aos dos grupos TPA(C) e DEL. Contudo, na medida de amplitude *off-MMN*, os valores dos grupos DT e TPA(C) foram bastante semelhantes.

Tabela 31 - Estatística descritiva para os valores de resposta MMN, considerando as medidas de latência e amplitude, nos três grupos avaliados

	Latência MMN			Amplitude <i>on</i> -MMN			Amplitude <i>off</i> -MMN		
	DT	TPA(C)	DEL	DT	TPA(C)	DEL	DT	TPA(C)	DEL
Média	205,33	239,67	241,54	2,44	2,28	1,65	2,44	2,44	1,28
DP	39,44	57,60	43,41	2,15	1,23	1,11	1,79	1,62	0,69
Mínimo	140,78	152,23	164,72	0,39	0,67	0,20	0,24	0,20	0,35
Mediana	198,03	257,37	237,59	2,15	1,97	1,43	1,97	1,91	1,16
Máximo	276,11	308,38	313,59	11,10	4,69	4,30	7,87	5,54	2,64

A Figura 25 mostra o diagrama de barras com intervalo de confiança (95%) das médias e o nível de significância na comparação entre as médias dos três grupos (p -valores). Esse gráfico demonstra que os grupos TPA(C) e DEL possuem valores de latência significativamente maiores do que os valores de latência do grupo DT.

Em relação à medida de amplitude, apesar do grupo DT mostrar, no diagrama de barras, maiores amplitudes, o diagrama de barras de erro indica que não houve diferença na maioria das comparações entre os grupos, com exceção da amplitude *off*-MMN, na qual encontramos diferença estatisticamente significativa na comparação entre o grupo DT e DEL.

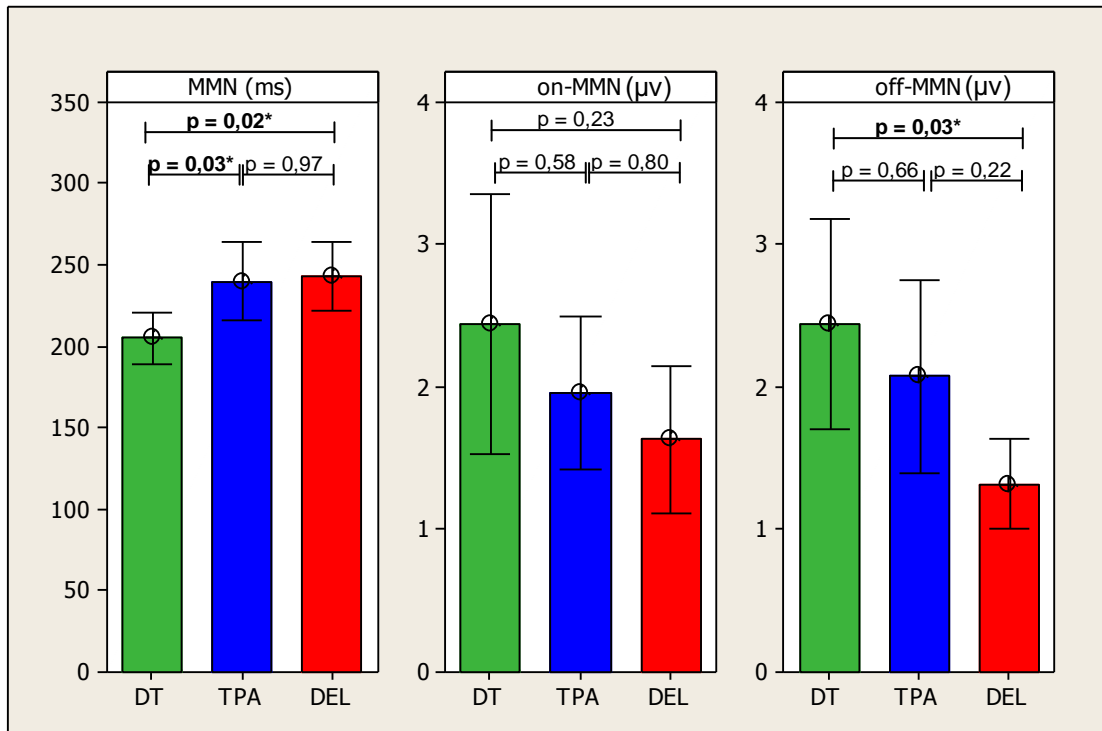


Figura 25 – Comparação entre as médias dos três grupos para latência e amplitudes MMN

Quadro 11. Resumo dos resultados obtidos para o MMN com estímulo de fala.

Resumo dos Resultados do MMN com estímulo de fala

1. Latência:

- a. A ausência do MMN foi maior nos grupos TPA(C) e DEL;
- b. Os valores de latência do MMN mostraram-se significativamente maiores nos grupo TPA(C) e DEL, quando comparados aos do grupo DT.

2. Amplitude:

- a. Apesar de verificarmos – em relação aos valores médios – valor de amplitude maior no grupo DT, quando comparados aos dos outros grupos, foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas para a medida *off-MMN* entre os grupos DT e DEL

5.6.2. P300 com estímulo *tone burst*

A seguir, serão comparados os resultados do P300 nos três grupos avaliados. De semelhante modo, os resultados apresentados estão em forma de latência (descrito em milissegundos – ms) e amplitude (descrito em microvolts - μV). As medidas de amplitude foram analisadas e calculadas colocando-se um cursor de referência no ponto de polaridade negativa anterior ao P300 (*on-P300*) e posterior ao P300 (*off-P300*).

A presença do P300 não foi 100% obtida em nenhum dos grupos. A presença do P300 foi observada em 96% do grupo DT (24/25 indivíduos), 68% no grupo TPA(C) (16/25 indivíduos), e 64% no grupo DEL (17/25 indivíduos). Ressaltamos que todos os indivíduos foram capazes de realizar a avaliação do P300, discriminando os tons infrequentes dos frequentes. Essa tarefa é necessária e fundamental para a realização da avaliação (ver páginas 39 e 40). Da mesma forma que na análise do MMN, nas análises a seguir, os indivíduos que não apresentaram resposta no P300 foram excluídos das mesmas.

Na Tabela 32, observamos que os valores de média e mediana da latência do P300 no grupo DT foram menores que os valores encontrados nos grupos TPA(C) e DEL.

Observando os valores de amplitudes, podemos verificar que, na amplitude *on-P300*, o grupo DT apresentou maiores valores de média e mediana em relação aos grupos TPA(C) e DEL. No entanto, já na amplitude *off-P300*, essa diferença foi atenuada, aproximando os valores e, assim, tornando a amplitude semelhante entre os três grupos.

Tabela 32 - Estatística descritiva para os valores de resposta P300, considerando as medidas de latência e amplitude, nos três grupos avaliados

	Latência P300			Amplitude <i>on-P300</i>			Amplitude <i>off-P300</i>		
	DT	TPA	DEL	DT	TPA	DEL	DT	TPA(C)	DEL
Média	332,11	353,90	346,7	7,53	6,35	4,67	6,66	6,60	5,73
DP	34,62	31,74	34,95	3,55	4,26	2,93	3,83	4,65	2,08
Mínimo	279,23	297,97	280,27	1,26	1,16	1,07	1,93	1,92	1,37
Mediana	329,72	362,51	352,10	6,75	5,75	4,10	5,69	4,65	5,93
Máximo	381,25	395,83	394,79	13,49	18,39	11,95	16,19	19,54	8,24

A Figura 26 mostra o diagrama de barras com intervalo de confiança (95%) das médias e o nível de significância na comparação entre as médias dos três grupos (p-valores). Esse gráfico demonstra que os grupos TPA(C) e DEL possuem maiores valores de latência, quando comparados aos do grupo DT. Em relação à medida de latência e amplitude, apesar das diferenças observadas no diagrama de barras para as médias, o diagrama de barras de erro indica que não há diferença estatisticamente significativa entre essas médias, uma vez que as barras de erro se sobrepõem.

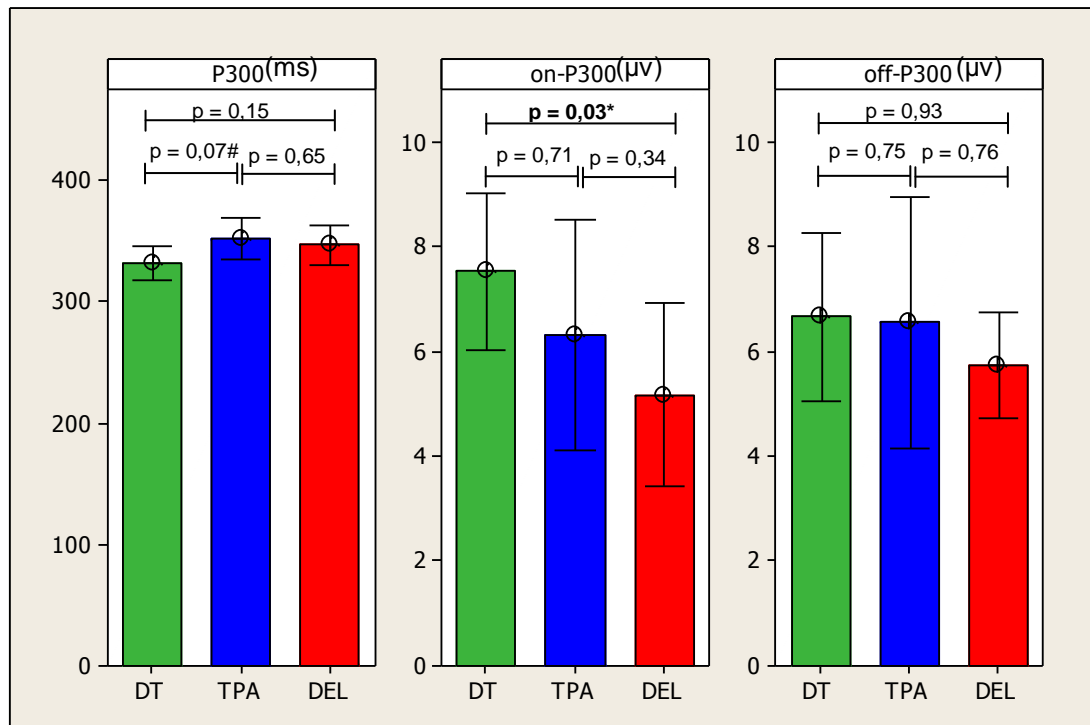


Figura 26 - Comparação entre as médias dos três grupos para latência e amplitudes P300.

Quadro 12. Resumo dos resultados obtidos para o P300 com estímulo *tone burst*.

Resumo dos Resultados do P300 com estímulo *tone burst*

1. Latência:

- A ausência do P300 foi observada em mais de 30% nos grupos TPA(C) e DEL;
- Os valores de latência do P300 mostraram-se valores médios maiores nos grupo TPA(C) e DEL, mas não houve diferenças estatisticamente significantes entre esses grupos e o grupo DT.

2. Amplitude:

- Apesar de verificarmos – em relação aos valores médios – valor de amplitude maior no grupo DT, quando comparado aos dos outros grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo DT e os grupos TPA(C) e DEL.

Díscussão

6 – DISCUSSÃO

A partir da hipótese de que as dificuldades no processamento de fala estão diretamente relacionadas a um déficit na codificação neural destes sons nos diferentes níveis da via auditiva, discutiremos os resultados encontrados em nosso estudo.

A fim de auxiliar o melhor entendimento das análises críticas que permeiam a discussão sobre os resultados encontrados nesse estudo, esse capítulo seguirá a mesma estrutura de divisão apresentada no capítulo de Resultados.

6.1. Caracterização da amostra

Na amostra estudada, observou-se maior número de indivíduos do gênero masculino (72%), tanto no grupo TPA(C), quanto no grupo DEL (Tabela 2). A ocorrência desse predomínio pode estar relacionada ao fato de que indivíduos do gênero masculino possuem maiores riscos para alterações de processamento e linguagem (Bishop, 1987; Chermak e Musiek, 1997). Conforme documentado por alguns autores, alterações de linguagem possuem maior ocorrência no gênero masculino (Bishop, 1997; Lewis, 1992; Rice et al., 1998; Shriberg, Tomblin, & McSweeny, 1999; Tallal et al., 1989; Choudhury e Benasich, 2003).

Katz e Wilde (1994) e Chermak e Musiek (1997) também constataram prevalência duas vezes maior no gênero masculino em relação ao feminino

para as alterações de processamento auditivo (central). Chermak e Musiek (1997) justificaram esse fato pela presença de outras possíveis alterações que podem co-existir com o transtorno do processamento auditivo (central), incluindo atraso no desenvolvimento de linguagem, problemas de aprendizado, e déficits de atenção com e sem hiperatividade.

Algumas hipóteses têm sido levantadas para tentar explicar essa prevalência. A maioria delas está relacionada à exposição hormonal no período pré-natal e o impacto dessa exposição na organização do córtex.

Segundo essa hipótese, a exposição a altos níveis de testosterona *in utero* poderia retardar o desenvolvimento do hemisfério esquerdo, ocasionando mudanças funcionais (Kelso et al., 2000) e influenciando no desenvolvimento da organização cerebral, especialmente para a linguagem (Geschwind e Galaburda, 1985). Estes estudos sugeriram que a exposição a esses hormônios pode tornar o cérebro masculino mais susceptível aos efeitos adversos, enquanto outros atribuem a exposição aos hormônios femininos o papel de proteção a eventuais danos da região cortical contra consequências nocivas (Roof, Duvdvani e Stein, 1993).

Geschwind e Behan (1982) também utilizaram a hipótese hormonal (testosterona) para explicar a alta incidência de homens com problemas de “desenvolvimentos”. Esses autores observaram que o esplênio, responsável pela transmissão auditiva e visual entre os hemisférios, é geralmente mais largo e bulboso em indivíduos do gênero feminino, quando comparados aos do gênero masculino. Assim, as diferenças encontradas no corpo caloso

entre os gêneros foram atribuídas à exposição hormonal (DeLacoste-Utamsing e Holloway, 1982; Witelson, 1989).

Outros estudos também apontaram diferenças sexuais no padrão do fluxo sanguíneo cerebral durante a realização de tarefas verbais (Wood et al., 1991).

Portanto, os estudos científicos têm favorecido a noção de diferenças entre gêneros no padrão de organização cerebral, particularmente relacionada a funções de linguagem e processamento de informações.

Desta forma, é possível vislumbrar que exposições hormonais *in utero* e organização cerebral podem estar relacionadas com as diferenças, encontradas neste estudo, entre os gêneros masculino e feminino.

6.2. Avaliação Comportamental do Processamento Auditivo (Central)

Os resultados da avaliação comportamental do processamento auditivo (central) - os quais estão expostos nas Tabelas 3 a 8 - mostraram que o desempenho obtido pelos grupos TPA(C) e DEL foram piores, se comparados aos do grupo DT. Em outras palavras, as crianças com DEL, assim como as que possuem TPA(C), mostraram dificuldades nas habilidades de compreensão de fala em condições de escuta degradada (ruído e/ou fala competitiva) e dificuldade no processamento de estímulos não verbais (discriminação, ordenação, integração binaural e transferência inter-hemisférica dos estímulos acústicos apresentados), o que poderia resultar em dificuldades na percepção precisa da fala e, conseqüentemente,

o comprometimento da integridade do processamento de fala e sua produção.

Mesmo depois de anos de pesquisas, ainda não há um consenso sobre a diferenciação entre os grupos TPA(C) e DEL: há controvérsia sobre a existência do verdadeiro “transtorno” do processamento auditivo como etiologia única e distinta de outros problemas de aprendizado e linguagem (Moore, 2006; Dawes e Bishop, 2009; Ferguson et al., 2011). Considerada há décadas como uma das hipóteses, ainda controversa, consiste em admitir que o transtorno de processamento auditivo possua uma relação causal com o Distúrbio Específico de Linguagem (Tallal e Piercy, 1973; Benasish e Tallal, 1996; Tallal, 2000; Banai et al., 2007; Basu et al., 2009).

Esses resultados parecem confirmar nossas hipóteses, as quais são corroboradas por muitos estudos que indicam que alterações no processamento auditivo (central) co-existem com distúrbios de linguagem (Tallal e Stark, 1981; Bellis, 1999).

Entretanto, além de identificarmos um pior desempenho do grupo DEL, em relação ao grupo DT, identificamos também que as crianças com DEL foram piores que as crianças com o TPA(C) nos testes que utilizam estímulos verbais (FR/DD). Esses resultados fazem sentido quando pensamos que é justamente o grupo DEL, e não o grupo com TPA(C), que apresenta atraso no desenvolvimento de linguagem, e que ainda possuem dificuldades atuais com relação à linguagem expressiva e/ou receptiva.

Uma das habilidades fundamentais para a aquisição da linguagem é a habilidade de processar e categorizar estímulos auditivos que ocorrem em

milissegundos (como acontece com os sons da fala). Estudos têm encontrado falhas no processamento auditivo em crianças com DEL (Hill, Hogben e Bishop, 2005; Dlouha, Novak, Vokral, 2007).

Levando em consideração que o processamento temporal está inserido em todos os testes para avaliar o processamento auditivo, aplicados neste estudo, levantamos duas hipóteses: A primeira está relacionada aos estudos de Tallal (Tallal e Piercy, 1974; Tallal et al., 1996; Tallal, 2000), os quais atribuem à alteração no processamento auditivo temporal de mudanças acústicas os déficits ou atrasos na aquisição da linguagem. Segundo essas pesquisas, alterações no processamento temporal poderiam resultar em possíveis comprometimentos na percepção de fonemas e em outros aspectos da linguagem e leitura, os quais dependem de representação fonêmica precisa.

Contudo, a hipótese de Tallal (Tallal e Piercy, 1974; Tallal et al., 1996; Tallal, 2000) tem sido questionada, uma vez que outros estudos não têm confirmado os mesmos resultados, aumentando as controvérsias sobre a etiologia do DEL. Há alguns estudos que evidenciam, em crianças com dificuldades de linguagem, desempenho adequado nas tarefas de discriminação e processamento temporal de estímulos auditivos, utilizando potenciais evocados (Tomblin et al., 1995), testes psicoacústicos (Helzer et al., 1996), e testes de percepção de fala (Sussman, 1993).

Apesar disso, se levarmos em consideração que déficits no processamento auditivo, isoladamente, não representam uma via causal para os transtornos de linguagem, então esses achados não

necessariamente se contradizem, co-existindo evidências da relação entre processamento auditivo e problemas de linguagem (Benasich e Tallal, 2002).

A segunda hipótese, referente ao pior desempenho das crianças com DEL em relação às crianças com TPA, mostrado neste estudo, pode estar relacionada ao fato de que outros fatores estariam comprometidos nas crianças com DEL, além daqueles já comprometidos em crianças com TPA. De acordo com Bishop et al. (1999), os transtornos de linguagem devem ser resultado de múltiplos fatores (que incluem o processamento auditivo, processamento de linguagem e funções cognitivas superiores) que atuam sinergicamente. Isso explica o fato de que algumas crianças mostram alteração no processamento auditivo e desenvolvimento normal de linguagem.

Na pesquisa atual, as diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TPA(C) e DEL não foram corroboradas pelos resultados encontrados por Ferguson et al., (2011) e Miller e Wagstaff (2011). Estes pesquisadores não encontraram diferenças entre os grupos TPA(C) e DEL para as medidas de linguagem, comunicação, habilidades cognitivas, habilidades de processamento auditivo, entre outras.

Apesar dessa aparente controvérsia, parece indiscutível o fato de que crianças com DEL apresentam dificuldades em processamento de estímulos breves, ou apresentados de forma rápidos (Leonard, 1998), e na discriminação de frequências (Mengler et al. 2005 ; Hill et al., 2005; Rinker et al., 2007).

Outra particularidade apresentada apenas pelo grupo DEL, nesta pesquisa, foi o pior desempenho da orelha esquerda em relação à direita, tanto para o teste monótico, quanto para o teste dicótico (Tabelas 3 e 5).

Diferenças hemisféricas são evidentes no processamento normal dos sons da fala (Phillips e Farmer, 1990) e o modelo apresentado por Kimura (1961) evidencia a vantagem da orelha direita, ou seja, efeito de lateralidade para o hemisfério esquerdo para os sons de fala apresentados de forma dicótica. Apesar disso, é esperada uma diminuição dessa assimetria entre as orelhas com o aumento da idade, sendo isso um provável marcador da maturidade e aprimoramento dos processos da audição (Moncrieff, 2011).

Desta forma, poderíamos sugerir que as diferenças entre orelhas, encontradas em nosso estudo somente nas crianças com DEL, seriam condizentes com anormalidades na transmissão da informação auditiva da orelha não dominante em direção ao hemisfério dominante para a linguagem via corpo caloso (Morton, 1994; Swanson e Cochran, 1991), possivelmente devido a um atraso maturacional (menos mielinização no cérebro imaturo), ou a comprometimentos no sistema auditivo (Wilson e Jaffe, 1996; Keith e Anderson, 2007; Roup, 2011). Segundo Moncrieff (2011), as evidências que são encontradas sobre diferenças entre a orelha direita e esquerda consistem em um importante aspecto relativo à imaturidade na habilidade de escuta dicótica.

Outra possibilidade relativa aos nossos achados seria a de que as crianças com DEL, ao invés de apresentarem uma vantagem da orelha

direita, estariam, na verdade, apresentando uma desvantagem da orelha esquerda em relação à orelha direita (Moncrieff e Black, 2008).

O déficit encontrado, neste estudo, para a orelha esquerda nos dois testes comportamentais, combinados com o déficit na tarefa de processamento auditivo temporal, através do teste de padrão de frequência, parece ser consistente com a hipótese de uma ineficiência da função inter-hemisférica da informação auditiva, sendo essa função exercida pelo corpo caloso, que é a maior via de associação entre os hemisférios cerebrais (Machado, 2004).

Sabemos que as vantagens apresentadas, por qualquer que seja a orelha, podem refletir em diferenças funcionais entre os hemisférios cerebrais. Contudo, esse conceito tem sido descrito na literatura mediante tarefas dicóticas, mas não em tarefas monóticas.

As primeiras aplicações de testes utilizando “fala com ruído”, realizadas por Sinha (1959), reportaram déficits na orelha contralateral a lesões corticais. Estudos subsequentes têm mostrado, no teste “fala com ruído”, déficits contralaterais ao hemisfério com implicações no córtex auditivo (Morales-Garcia e Poole, 1972; Heilman et al., 1973). Contudo, não são afetados pela transferência inter-hemisférica (corpo caloso).

Considerando os dados encontrados, o maior déficit encontrado na orelha esquerda no teste dicótico, somado ao desempenho anormal na orelha esquerda no teste monótico “Figura com Ruído”, sugere que ou há um envolvimento do hemisfério direito, ou possivelmente o hemisfério direito e a transferência inter-hemisférica (Musiek et al., 1984).

Uma consideração que deve ser feita sobre a possível alteração encontrada, referente ao hemisfério direito, pode estar relacionada à sua função no processamento da linguagem, havendo evidências entre o processamento da fala em cada hemisfério cerebral. Pesquisas indicam que o córtex auditivo esquerdo é responsável pelos parâmetros temporais, enquanto que o córtex auditivo direito é responsável pelos parâmetros espectrais, ou seja, relativo a frequências (Firszt et al., 2006).

Neste sentido, estudos utilizando exames de imagem têm mostrado maior ativação no córtex auditivo esquerdo em relação ao córtex direito, para mudanças rápidas temporais no estímulo (Zatorre e Berlin, 2001; Schonwiesner et al., 2005). Segundo Boemio et al. (2005), há maior ativação no córtex auditivo do hemisfério esquerdo para um estímulo de menor duração, enquanto que, para o mesmo estímulo, com maior duração, houve maior ativação no hemisfério direito.

Esses estudos nos indicam que o processamento de mudanças temporais rápidas, importantes para o processamento da fala, acontece melhor no hemisfério esquerdo, e que informações tonais ou espectrais são mais eficientemente processadas no córtex auditivo direito (Zatorre et al., 2002).

Outra consideração que pode ser feita para a possível alteração encontrada no hemisfério direito em crianças com DEL, nos testes comportamentais da avaliação do PA(C) com estímulos verbais, estaria relacionada ao fato de que essas crianças teriam a função da linguagem lateralizadas para o hemisfério direito (Whitehouse e Bishop, 2008).

Mediante as hipóteses levantadas, podemos considerar que as possíveis causas da assimetria entre orelhas encontradas apenas nas crianças com DEL poderiam estar relacionadas tanto a um atraso maturacional - principalmente no que se refere à transmissão inter-hemisférica (corpo caloso) - quanto a um comprometimento em hemisfério direito, prejudicando o processamento eficiente das informações espectrais contidas nos estímulos de fala.

6.3. Avaliação Eletroacústica – Supressão das EOAT

Uma vez que pretendíamos estudar a contribuição de diferentes níveis da via auditiva no processamento de sinais acústicos, a utilização da supressão contralateral das EOAT, em nosso estudo, deu-se, primeiramente, porque esse fenômeno tem sido ligado à função do feixe olivococlear medial (FOCM) e vias auditivas eferentes no tronco encefálico. Além disso, essa avaliação tem se estabelecido como ferramenta objetiva e não invasiva para explorar a funcionalidade do FOCM e, desta forma, possibilitar o fornecimento de maiores informações sobre a via auditiva descendente (eferente) no tronco encefálico (Collet, 1993).

No presente estudo, nós investigamos a supressão das EOAT em crianças com TPA(C) e DEL, comparando-as a crianças com DT. Nossos resultados (Tabela 9 e 10) mostram que, tanto para o grupo TPA(C), quanto para o grupo DEL, foram obtidos menores valores de supressão das EOAT, quando comparados ao grupo DT, replicando resultados encontrados em crianças com alteração no processamento auditivo e transtornos de

linguagem (Bar-Haim et al., 2004; Garinis et al., 2008; Glatke, 2001; Hood et al., 2003; Muchnik et al., 2004; Sanches e Carvallo, 2006; Yalçinkaya et al., 2010).

Glatke (2001) também demonstrou que a supressão dos EOAT foi ausente em crianças pré-escolares com atraso no desenvolvimento de linguagem.

Clarke et al. (2006) mediram a supressão das EOAT em um grupo de 18 crianças com idade entre 7 e 11 anos, com DEL, e as compararam a um grupo controle. Diferente dos resultados encontrados por este estudo e dos achados de Glatke (2001), os investigadores não encontraram diferença entre os grupos DEL e controle.

Em contrapartida, Butler et al. (2011), que investigaram o efeito de supressão das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) (efeito esse mencionado no estudo como inibição contralateral) em crianças com TPA(C), comparando-as com um grupo de crianças normais, não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os valores de supressão nos grupos estudados. Os autores justificaram que as diferenças encontradas em seus resultados, quando comparados aos encontrados por Muchnik et al. (2004) e Carvallo e Sanches (2006), ocorreram em virtude dos diferentes métodos aplicados, menor quantidade de indivíduos e, ainda, aos questionáveis critérios para a classificação do diagnóstico de TPA(C).

Em nosso estudo, os achados referentes a uma diminuição do efeito de supressão das EOAT nos grupos TPA(C) e DEL podem constituir uma evidência neurofisiológica da redução da função da FOCM nesses grupos, sugerindo uma diminuição do efeito inibidor do sistema eferente nessas

populações. Esses resultados corroboram os achados de vários estudos que também encontraram significativa redução do efeito de supressão das EOAT em crianças com problemas de linguagem e alteração no processamento auditivo (VeUILlet et al., 1999; Bar-Haim et al., 2004; Muchnik et al., 2004; Sanches e Carvallo, 2006; Yalçinkaya et al., 2010).

Como mencionado por Abdala et al. (1999), o papel do sistema eferente medial no processamento auditivo de estímulo ainda não é claro (Butler et al., 2011). Contudo, diferentes estudos (Giraud et al., 1997; Kumar e Vanaja, 2004) têm encontrado forte correlação entre o FOCM e o desempenho auditivo na presença de ruído de fundo. Recentemente, estudos utilizando modelos computacionais cocleares e reconhecimento de fala mostraram que a ativação do efeito do FOCM melhorou o reconhecimento de fala no ruído (Messing et al., 2009; Brown et al., 2010).

Desta forma, esses fatores nos conduzem a hipótese de que deve existir, de fato, ligação entre as dificuldades de processamento dos sinais de fala na presença de ruído, apresentado por crianças com TPA(C) e DEL, e a redução da atividade do FOCM, os quais explicariam os resultados do presente estudo e as dificuldades, descritas na literatura, encontradas nesses grupos. Em outras palavras, a diferença encontrada na supressão das EOAT na presente investigação, e em trabalhos publicados anteriormente (Guinan, 2006; Muchnik et al., 2004) sugerem disfunção neural em níveis mais baixos do processamento, no nível do FOCM, resultando na diminuição da habilidade de detectar estímulos-alvo no ruído.

Mas porque ocorreria essa disfunção neural? Uma das hipóteses, que pode ser considerada importante, está ligada à imaturidade da FOCM. Pesquisas apontam evidências sobre os processos maturacionais do FOCM (Abdala et al., 1999; Guinan 2006), mostrando que a mielinização tem um papel importante no aprimoramento da via eferente. Schochat e Musiek (2006) discutiram a importância da maturação do SNAC na aquisição das habilidades de processamento auditivo e a importância desse conhecimento no diagnóstico de crianças com transtornos de processamento auditivo.

Vários estudos têm sugerido que crianças com DEL possuem uma imaturidade global (Bishop, 2002; Marton, 2009), incluindo atraso no desenvolvimento das habilidades perceptuais e linguísticas (Tallal et al., 1976; McArthur e Bishop, 2004; Bishop e McArthur, 2004; Bishop e McArthur, 2005).

Embora a imaturidade neural seja uma explicação plausível, outra possibilidade seria a deficiência na liberação de neurotransmissores, especialmente acetilcolina (ACh), durante a ativação do FOCM. Maison et al. (2007) reportaram uma “perda da supressão com melhoria lenta” em camundongos quando receptores nicotínicos de acetilcolina foram obstruídos por esticnina, durante as avaliações das EOAPD e dos componentes do potencial de ação. Estes achados sugerem que uma deficiência no receptor e/ou no neurotransmissor deve ser responsável pela ausência de supressão.

Outra explicação para a redução da atividade do FOCM, evidenciada pela redução da supressão das EOAT, no presente estudo, não estaria

diretamente relacionada à disfunção neural, mas pode estar relacionada à hipótese corticofugal, ou seja, ao fato de que a supressão das EOAT estaria sob controle de estágios mais superiores do SNAC.

A ideia da modulação corticofugal em humanos vem dos achados que a estimulação elétrica no córtex auditivo pode resultar em uma redução da amplitude das EOA medidas na orelha contralateral (Perrot et al., 2006). Outros estudos também têm sugerido um controle *top-down* das vias auditivas descendentes corticofugal no sistema eferente olivococlear medial. (Bajo et al., 2010; Harkrider e Bower, 2009).

Desta forma, a hipótese corticofugal leva-nos a dizer que, uma vez que a modulação corticofugal não é limitada a estruturas do mesencéfalo, essa modulação pode explicar a razão de as crianças com DEL exibirem reduzida supressão das EOAT, em relação ao TPA(C) (Tabela 9 e 10), apesar de não serem encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

A vantagem significativa da orelha direita em relação à esquerda na supressão das EOAT, reportada por alguns autores, em indivíduos normais (Prasher et al., 1994; Khalifa e Collet, 1996), não foram replicados em nosso estudo, para nenhum dos grupos. Existem outros estudos – que corroboram os nossos resultados – os quais reportam respostas similares de ambas as orelhas (Giraud et al., 1995; Muchnik et al., 2004).

Outro achado significativo em nosso estudo foi a presença de maiores níveis de respostas das EOAT na ausência e presença de ruído contralateral no grupo TPA(C), quando comparado aos grupos DT e DEL, sendo

estatisticamente significativa apenas na condição “ausência de ruído contralateral”.

Por outro lado, semelhante aos achados apresentados neste estudo, Muchnik et al. (2004) também encontraram maiores níveis de EOAT para o grupo com TPA(C) em comparação ao grupo controle.

Uma possível explicação para esses resultados parte do estudo em animais realizado por Kakigi et al. (1997). Os autores mostraram um aumento dos níveis das EOAT em chinchilas que tiveram a secção do cruzamento do feixe olivococlear. Eles sugeriram que estes achados foram manifestos pela redução do controle inibitório (pela redução da força de atuação do FOC) no mecanismo das células ciliadas externas.

Apesar das evidências sobre a função do FOCM estarem relacionadas ao processamento dos sinais de fala na presença de ruído, é importante salientar que essa habilidade é resultado de vários mecanismos neurobiológicos diferentes, tanto de vias aferentes, quanto eferentes, e não deve ser resumida apenas à função do FOCM. Por isso, podemos somente sugerir que a redução da função da FOCM, demonstrada pela diminuição do efeito de supressão das EOAT nas crianças com TPA(C) e DEL, reflete somente uma parte específica da via auditiva eferente descendente, a qual pode estar alterada nessa população. Contudo, diante de várias hipóteses que explicam essa possível alteração, no presente estudo, não foi possível apontar as reais causas dessa alteração, nem se ocorreria por razões semelhantes ou diferentes em cada um dos grupos afetados.

6.4. Avaliação Eletrofisiológica em tronco encefálico – PEATE com clique e fala

6.4.1. PEATE com estímulo Clique

Os resultados encontrados na avaliação do PEATE com estímulo clique relevaram: (a) maiores amplitudes da onda III e do intervalo I-III para o grupo TPA; (b) maiores amplitudes da onda V e intervalos interpicos III-V e I-V para o grupo DEL (Tabelas 11 a 13).

Já é conhecido o fato de que o PEATE é dependente da sincronização na transmissão dos disparos de grande população de neurônios (Starr e Don, 1988; Burkard e Don, 2007). Por isso, alguns autores têm justificado que o aumento de latência no PEATE com estímulo clique pode ser consequência de um atraso sináptico (Yagi e Kaga, 1979; Burkard e Hecox, 1983; 1987a, 1987b). Atrasos na transmissão neural devido à incompleta mielinização e à reduzida eficiência sináptica também são sugeridos como explicação para o aumento de latência em algumas crianças (Pratt e Sohmer, 1976; Lasky 1984, 1997; Jiang et al., 1998).

Pensando nessa redução da velocidade de transmissão sob a ótica da neuroanatomia, Ponton e Eggermont (2007), descrevendo sobre as bases estruturais e maturacionais em tronco encefálico, apontaram que o trecho da via correspondente as ondas III-IV não possui nenhuma sinapse, apenas a condução do estímulo pelo axônio. Contudo, da onda III até a onda V, existe uma sinapse e esta alcança total desenvolvimento maturacional tardiamente, quando comparada à formação das outras ondas anteriores. Desta forma,

em nossos estudos, poderíamos sugerir que, somente o atraso observado na onda V poderia ser resultado de um atraso sináptico. Ainda de acordo com Ponton e Eggermont (2007), os valores observados em adultos podem ser obtidos somente se a velocidade de condução do potencial de ação aumentar de 5ms/segundo (correspondendo a 29^o semana de vida) para 20ms/segundo (velocidade esperada para o 3^o ano de vida). De qualquer forma, tanto a condução axonal, como a transmissão sináptica são responsáveis pela velocidade de transmissão do sinal neural (Moore et al., 1996; Ponton et al., 1996).

Embora Jirsa (2001) tenha encontrado latência da onda V prolongada em crianças com diagnóstico de TPA(C), a maioria dos estudos não encontrou, para o PEATE, diferenças de respostas entre populações clínicas estudadas, utilizando o estímulo clique (Gopal e Kowalski, 1999; Burkard e Sims, 2001; Cunningham et al., 2001; Hayes et al., 2003; Wible et al., 2004), e, por essa razão, a utilização de novos estímulos de diferentes complexidades, na avaliação dos PEATE, está sendo encorajada pela literatura dos últimos anos, a fim de se aprimorar a investigação das vias auditivas em tronco encefálico e, ainda, de se estudar os processos cognitivos e sensoriais embutidos no desempenho comportamental, principalmente em populações clínicas.

6.4.2. PEATE com estímulo de Fala

Este estudo mostrou que, desde a análise da morfologia da onda do PEATE com estímulo de fala, foi possível observar diferenças entre os três grupos estudados (Figura 8). Além disso, é possível notar maior diferença morfológica do traçado resultante deste potencial no grupo DEL, quando comparado aos outros grupos.

Mesmo considerando que as ondas V e A são as mais estáveis deste potencial, observamos a presença de “duplo-pico” para a onda A no grupo DEL (Figura 9). Provavelmente, por alguma razão, existe uma instabilidade neural para a formação dessa onda, o que causou o aparecimento desse duplo-pico para o grupo DEL.

Desta forma, é possível constatar, ainda a partir da análise morfológica da onda, que, ao contrário do PEATE com estímulo clique, o PEATE com estímulo de fala provê informações adicionais sobre diferentes características acústicas e sua codificação em nível de tronco encefálico. O PEATE com estímulo de fala tem se apresentado como um mecanismo para o entendimento das bases neurais para uma função auditiva normal, independente da atenção, tendo-se mostrado alterado em aproximadamente 30% de crianças com problemas de aprendizado (DEL, dislexia, entre outros) (Banai et al., 2005; Cunningham et al., 2001; Johnson et al., 2005; King et al., 2002; Wible et al., 2004).

As diferenças na codificação auditiva entre o estímulo clique e estímulo de fala devem ser derivadas das diferenças em suas próprias estruturas acústicas. O clique é um estímulo não-periódico, relativamente simples e de

curta duração, o qual possui uma banda larga de frequências. De forma semelhante, a sílaba consoante-vogal, como a sílaba /da/ usada neste estudo, possui inicialmente transição rápida de frequências baixas, o que torna este estímulo especialmente vulnerável a um rompimento na presença de ruído mascarante (Brandt e Rosen, 1980). A vogal que segue a consoante é a porção sustentada do estímulo e possui frequências muito mais altas que a consoante. Desta forma, nós podemos afirmar que a complexidade do estímulo de fala exigiu processos de codificação separados para o processamento dessas diferentes informações acústicas em um mesmo estímulo, a fim de codificar o som com maior precisão.

Essa possível representação neural dissociada uma da outra para o estímulo de fala deve-se especificadamente pelo modelo fonte-filtro. As características acústicas da fala fornecem ao ouvinte pistas que permitem tanto identificar o conteúdo fonético da mensagem, como informações relativas a quem está falando e a intenção da mensagem. Acusticamente, essas pistas são transmitidas por características da “fonte” e do “filtro”. O modelo fonte-filtro, proposto pelas pesquisas de Kraus e colaboradores, consiste em uma forma de se compreender o estímulo de fala: a “fonte” está relacionada à vibração das pregas vocais reagindo com o fluxo de ar dos pulmões. Já o “filtro” consiste na forma tomada pelo trato vocal e manipulações articulatorias da cavidade oral, língua, lábios e mandíbula (Johnson et al., 2005).

Embora as características da “fonte” e “filtro” ocorram simultaneamente no sinal de fala e na resposta obtida pelo PEATE, componentes específicos

da resposta do tronco encefálico refletem essas características acústicas separadamente, ou seja, as informações geradas pelas pregas vocais (por exemplo, frequência fundamental) são diferentes da representação da fala que seguem pelo restante do trato vocal, o qual serve como um “filtro” acústico (por exemplo, os elementos que compõem as estruturas dos formantes).

Além disso, outra explicação para as diferenças observadas entre a codificação do estímulo clique e do estímulo de fala envolve diferenças nas populações de neurônios recrutadas para a tarefa de codificação desses diferentes estímulos auditivos. Provavelmente, a codificação do estímulo de fala deve recrutar processos que não estão presentes na codificação do estímulo clique.

Nossa discussão sobre os resultados encontrados seguirá a seguinte subdivisão: Medidas Temporais e Medidas de Codificação Espectral. Nessas duas subdivisões, serão agrupados os domínios *Onset* e *Fronteiras do Envelope* para as medidas temporais e os domínios *Espectro Temporal*, e *Pitch* e *Harmônicos* para as medidas de Codificação Espectral. Esse modelo de subdivisão foi proposto uma vez que pesquisadores têm sugerido que as características dos componentes da resposta do PEATE com estímulo de fala são processadas por mecanismos neurais distintos, ou seja, são componentes funcionalmente dissociados uns dos outros (Russo et al., 2004; Kraus e Nicol, 2005; Abrams et al., 2006).

6.4.2.1. Medidas Temporais

Para prosseguirmos com nossa discussão, vamos retomar alguns conceitos neste momento. Os picos V, A, C e O são eventos que ocorrem em resposta à transição dos eventos do estímulo. O complexo VA reflete altamente a resposta neural sincronizada do domínio *onset* do estímulo. O pico C é provavelmente a resposta inicial da vocalização que ocorre entre 10ms depois do início do estímulo. A onda O é provavelmente a resposta para o cessar do som, correspondendo temporalmente ao *offset* do estímulo. Juntos, esses picos correspondem às características do filtro acústico da sílaba.

Domínio Onset

A presença dos picos V e A, os quais compõem o domínio *Onset*, foram consistentes entre todos os indivíduos deste estudo (Russo et al., 2004; Banai et al., 2005; Johnson et al., 2005). Entretanto, foram observados que os grupos TPA(C) e DEL exibiram respostas diferentes, quando comparados ao grupo DT (Tabelas 14 e 15).

A diferença encontrada para a onda V e A entre as crianças com DEL e TPA(C), quando comparadas às crianças com DT, sugere que os grupos codificam os sons de forma diferente na região do lemnisco lateral e colículo inferior, possíveis geradores dessas ondas (Wible et al., 2004).

Os resultados ainda sugerem que o aumento de latência das ondas V e A, observado em crianças com TPA(C) e DEL, são consistentes com os achados de uma possível interrupção do “*timing*” nas respostas do tronco

encefálico em crianças com problemas de aprendizado relacionados à linguagem (Cunningham et al., 2001; King et al., 2002; Wible et al., 2004; 2005), sugerindo que a codificação neural para as características acústicas que variam no tempo, particularmente relacionadas às mudanças rápidas dessas características acústicas, parece estar degradada em crianças com TPA(C) e DEL.

No presente estudo, a duração do complexo VA (Latência VA), nos grupos TPA(C) e DEL, parece ser afetada por diferenças na velocidade de condução ao longo da árvore dendrítica e ou projeções dos axônios.

Apesar de não serem encontradas diferenças entre os grupos para amplitude do complexo VA (medida que parece fornecer informações sobre a sincronização dos geradores da resposta), o menor *slope*, encontrado em crianças com TPA(C) e DEL, mostrou-se um indicador muito forte para verificar a diminuição da sincronização dos geradores das ondas VA no PEATE, e provavelmente se encontram no lemnisco lateral e colículo inferior (Russo et al., 2004; Wible et al., 2004).

Domínio Limites do Envelope

O domínio “Limites do Envelope” consiste na onda inicial e final do FFR. A alteração encontrada neste domínio, ou seja, o aumento de latência encontrado na onda C e na onda O, tanto no grupo TPA(C), quanto no grupo DEL (Tabelas 18 e 19), assim como no domínio *onset*, também pode estar relacionada a uma redução de sincronia neuronal.

Além da onda C, a qual possivelmente reflete o *onset* da sonorização, a onda O (componente *offset* do estímulo) parece representar a diminuição de

sincronia na taxa de disparos neurais até o fim do estímulo (Van Campen et al., 1997; Johnson et al., 2007). Alguns estudos têm mostrado que neurônios com esta função (função *offset* ou sensíveis a duração) são encontrados no colículo inferior (Casseday et al., 1994, 2000; Covey et al., 1996; Ehrlich et al., 1997; Faure et al., 2003). Desta forma, poderíamos sugerir que a alteração da onda O demonstra anormalidades no funcionamento desse tipo de neurônio na região do tronco encefálico.

Adicionalmente, os resultados encontrados neste estudo, para o atraso da onda C e O, correspondentes à transição dos formantes da sílaba evocada mais percentualmente vulnerável (Tallal e Stark, 1981), em crianças com DEL e TPA(C), sugerem uma interrupção ou diminuição dos mecanismos neurais, os quais subjazem tanto a sincronização *onset*, quanto a resposta neural sustentada para os geradores do FFR, levando à alteração do processamento das informações que transitam no tempo e que refletem o *phase locking* para a frequência fundamental do estímulo, originando-se em resposta à informação periódica presente na vogal em tronco encefálico (Skoe e Kraus, 2010).

Uma vez que o sincronismo neural é essencial para a representação de características temporalmente dinâmicas e para a codificação de diferenças entre o estado estável e dinâmico do estímulo, uma das possíveis explicações para a degradação em nível de tronco encefálico, encontrada neste estudo, poderia a decorrência de uma interrupção ou rompimento da representação das características que variam no tempo em níveis mais superiores, ao longo do eixo neuroauditivo (Banai et al., 2005; Wible et al.,

2005; Abrams et al., 2006). Apesar disso, cabe-nos evidenciar que o processamento destas informações pode ser proveniente da interação de múltiplas regiões (Moller e Jannetta, 1985).

Alternativamente, outra explicação encontrada para justificar a degradação da resposta em nível de tronco encefálico consiste novamente na hipótese da modulação corticofugal, na qual um possível déficit, inicialmente cortical, levaria a alterações no processamento em tronco encefálico (Banai et al., 2007). A reportada influência da experiência com a linguagem (Krishnan et al., 2005), experiência musical ao longo da vida (Musacchia et al., 2007), e treinamento auditivo (Russo et al., 2005; Song et al., 2008) na função do tronco encefálico, oferecem várias evidências que suportam a noção de que processos cognitivos como a linguagem e a música podem formar a reorganização em nível de tronco encefálico.

Finalmente, pode ser que ambos os mecanismos contribuam para a interrupção neural observada pelo grupo DEL e TPA.

Desta forma, este estudo vem corroborar o fato de que a informação temporal é importante para a percepção, identificação e subsequente segregação do som (Benashi e Tallal, 2002; Shinn-Cunningham e Bets, 2008; Hornickel et al., 2009 a,b).

6.4.2.2. Medidas de Codificação Espectral

Achados importantes, principalmente no que se refere a uma possível diferenciação entre os grupos TPA(C) e DEL, foram mostrados em nosso estudo por meio dessa medida. As medidas de codificação espectral fornecem informações sobre a codificação de sons harmônicos e periódicos que estão presentes na estrutura da vogal (parte sustentada do estímulo). A codificação da frequência fundamental provê informações importantes para identificar o falante ou o tom emocional da voz. Já a codificação de F_1 provê informações fonéticas (Russo et al., 2004).

Desta forma, discutiremos nossos resultados para esse tipo de codificação.

Domínio Espectro-Temporal

As respostas para o domínio espectro-temporal foram representadas pela latência das ondas D, E e F. Enquanto as respostas dos domínios *onset* e limites do envelope representam a sincronia dos disparos neurais para a transição dos eventos que acontecem no estímulo, a porção sustentada do PEATE com estímulo de fala (domínio espectro-temporal) fornece informações sobre o *phase-locking* neural da frequência fundamental e dos componentes harmônicos do estímulo.

No presente estudo, foi possível notar que o grupo DEL apresentou valores mais discrepantes, mostrando latências significativamente aumentadas nas ondas D, E e F em relação aos grupos DT e TPA(C) (Tabelas 16 e 17). Diferente das crianças com DT e TPA(C), as crianças

com DEL parecem apresentar déficits específicos na transição rápida de elementos espectro-temporais da fala. Esses achados são corroborados por uma série de pesquisas em crianças com problemas de aprendizado relacionados à linguagem e problemas de leitura (dislexia) (Cunningham et al., 2001; King et al., 2002; Wible et al., 2004, 2005; Banai et al., 2005, 2009; Johnson et al., 2007; Hornickel et al., 2009b). Desta forma, esse tipo de alteração parece ser consistente com problemas no processamento fonológico que são frequentemente reportados em crianças com DEL.

Domínio Pitch e Domínio Harmônicos

Neste estudo, as crianças com DEL mostraram evidências de uma redução no *phase-locking* para a codificação das frequências altas que compõem o estímulo de fala, indicado pela redução da amplitude espectral para F_1 e HF. Entretanto, a frequência fundamental (F_0) não se mostrou alterada (Tabelas 20 e 21).

A ausência de diferenças entre os grupos em F_0 sugere que os achados encontrados em F_1 e HF não são resultantes de uma degradação geral da resposta espectral. Esses achados corroboram Skoe e Kraus (2010). As autoras sugeriram que os aspectos que refletem a prosódia da fala (F_0) são independentes das medidas F_1 e HF, as quais representam informações fonéticas do estímulo.

A atividade alterada observada em F_1 e HF no grupo DEL deve refletir diferenças na codificação de frequências específicas, em comparação ao grupo DT e TPA(C), ocorrendo primariamente nas frequências mais altas, as quais exigem ativação e recuperação rápida dos mecanismos neurais com

maior precisão. O déficit da codificação de informações rápidas, apresentado pelas crianças com DEL no presente estudo, é consistente com outros estudos revisados anteriormente que descrevem similar desempenho para informações temporais rápidas em crianças com problemas de linguagem (Cunningham et al., 2001; Wible et al., 2004; Nagarajan, 2002; Merzenich et al., 1996).

Sumário da discussão sobre o PEATE com clique e com fala

Nossos achados demonstraram importante distinção entre o estímulo clique e o estímulo de fala no PEATE, o que nos remete à aplicabilidade destes estímulos de forma diferente: Enquanto uma resposta normal para o PEATE com estímulo clique é indicativo de integridade da cóclea e da via auditiva ascendente, este estímulo não fornece informações adicionais sobre a codificação de sinais temporalmente mais complexos. Por outro lado, o uso do PEATE com estímulo de fala fornece informações objetivas sobre como a estrutura dos sons de fala é codificada pelo sistema auditivo. Desta forma, o PEATE, para ambos os sons, fornece objetivamente informações complementares sobre a codificação do som no sistema auditivo.

Além disso, pudemos constatar que enquanto a representação subcortical do pitch, utilizando o estímulo de fala em tronco encefálico, está intacta nos três grupos, a representação do *timing* e harmônicos, os quais correspondem à mensagem verbal, está comprometida somente no grupo DEL, uma vez que o grupo de TPA(C) apresentou alterações apenas para a representação do *timing*. Esse tipo de alteração encontrada no grupo DEL é

coerente com as dificuldades apresentadas por essas crianças, uma vez que, entre todas as crianças estudadas, somente as que pertencem ao grupo DEL apresentam alterações de linguagem.

Consistente com alguns autores que assumem que os processos que envolvem a linguagem são principalmente processos corticais, nós podemos sugerir que o processamento sensorial no tronco encefálico poderia ser resultado de um comprometimento em processamentos mais superiores da linguagem (por exemplo, processamento fonológico), os quais, através dos anos, pouco a pouco, resultariam em uma modificação no desenvolvimento normal no campo de neurônios receptivos no tronco encefálico.

Desta forma, uma das hipóteses para as alterações encontradas nos mecanismos neurais em tronco encefálico está relacionada ao fato de que alterações no PEATE com estímulo de fala co-ocorrem com alterações no processamento auditivo cortical (Banai et al., 2005; Wible et al., 2005; Abrams et al., 2006), sugerindo que uma alteração no PEATE com estímulo de fala na parte mais superior do tronco encefálico deve refletir uma modulação corticofugal anormal no sistema auditivo de crianças com TPA e DEL, ao invés de um déficit *botton-up*. Um dos possíveis papéis do sistema corticofugal é a atenção seletiva, a qual é requerida em inúmeras tarefas. Assim, os *inputs* do córtex servem para ajustar o processamento sensorial em estruturas subcorticais, aumentando os sinais relevantes e suprimindo os indesejáveis (He, 2003; Winer, 2006). Desta forma, se a função cortical estiver alterada, a codificação subcortical seria também alterada.

Contudo, existe outra hipótese bastante pertinente: alterações na representação de elementos acústicos da fala, os quais são importantes para a discriminação fonêmica, resultariam em um sinal de entrada alterado, o que contribuiria para um possível déficit fonológico, o qual também se encontra alterado em crianças com DEL.

Sabemos da necessidade de maiores estudos a fim de se determinar se uma alteração no processo subcortical da fala é causa ou consequência de alterações mais superiores do córtex.

Para finalizar, as diferentes alterações encontradas nas crianças com TPA(C) (medidas temporais) e nas crianças com DEL (medidas temporais e de codificação de frequência) possivelmente corroboram os achados de que as respostas obtidas no PEATE com estímulo de fala refletem diferentes mecanismos no processo de codificação em nível de tronco encefálico.

6.5. PEATE com estímulo de fala – valores de corte, sensibilidade e especificidade

Há mais de uma década, a utilização do PEATE com estímulo de fala tem mostrado resultados promissores no meio científico. Contudo, existe um grande desafio, que é a utilização sob a perspectiva clínica. Para isso, é fundamental que este potencial seja capaz de facilmente distinguir respostas normais de alteradas, baseado em alguma regra ou classificação. Para determinar isso, o critério de sensibilidade e especificidade em populações clínicas foi utilizado neste estudo.

Em nosso trabalho, com os valores de corte obtidos por meio da curva ROC, foi possível detectar de 72% a 80% das crianças com problemas em processamento auditivo e ou linguagem, respectivamente, considerados apenas os valores da onda A (Tabela 30). Esses resultados mostraram-se satisfatórios e mais sensíveis em detectar alterações em populações clínicas, quando comparados àqueles já fornecidos pela literatura. King et al. (2002) usaram o critério de um desvio padrão (DP) acima da média para a latência da onda A, enquanto que Banai et al. (2005) usaram 1,5-2 DP acima, nos parâmetros de respostas das ondas que compõem o domínio *onset*. Baseado nestes dois critérios, de 30% a 40% das crianças com problemas de aprendizado foram classificadas como alteradas. Nós acreditamos que essa diferença pode estar relacionada aos métodos utilizados para determinar os valores a serem considerados como alterados: Diferente do nosso estudo, que utilizou a curva ROC, os estudos de King et al. (2002) e Banai et al. (2005) utilizaram médias somadas a DP para determinar valores de alteração.

Além da boa sensibilidade e especificidade (Tabela 30) demonstrada pelo PEATE com estímulo de fala neste estudo, foi possível verificar, através da análise discriminante, que apenas duas variáveis foram suficientes para discriminar os três grupos: uma delas correspondendo à medida de tempo (onda A), e a outra correspondendo à medida espectral (HF). Esta análise, utilizando apenas essas duas variáveis, conseguiu classificar corretamente a maioria das crianças dos grupos DEL e DT, conforme Tabela 22. Esses

dados demonstram a eficiência deste potencial no auxílio diagnóstico, bem como ser uma importante ferramenta para utilização clínica.

Apesar de demonstrarmos com boa sensibilidade e especificidade a função anormal do tronco encefálico em crianças com TPA(C) e DEL, segundo Bishop (2006), essas alterações somente contribuiriam para os possíveis problemas de linguagem caso fossem encontradas em crianças que já apresentem riscos a fatores genéticos e ambientais para desenvolver o DEL. De acordo com a autora, isto pode explicar porque há uma alta incidência de alterações no processamento auditivo em crianças com alterações de linguagem, e porque algumas crianças com alteração no processamento auditivo não desenvolvem alterações de linguagem.

Estes resultados demonstram que o PEATE com estímulo de fala, juntamente com outros fatores e presença de risco, além de outras avaliações específicas, pode ser uma importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico de crianças com alteração de processamento auditivo e/ou linguagem.

É importante esclarecer que os valores de corte obtidos neste estudo são válidos para o protocolo de pesquisa aplicado nesta pesquisa, uma vez que o PEATE de fala tem sido aplicado de diferentes formas, que variam conforme a quantidade de estímulos utilizados, taxas de apresentação, podendo variar, ainda, conforme o próprio estímulo utilizado.

6.6. Avaliação Eletrofisiológica Cortical

6.6.1. MMN com estímulo de fala

Baseado nos resultados apresentados por este estudo, o MMN eliciado por pequenas diferenças acústicas nos estímulos de fala (/da/ e /ga/) foi claramente presente em todas as crianças do grupo DT. Isto é consistente com os estudos anteriores que mostram um robusto MMN em grupos normais (Näätänen et al., 1990). Em outras palavras, crianças do grupo DT são capazes de discriminar os estímulos, em paradigma *oddball*, independente de atividades atencionais.

Contudo, nos grupos TPA(C) e DEL, o MMN não foi eliciado na totalidade dos grupos. Além disso, foram observados maiores valores de latência e menores amplitudes para os grupos TPA(C) e DEL, quando comparados ao grupo DT (Tabela 31 e Figura 25). Isto pode significar que, tanto o grupo TPA(C), quanto o grupo DEL apresentaram algum impedimento em nível neural para discriminar com precisão os contrastes dos estímulos (Davids et al., 2011). Desta forma, esse potencial também indica que déficits fonológicos podem coexistir com dificuldades no processamento das diferenças acústicas entre estímulos.

A respeito das alterações encontradas no MMN nesta pesquisa, redução e ausência da resposta MMN, estudo em indivíduos com diversos problemas de aprendizado, sugerem que alterações nos processos fisiológicos em níveis pré-atencionais e pré-conscientes podem contribuir

para uma percepção deficiente (Schulte-Körne et al., 1998; Uwer et al., 2002).

Segundo Uwer et al. (2002), crianças com DEL mostram déficits específicos na discriminação automática entre sílabas consoante-vogal que diferem entre pontos articulatórios. Davids et al. (2011) acrescentaram que crianças com DEL apresentam dificuldades no processamento de estímulos não-verbais e que isso pode coincidir com déficits fonológicos.

Estes estudos, juntamente com outras pesquisas em crianças com alterações de linguagem, têm encontrado diminuição na codificação de contrastes espectrais, manifestada pela alteração do MMN nesta população, corroborando os achados do presente estudo (Korpilahti e Lang, 1994; Holopainen et al., 1997; Korpilahti, 1995; Kraus et al., 1996; Shafer et al., 2005; Uwer et al., 2002; Ceponiene et al., 2009).

Em contrapartida, alguns estudos não têm encontrado os mesmos resultados do MMN para crianças com DEL (Bishop, 2007; Bishop et al., 2010). Esses estudos não encontraram respostas anormais para o MMN em crianças com DEL, quando comparadas a crianças com desenvolvimento típico, tanto para estímulos de fala, quanto para estímulos não verbais (tone burst). Além desses autores supracitados, Roggia e Colares (2008) estudaram o MMN com estímulo não verbal em crianças com alteração de PAC. As autoras também falharam em encontrar diferenças entre o grupo com alteração de PAC e em crianças normais.

Mesmo o MMN sendo descrito na literatura como uma importante ferramenta na investigação de alterações no processamento auditivo de

estímulos acústicos, há poucos estudos utilizando este potencial em crianças com TPA(C). Também não foi encontrado na literatura nenhum estudo que verificasse concomitantemente o desempenho de crianças com TPA(C) e DEL para este potencial. Esse fato pode ser explicado devido às dificuldades em se encontrar crianças que apresentem TPA(C) isolados, sem associações com problemas de leitura e linguagem e, ainda, à grande discussão sobre o próprio diagnóstico do TPA(C) (Ferguson et al., 2011).

Através dos resultados obtidos neste estudo, verificamos que os grupos TPA(C) e DEL, além de apresentarem maiores latências e menores amplitudes, bem como maior porcentagem de MMN ausentes em comparação ao grupo DT, apresentaram desempenhos semelhantes com relação ao MMN, uma vez que não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.

Alguns estudos, anteriormente citados, mostram que alterações nas discriminações de pequenas diferenças acústicas são características comuns aos indivíduos diagnosticados com TPA(C) e DEL. A amplitude do MMN tem sido relacionada a medidas perceptuais auditivas e a ausência do MMN indica incapacidade de perceber qualquer diferença entre os sons (Pulvermüller et al., 2001). Outro aspecto importante para a presença do MMN é a memória de curto prazo (Näätänen et al., 2007), podendo, também, ser afetado por memória de longo prazo (Näätänen et al., 1997; Shestakova et al., 2002). Por isso, as alterações encontradas no MMN fazem sentido, uma vez que os fatores supracitados encontram-se,

frequentemente, alterados tanto para as crianças com TPA(C), quanto para as crianças com DEL.

As respostas MMN alteradas têm sido tipicamente atribuídas a alterações no córtex auditivo. Contudo, não é possível afirmar, com nossos resultados, que as alterações no MMN levam aos déficits comportamentais observados nos grupos TPA(C) e DEL, uma vez que há evidências de interações entre características físicas do estímulo e operações cognitivas. Além disso, não é possível determinar, com este estudo, se as alterações encontradas no MMN, tanto no grupo com TPA(C), quanto no grupo com DEL, representam as mesmas causas, uma vez que este potencial foi estudado apenas utilizando um par de sílabas de fala.

Há evidências de que a codificação de mudanças de estímulos seja diferentemente representada no cérebro. Kraus et al. (1994) encontraram MMN mais robustos em respostas aos estímulos /ba/-/wa/ (em que a diferença se dá na duração entre os formantes), quando comparados aos estímulos /ga/-/da/ (em que a diferença encontra-se na transição entre a frequência do segundo para o terceiro formante). Os autores defenderam a hipótese de que as regiões que contribuem para a formação do MMN variam de acordo com as diferenças entre os estímulos usados (Kraus et al., 1995).

Desta forma, outros estudos, utilizando o MMN com diferentes estímulos, devem ser empregados no estudo de crianças com TPA(C) e DEL, a fim de se investigar semelhanças e possíveis diferenças entre essas alterações, além de se estudar o porquê nem todas as crianças que

possuem alteração de processamento desenvolvem alterações de linguagem.

Outra hipótese que não pode ser descartada é a possibilidade das crianças com TPA(C) e DEL apresentarem um atraso maturacional no desenvolvimento geral do sistema nervoso central. Essa hipótese afirma que as diferenças eletrofisiológicas nas respostas auditivas entre crianças com TPA(C) e DEL e crianças normais, seriam indicativos de imaturidade neurodesenvolvimental (Wright e Zecker, 2004; Hautus et al., 2003). É conhecido que o processo de mielinização continua através da infância (Giedd et al., 1996), e que essas alterações no processamento auditivo seriam reflexo de um atraso maturacional do desenvolvimento cortical. Apesar da coerência, alguns autores criticam essa hipótese com base nos estudos das alterações em crianças com problemas de linguagem e aprendizado que persistem mesmo depois da adolescência até a fase adulta (McArthur e Bishop, 2001). Desta forma, mais investigações com estudos longitudinais, particularmente para sons de fala, são necessários para determinar se esta hipótese é plausível.

Uma vez que o MMN, em nosso estudo, pareceu refletir a resposta neural para mudanças de estímulos, sendo usado em outros estudos para investigar a atividade cortical auditiva associada à extração de informações fonéticas de estímulos acústicos, essenciais para o reconhecimento de palavras, este se mostra uma ferramenta apropriada para a avaliação da percepção de fala, a qual requer especificamente a habilidade de codificar mudanças dinâmicas nos sinais acústicos. Outra vantagem estaria

relacionada ao fato de que esse nível de processamento do MMN parece preceder processamentos linguísticos e cognitivos (Kraus et al., 1995).

É difícil concluir, mediante diversas hipóteses, quais fatores subjazem as alterações encontradas no MMN, e ainda se esses fatores manifestam-se da mesma forma para o grupo DEL e TPA. Entretanto, o presente estudo mostrou que, através do MMN, foi possível estudar o processamento auditivo em crianças com TPA(C) e DEL, uma vez que essas crianças possuem problemas atencionais (Beitchman et al., 1990) ou problemas em entender ordens verbais.

6.6.2.P300 com estímulo *tone burst*

Através da utilização do potencial cognitivo, P300, utilizando estímulos *tone burst* em crianças com DT, TPA(C) e DEL, foi possível verificar que as crianças com TPA(C) e DEL apresentaram latências maiores para o P300, apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 32 e Figura 26). Além disso, menores amplitudes, em relação à média do P300, foram observadas nos grupos TPA(C) e DEL, em relação do grupo DT. Estes resultados apontam fortes evidências para o fato de que o processamento auditivo para estímulos não linguísticos está alterado nessas crianças (Weber-Fox et al., 2010). Além disso, estes achados podem ser indicativos da presença de alterações neurofisiológicas corticais e déficit no processamento perceptual auditivo em níveis mais superiores (Shaheen et al., 2011).

Outro fator importante para a alteração do P300 nessas populações pode estar associado com uma decodificação neural atípica para o processamento de sons que ocorrem rapidamente (McArthur e Bishop, 2004; Neville et al., 1993; McArthur et al., 2009).

No caso de crianças com DEL, embora sejam desconhecidos os mecanismos que contribuem para a ineficiência da codificação cortical para sinais acústicos apresentados rapidamente, estudos utilizando ressonância magnética sugerem que estas crianças possuem anormalidades neuroanatômicas corticais na região de substância branca (Dick et al., 2008).

Diversos estudos têm corroborado nossos resultados, encontrando maiores latências e menores amplitudes do P300, tanto para crianças com TPA(C) (Jirsa e Clontz, 1990; Alonso e Schochat, 2009), quanto para crianças com DEL (Weber-Fox et al., 2010; Shaheen et al., 2011; Ors et al., 2002; Evans et al., 2011).

Para as crianças com TPA(C), esses autores relacionam o maior valor de latência às dificuldades no processamento da informação auditiva e na discriminação auditiva, e os menores valores de amplitude à deficiência de atenção nas crianças com TPA(C) (Picton e Hillyard, 1988). Desta forma, podemos afirmar que a latência do P300 é a medida mais confiável para estudar crianças com DEL e TPA(C) do que a amplitude (Polish, 1998), uma vez que avaliações nesses grupos são frequentemente questionadas em virtude de influências provocadas por déficits atencionais (Moore et al., 2010).

Sobre as razões para o aumento de latência encontrado em nosso estudo, Jirsa e Clontz (1990) sugeriram que o aumento da latência do P300 pode ser resultado de um atraso maturacional ao invés de comprometimentos cognitivos. Outra hipótese para o aumento na latência do P300, de acordo com Hoeksma et al. (2006), seria a de que este potencial necessitou de um tempo maior para concluir a avaliação do estímulo auditivo em níveis corticais mais elevados. Assim, o processamento alterado do P300 seria um reflexo do funcionamento anormal de geradores neuronais (áreas temporal, parietal e frontal), uma vez que é necessária a integridade desses geradores para que o P300 possa atingir níveis normais (Kenemans e Kähkönen, 2011).

Já os estudos com P300 em crianças com DEL, além dos pontos levantados acima, sugerem que outros fatores, que já se encontram alterados em crianças com DEL, como alterações para o processamento de informações acústicas rápidas e alterações na memória de trabalho, alterem de alguma forma esse potencial. Em outras palavras, esses estudos afirmam que é possível que os traços da memória de trabalho, necessários para fazer comparações entre os tons, estejam enfraquecidos. Assim, a alteração encontrada no P300 para as crianças com TPA(C) e DEL, em nosso estudo, pode refletir uma soma de vários eventos cognitivos alterados, incluindo atenção e atualização de representações na memória de trabalho (Weber-Fox et al., 2010; Shaheen et al., 2011; Ors et al., 2002; Evans et al., 2011; Kenemans e Kähkönen, 2011).

Outra possibilidade que poderia contribuir para justificar os nossos achados a respeito da alteração do P300 pode estar relacionada a uma ineficiente codificação neural de rápidos estímulos acústicos em nível cortical em consequência de um efeito provocado pela degradação neural do sinal acústico, originariamente, em nível de tronco encefálico. Recentes estudos trazem evidências eletrofisiológicas indicando que alterações no processamento auditivo em crianças com DEL e TPA(C) não estão limitadas às regiões corticais. Alterações em nível de tronco encefálico têm se mostrado degradadas em crianças com alteração de linguagem (Basu et al., 2010; Wible et al., 2004, 2005), e foram também corroboradas neste estudo. Estes achados podem indicar que as alterações encontradas para o P300, tanto para as crianças com DEL, quanto crianças com TPA(C) podem estar associadas a uma possível suscetibilidade aumentada a fatores dessincronizantes e rompimento da atividade neural no tronco encefálico, necessária para codificar mudanças rápidas de frequência (Basu et al., 2010; Wible et al., 2004, 2005). Vários estudos têm indicado que a integridade da função auditiva no tronco encefálico impacta a representação de características acústicas (por exemplo, o processamento temporal) em nível de cortical (Abrams et al., 2006; Banai et al., 2005; Wible et al., 2005), sugerindo que o processamento no tronco encefálico deve estar relacionado ao processamento cortical.

Nesse contexto, nossos resultados, para o potencial cognitivo P300 em crianças com TPA(C) e DEL, corroboram os achados e as hipóteses reportadas pela literatura de que as alterações encontradas na latência e

amplitude, bem como a ausência deste potencial em mais de 30% dos indivíduos em cada grupo, podem estar relacionadas à alterações na memória de trabalho, alterações atencionais, alterações na percepção de diferenças acústicas na região cortical e/ou alterações na atividade neural no tronco encefálico. Essas alterações podem ser um fator que contribui para alterações na codificação neural dos diferentes estímulos, descritas em crianças com TPA(C) e DEL, alterando o processamento auditivo de estímulos acústicos linguísticos e não-linguísticos.

Esta deficiência deve ser entendida como uma diminuição da capacidade de processar e incorporar informações, provavelmente com consequências negativas a respeito de extrações de características fonéticas, análises fonológicas e reconhecimento de palavras.

6.7. Considerações Finais

Uma consideração importante para os dados encontrados é a presença de anormalidade no processamento temporal entre os múltiplos níveis do sistema auditivo.

A dinâmica desse sistema é um tópico interessante, embora os resultados reportados aqui não forneçam uma relação de causalidade entre o tronco encefálico e processamento cortical dos sons de fala.

Um cenário plausível é que déficits neurais em níveis mais baixos da via auditiva causam anormalidades no padrão de ativação cortical, sendo esta uma possível hipótese baseada no fluxo do sinal sob comando da via aferente no sistema auditivo. Uma evidência em favor desta hipótese está relacionada ao fato de que o potencial evocado auditivo de tronco encefálico alcança a maturidade muitos anos antes do córtex auditivo (Inagaki et al., 1987; Ponton et al., 2000), indicando uma hierarquia da periferia para o centro no desenvolvimento do sistema. Contudo, essa explicação seria uma extrema simplificação de um sistema muito complexo, o qual inclui processamentos paralelos do córtex, permite uma recíproca interação entre tronco encefálico e córtex.

Alternativamente, um cenário top-down no quais anormalidades na função cortical poderiam causar pobre sincronia neural no tronco encefálico, e possivelmente nas estações mais periféricas no sistema auditivo (Xiao e Suga, 2002), é também uma possibilidade. Uma hipótese convincente do sistema visual, chamada teoria da hierarquia, mostra que áreas de alto nível

cortical são responsáveis diretamente pela plasticidade em níveis mais baixos do córtex (Ahissar e Hochstein, 2004). Além disso, pesquisa com treinamento auditivo (Russo et al., 2005) em indivíduos que possuem experiência enriquecida relacionada à linguagem (Krishnan et al., 2005) mostraram que, de alguma forma, essas atividades impactaram a codificação de elementos acústicos da fala no tronco encefálico, sugerindo que mecanismos corticais associados à atenção direcionada e linguagem podem aprimorar a codificação sensorial subcortical. Embora essas evidências descrevam uma relação top-down entre o córtex e o tronco encefálico, nenhum desses estudos falam diretamente da etiologia do processamento acústico alterado nestas duas partes do cérebro.

O terceiro possível cenário descreve a alteração da dinâmica da função “tronco encefálico–córtex” em algum lugar entre as duas possibilidades anteriores. Em outras palavras, essa dinâmica alterada estaria realmente na natureza sistemática, ou seja, nem devido ao tronco encefálico e nem devido ao córtex, particularmente. Neste cenário, alterações na dinâmica da função “tronco encefálico–córtex” representam uma falha geral do sistema, possivelmente atribuída a padrão de ativação assíncronico entre as duas regiões auditivas. Um princípio da neurociência, proposto por Donald Hebb, refere-se ao fato de que neurônios que são ativos ao mesmo tempo são mutuamente reforçados. Reciprocamente, conexões neurais são enfraquecidas quando neurônios são ativados assincronicamente (Hebb, 1949). No evento, uma função normal do tronco encefálico e córtex são mutuamente dependentes da ativação sincrônica entre um e outro. Assim

sendo, os dados do presente estudo poderiam ser explicados como uma alteração geral entre essas duas regiões do cérebro.

Outra consideração importante a ser feita é que os resultados interessantes mostrando diferenças entre os grupos TPA(C) e DEL podem estar diretamente relacionados a diferenças perceptuais e manifestações cognitivas nestes grupos, e também podem sugerir algumas diferenças em seus processos fisiológicos. A combinação de nossos achados com os que são reportados pela literatura mostra que crianças com DEL e TPA(C) frequentemente apresentam déficits entre múltiplos níveis da via auditiva, desde o nível mais baixo do tronco encefálico até o córtex (Kujala et al., 2006; Bishop 2007).

Neste contexto, tanto influências botton-up, quanto top-down não são mutuamente exclusivas, mas provavelmente estão inextricavelmente ligados entre si, alimentando um ao outro para melhorar padrões neurais e comportamentais (Banai et al., 2009).

De qualquer forma, esses achados estão entre os primeiros estudos que buscaram avaliar diversas estações da via auditiva nos mesmos indivíduos.

Mais trabalhos devem ser encorajados e são necessários para, especialmente, informar a etiologia da função auditiva anormal no tronco encefálico e no córtex.

Conclusão

7 - CONCLUSÃO

Considera-se que o presente estudo alcançou o seu objetivo ao trazer subsídios relevantes a respeito de evidências da representação e processamento de diferentes estímulos acústicos ao longo da via auditiva, através de conclusões gerais e pontuais.

A conclusão geral para este estudo foi que a representação e o processamento ineficiente de componentes cruciais de sons, principalmente sons de fala, estão alteradas em crianças com TPA(C) e DEL. Além disso, o pior desempenho observado nas crianças com DEL parece relacionar-se às dificuldades com o processamento de linguagem encontradas nessas crianças. Desta forma, esses achados indicam que processos neurais mediados pelas diferentes estações na via auditiva são diferentes entre a alteração de processamento auditivo e de linguagem.

As conclusões pontuais foram:

- 1- Quanto aos testes da avaliação comportamental do processamento auditivo (central), a comparação entre os três grupos mostrou diminuição na porcentagem de acertos nos grupos TPA(C) e DEL, comparados ao grupo DT, sendo ainda possível concluir que o grupo DEL apresentou pior desempenho que o grupo TPA(C) nos testes que utilizam estímulo verbal;

- 2- Quanto à supressão das EOAT, foi verificado no grupo TPA(C) e DEL magnitudes significativamente reduzidas em comparação ao grupo DT;
- 3.1.- Quanto ao PEATE com estímulo clique foi verificado maiores amplitudes da onda III e do intervalo I-III para o grupo TPA, e maiores amplitudes da onda V e intervalos interpicos III-V e I-V para o grupo DEL;
- 3.2.- Quanto ao PEATE com estímulo de fala, foi verificado que o grupo com TPA(C) apresentou alterações apenas para a representação das medidas temporais, enquanto que o grupo DEL mostrou comprometimento, tanto para as medidas temporais, quanto medidas de codificação de frequência;
- 4- Quanto à sensibilidade e à especificidade do PEATE com estímulo de fala, pode-se dizer que a especificidade foi muito boa e a sensibilidade foi melhor para o grupo DEL do que para o grupo TPA(C) com relação ondas V, C, D, E, F e O. Desta forma, concluímos que o PEATE com estímulo de fala, juntamente com outros fatores e risco, além de outras avaliações específicas, pode ser uma importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico de crianças com alteração de processamento auditivo e/ou linguagem na prática clínica;
- 5.1 - Quanto ao MMN, foram observadas, nos grupos TPA(C) e DEL, alterações significantes para este potencial, através da ausência da

onda e pelos maiores valores de latência encontrados nesses dois grupos em comparação ao grupo DT;

5.2 - Quanto ao P300, foi possível verificar que as crianças com TPA(C) e DEL apresentaram latências maiores e amplitudes menores para o P300, apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significantes. Além disso, a ausência do P300 foi maior nos grupos TPA(C) e DEL, quando comparada ao do grupo DT.

Referências Bibliográfica

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaltonen O, Niemi P, Nyrke T, Tuhkanen M. Event-related brain potentials and the perception of a phonetic continuum. *Biol Psychol* 1987. 24:197-207.

Abdala C, Ma E, Sininger YS. Maturation of medial efferent system function in humans. *J Acoust Soc Am*. 1999 Apr;105(4):2392-402.

Abrams D.A, Nicol T, Zecker SG, Kraus N. Auditory Brainstem Timing Predicts Cerebral Asymmetry for Speech. *J. Neurosci*. 2006. 26(43): 11131 – 11137.

Abrams D, Nicol T, Zecker S, Kraus N. Rapid acoustic processing in the auditory brainstem is not related to cortical asymmetry for the syllable rate of speech. *Clinical Neurophysiology*. 2010. 121(8): 1343-1350.

Abrams D e Kraus N. Auditory pathway representation of speech sound in human. In: Katz J, Hood L, Burkard R, Medwetsky L (ed). *Handbook of Clinical Audiology*. Baltimore: Lippincott. Williams & Wilkins; 2009. P. 611-26

Ahissar M, Hochstein S. The reverse hierarchy theory of visual perceptual learning. *Trends Cogn Sci*. 2004. 8:457– 464.

Aiken, S. J., & Picton, T. W. Envelope and spectral frequency following responses to vowel sounds. *Hear Res*. 2008. 245, 35–47

Alho, K., Sainio, K., Sajaniemi, N., et al. Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990. 77, 151–155.

Alonso R, Schochat, E. A eficácia do treinamento auditivo formal em crianças com transtorno de processamento auditivo (central): avaliação comportamental e eletrofisiológica. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2009. 75 (5).

Alonso-Buá B, Díaz F, Ferraces MJ. The contribution of AEROs (MMN and LDN) to studying temporal vs. linguistic processing deficits in children with reading difficulties. *Int J Psychophysiol*. 2006; 59:159-67

American National Standards methods for audiometers (ANSI S3.6 – 1969, 1973). New York: American National Standards Institute , 1969, 1973..

American National Standards Institute. Specification for instruments to measure aural acoustic impedance and admittance. ANSI S3.39.1987

American National Standards Institute. Specification for audiometers. ANSI S3.6.1989

American National Standards Institute. Maximum permissible ambient noise for audiometric testing. ANSI S3.1.1991

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). (Central) Auditory Processing Disorders [Technical Report]. Available from www.asha.org/policy. 2005.

Bailey PJ, Snowling MJ. Auditory processing and the development of language and literacy. *British Medical Bulletin*. 2002. 63:135-146.

Bajo VM, Nodal FR, Moore DR, King AJ. The descending corticocollicular pathway mediates learning-induced auditory plasticity. *Nat Neurosci*. 2010 Feb;13(2):253-60

Balen SA. Reconhecimento de padrões auditivos de frequência e duração em crianças escolares de 7 a 11 anos. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP, 2001.

Banai K, Abrams D, Kraus N. Sensory-based learning disability: Insights from brainstem processing of speech sounds. *Int J Audiol*. 2007 Sep;46(9):524-32.

Banai K, Kraus N. The dynamic brainstem: implications for APD. In: McFarland D, Cacace A (eds). *Current controversies in Central Auditory Processing Disorder*. Plural Publishing Inc: San Diego, CA. 2008; p.269-89.

Banai K, Nicol T, Zecker SG, Kraus N. Brainstem timing: implications for cortical processing and literacy. *J Neurosci*. 2005; 25:9850-7

Banai, K., Hornickel, J., Skoe, E., Nicol T, Zecker S, Kraus Reading and subcortical auditory function. *Cereb Cortex*. 2009. 19, 2699–2707.

Bar-Haim Y, Henkin Y, Ari-Even-Roth D, Tetin-Schneider S, Hilde-sheimer M. et al. Reduced auditory efferent activity in childhood selective mutism. *Soc Biol Psychiatr*. 2004. 1,1061-1068.

Basu M, Krishnan A, Weber-Fox C. Brainstem correlates of temporal auditory processing in children with specific language impairment. *Dev Sci*. 2009 Jan 1;13(1):77-91.

Befi-Lopes DM. Avaliação, Diagnóstico e Aspectos Terapêuticos nos Distúrbios Específicos de Linguagem. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi, SCO (org.). *Tratado de Fonoaudiologia*. Roca, 547-552: 2004

Befi-Lopes DM, Palmieri TM. Análise dos Processos Fonológicos utilizados por crianças com alteração no desenvolvimento da linguagem. *Jornal Brasileiro de Fonoaudiologia*. 2000. 4, 48-58.

Beitchman JH, Hood J, Inglis A. Psychiatric risk in children with speech and language disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 1990.18(3):283-96.

Bellis TJ. Auditory processing disorders in children. *J Am Acad Audiol*. 1999. 10(6):287-8.

Benasich A A e Tallal P. Auditory temporal processing thresholds, habituation, and recognition memory over the first year. *Infant Behavior and Development*. 1996. 19, 339–357.

Benasich AA, Tallal P. Infant discrimination of rapid auditory cues predicts later language impairment. *Behav Brain Res*. 2002 Oct 17;136(1):31-49.

Berlin CI, Hood LH, Cecola RP, Jackson DF, Szambo P. Does type afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? *Hear Res*. 1993; 65:40-50.

Berlin CI, Hood LH, Hurley H, Wen H. Contralateral suppression of otoacoustic emissions: an index of the function of the medial olivocochlear system. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 110 (1): 3-21.

Billiet CR, Bellis TJ. The relationship between brainstem temporal processing and performance on tests of central auditory function in children with reading disorders. *J Speech Lang Hear Res*. 2011 Feb;54(1):228-42.

Bishop DV. The causes of specific developmental language disorder ("development dysphasia"). *J Child Psychol Psychiatry*. 1987 Jan;28(1):1-8

Bishop DV. The Underlying Nature of Specific Language Impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(1): 3 – 66, 1992.

Bishop DV. Pre- and perinatal hazards and family background in children with specific language impairments: a study of twins. *Brain Lang*. 1997 Jan;56(1):1-26.

Bishop DV. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *J Commun Disord*. 2002. 35(4):311-28.

Bishop DV. What Causes Specific Language Impairment in Children? *Curr Dir Psychol Sci*. 2006. 15(5):217-221.

Bishop DV. Using mismatch negativity to study central auditory processing in developmental language and literacy impairments: where are we, and where should we be going? *Psychol Bull*. 2007.133(4):651-72.

Bishop DV, Carlyon RP, Deeks JM, Bishop SJ. Auditory temporal processing impairment: neither necessary nor sufficient for causing language impairment in children. *J Speech Lang Hear Res*. 42(6):1295-310. 1999

Bishop DV, Hardiman MJ, Barry JG. Lower-frequency event-related desynchronization: a signature of late mismatch responses to sounds, which is reduced or absent in children with specific language impairment. *J Neurosci*. 2010. 17;30(46):15578-84.

Bishop DV, McArthur GM. Immature cortical responses to auditory stimuli in specific language impairment: evidence from ERPs to rapid tone sequences. *Dev Sci*. 2004.7(4):F11-8.

Bishop DV, McArthur GM. Individual differences in auditory processing in specific language impairment: a follow-up study using event-related potentials and behavioural thresholds. *Cortex*. 2005. 41(3):327-41.

Blackburn, C. C., e Sachs, M. B. The representations of the steady-state vowel sound /e/ in the discharge patterns of cat anteroventral cochlear nucleus neurons. *Journal of Neurophysiology*, 63, 1191-1212. 1990

Boemio A, Fromm S, Braun A, Poeppel D. Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci*. 2005. 8:389–395

Bortollini U, Leonard L. Phonology and children with SLI – Status of structural constraints in two languages. *Journal of Communication Disorders*, v.33, n.2, p131 -150. 2000.

Borges ACLC. Adaptação do teste SSW para a língua portuguesa. Nota preliminar. *Acta AWHO*. 1986; 5(1): 38-40.

Boyle J, McCarteny E, O'Hare A, Law J. Intervention for mixed receptive-expressive language impairment: a review. *Dev Med Child Neurol*. 2010. 52(11):994-9

Bradlow AR, Kraus N, Nicol TG, McGee TJ, Cunningham, J, Zecker SG, et al. 1999. Effects of lengthened formant transition duration on discrimination and neural representation of synthetic CV syllables by normal and learning-disabled children. *Journal of the Acoustical Society of America*. 106, 2086-2096.

Brandt J, Rosen JL. Auditory phonemic perception in dyslexia: Categorical identification and discrimination of stop consonants. *Brain and Language*. 1980. 9, 324--337.

British Society of Audiology. (2007). Auditory Processing Disorder Steering Committee Interim Position Statement on APD. Available from www.thebsa.org.uk

Brown GJ, Ferry RT, Meddis R. A computer model of auditory efferent suppression: implications for the recognition of speech in noise. *J Acoust Soc Am*. 2010. 127:943–954.

Bruel MLF, Sanchez TG, Bento RF. Vias auditivas eferentes e seu papel no sistema auditivo. *Arq Otorrinolaringol*. 2001; 5(2):62-7.

Buchwald JS. Comparison of plasticity in sensory and cognitive processing systems. *Clin Perinatol*. Mar;17(1):57-66. 1990.

Burkard R, Hecox KE. The effect of broadband noise on the human brainstem auditory evoked response. I. Rate and intensity effects. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1983. 74 (4), 1204–1213.

Burkard R, Hecox KE. The effect of broadband noise on the human brainstem auditory evoked response. III. Anatomic locus. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1987a. 81 (4), 1050–1063.

Burkard R, Hecox KE.. The effect of broadband noise on the human brainstem auditory evoked response. IV. Additivity of forward-masking and rate-induced wave V latency shifts. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1987b. 81 (4), 1064–1072.

Burkard RF, Don M. The Auditory Brainstem Response. In: Auditory Evoked Potentials: Basic Principles and clinical Application. Burkard RF, Don M, Eggermont JJ (eds). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2007

Burkard RF, Sims D. The human auditory brainstem response to high click rates: aging effects. *Am J Audiol*. 2001 Dec;10(2):53-61.

Bussab WO, Morettin PA. Estatística básica. 5 ed. São Paulo: Ed. Saraiva; 2002.

Butler BE, Purcell DW, Allen P. Contralateral inhibition of distortion product otoacoustic emissions in children with auditory processing disorders. *Int J Audiol*. 2011. 50(8):530-9.

Câmara CC. Teste de escuta dicótica de dissílabos em criança com e sem evidências de problemas escolares e/ou alteração das habilidades auditivas. [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Carvalho RMM, Sanches SGG, Ravagnani MP. Amplitude das emissões otoacústicas transientes e produto de distorção em jovens e idosos. *Rev. Bras de ORL*. 66(1):38-45. 2000.

Casseday JH, Ehrlich D, Covey E. Neural measurement of sound duration: control by excitatory-inhibitory interactions in the inferior colliculus. *J Neurophysiol.* 2000 Sep;84(3):1475-87.

Casseday JH, Ehrlich D, Covey E. Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science.* 1994 May 6;264(5160):847-50.

Choudhury N e Benasich AA. A family aggregation study: the influence of family history and other risk factors on language development. *J Speech Lang Hear Res.* 2003 Apr;46(2):261-72.

Ceponiene R, Cummings A, Wulfeck B, Ballantyne A, Townsend J. Spectral vs. temporal auditory processing in specific language impairment: a developmental ERP study. *Brain Lang.* 2009 Sep;110(3):107-20.

Ceponiene R, Service E, Kurjenluoma S, Cheour M, Näätänen R. Childrens performance on pseudoword repetition depends on auditory trace quality: evidence from event-related potentials. *Dev. Psychol.* 1999; 35:709-20.

Chandrasekaran, B., e Kraus, N. The scalp-recorded brainstem response to speech: Neural origins and plasticity. *Psychophysiology* 47: 236-246. 2010

Chermak GD e Musiek FE. Central auditory processing disorders – new perspectives. San Diego – London: Singular Publishing Group; 1997.

Clarke EM, Ahmmed A, Parker D, Adams C. Contralateral suppression of Otoacoustic Emissions in Children with Specific Language Impairment. *Ear Hear.* 2006:153 – 160.

Collet L. Use of otoacoustic emissions to explore the medial olivocochlear system in humans. *Br J Audiol.* 1993 Apr;27(2):155-9.

Collet L, Kemp DT, Veuille E, Duclaux R, Moulin A, Morgon A, Effects of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro mechanical properties in human subjects. *Hear Res* 1990; 43: 251-62.

Comis S, Whitfield I. Influence of centrifugal pathways on unit activity in cochlear nucleus. *J. Neurophysiol.* 1968; 31:62-8.

Covey E, Kauer JA, Casseday JH. Whole-cell patch-clamp recording reveals subthreshold sound-evoked postsynaptic currents in the inferior colliculus of awake bats. *J Neurosci.* 1996 May 1;16(9):3009-18.

Creutzfeldt O, Hellweg FC, Schreiner C. Thalamocortical transformation of responses to complex auditory stimuli. *Exp Brain Res*;39(1):87-104. 1980.

Cunningham J, Nicol T, Zecker SG, Bradlow A, Kraus N. Neurobiologic responses to speech in noise in children with learning problems: deficits and strategies for improvement. *Clin Neurophys*. 2001. 112:758-67.

Dajani HR, Wong W, Kunov H. Fine structure spectrography and its application in speech. *J Acoust Soc Am*. 2005. 117(6):3902-18.

Davids N, Segers E, van den Brink D, Mitterer H, van Balkom H, Hagoort P, Verhoeven L. The nature of auditory discrimination problems in children with specific language impairment: an MMN study. *Neuropsychologia*. 2011.49(1):19-28.

Dawes P, Bishop D. Auditory processing disorder in relation to developmental disorders of language, communication and attention: a review and critique. *Int J Lang Commun Disord*. 2009;44(4):440-65.

DeLacoste-Utamsing C, Holloway RL. Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*. 1982 Jun 25;216(4553):1431-2.

Delgutte B, Kiang NY. Speech coding in the auditory nerve:I. Vowel-like sounds. *J Acoust Soc Am*. 1984a. 75:866-78.

Delgutte B, Kiang NY. Speech coding in the auditory nerve:IV. Sounds with consoant-like dynamic characteristics. *J Acoust Soc Am*. 1984b. 75:897-907.

Dhar S, Abel R, Hornickel J, Nicol T, Skoe E, Zhao W, Kraus N. Exploring the relationship between physiological measures of cochlear and brainstem function. *Clinical Neurophysiology*. 2009.

Dick F, Richardson F, Saccuman MC. Using magnetic resonance imaging to investigate developmental language disorders. In: Norbury CF, Tomblin JB, Bishop DVM. (Eds.) *Understanding Developmental Language Disorders. From Theory to Practice*. Hove and New York, Psychology Press.2008.

Dlouha O, Novak A, Vokral J. Central auditory processing disorder (CAPD) in children with specific language impairment (SLI). Central auditory tests. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007.71(6):903-7.

Durante A S, Carvalho RMM. Contralateral suppression of otoacoustic emission in neonates. *Int J Audiol*. 2002; 41:211-5.

Durrant JD, Ferraro JA. Short-latency auditory evoked potentials: electrocochleography & auditory brainstem response. In: Musiek FE, Ritelmann WF. *Contemporary perspective in hearing assessment*. Boston: Allyn and Bacon; 1999. p. 197-242.

Eggermont JJ, Ponton CW. The neurophysiology of auditory perception: from single units to evoked potentials. *Audiol Neurootol*. 2002; 7(2):71-99.

Ehrlich D, Casseday JH, Covey E. Neural tuning to sound duration in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *J Neurophysiol.* 1997. 77(5):2360-72.

Evans JL, Selinger C, Pollak SD. P300 as a measure of processing capacity in auditory and visual domains in specific language impairment. *Brain Res.* 2011. 10;1389:93-102.

Faure PA, Fremouw T, Casseday JH, Covey E. Temporal masking reveals properties of sound-evoked inhibition in duration-tuned neurons of the inferior colliculus. *J Neurosci.* 2003.1;23(7):3052-65.

Ferguson MA, Hall RL, Riley A, Moore DR. Communication, listening, cognitive and speech perception skills in children with auditory processing disorder (APD) or Specific Language Impairment (SLI). *J Speech Lang Hear Res.* 2011 Feb;54(1):211-27.

Field A. Descobrimos a Estatística usando o SPSS. Editora. Artmed. 2ª.Edição. 2009.

Finley WW, Faux SF, Hutcheson J, Amstutz L. Long-latency event-related potentials in the evaluation of cognitive function in children. *Neurology.* 1985;35:323-7.

Firszt JB, Ulmer JL, Gagli W. Differential representation of speech sounds in the human cerebral hemispheres. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006 Apr;288(4):345-57.

Fitch RH, Miller S, Tallal P. Neurobiology of speech perception. *Annu. Rev. Neurosci.* 1997. 20:331-53.

Flowers DL, Wood FB, Naylor CE. Regional cerebral blood flow correlates of language processes in reading disability. *Arch Neurol.* 1991 Jun;48(6):637-43.

Galambos R. Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J. Neurophysiol.* 1956; 19:424-37.

Garinis AC, Glatke T, Cone-Wesson BK. TEOAE suppression in adults with learning disabilities. *Int J Audiol.* 2008 Oct;47(10):607-14.

Giard M, Perris F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: A topographic event-related potential study. *Psychophysiology.* 1990; 27, 627-640.

Gilbert CD. Learning and receptive field plasticity. *Proc Natl Acad Sci.*1996; 93:10546-47.

Glass E, Sachse S e von Suchodoletz W. Development of auditory sensory memory from 2 to 6 years: an MMN study. *J Neural Transm.* 2008; 115:1221-1229.

Glatcke T.J. 2001. Suppression of otoacoustic emissions in children with specific language disorder, *The annual convention of the American Academy of Audiology*, San Diego, April 18-21, 2001

Geschwind N e Behan P. Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982 Aug;79(16):5097-100.

Geschwind N e Galaburda AM .Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol.* 1985 May;42(5):428-59; 521-52; 634-54

Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex.* 1996.6(4):551-60.

Giraud AL, Collet L, Chéry-Croze S, Magnan J, Chays A. Evidence of a medial olivocochlear involvement in contralateral suppression of otoacoustic emissions in humans. *Brain Res.* 1995 24;705(1-2):15-23.

Giraud AL, Garnier S, Micheyl C, Lina G, Chays A, Chéry-Croze S. Auditory efferents involved in speech-in-noise intelligibility. *Neuroreport.* 1997 May 6;8(7):1779-83.

Gopal KV, Kowalski J. Slope analysis of Auditory Brainstem Responses in children at risk of central auditory processing disorders. *Scand Audiol.* 1999;28(2):85-90.

Guinan Jr, JJ. Olivocochlear Efferents: Anatomy, Physiology, Function, and the Measurement of Efferent Effects in Humans. *Ear Hear.* 2006; 27(6): p 590

Guinan Jr JJ, Backus BC, Lilaonitkul, Aharonson V. Medial olivocochlear efferent reflex in humans: otoacoustic emission (OAE) measurement issues and the advantages of stimulus frequency OAES. *JARO.* 2003; 4:521-40.

Hall III JW. Overview of auditory neurophysiology past, present and future. In Hall III JW. *New Handbook of auditory evoked responses.* Boston: Pearson; 2007.

Harkrider AW, Bowers CD. Evidence for a cortically mediated release from inhibition in the human cochlea. *J Am Acad Audiol.* 2009 Mar;20(3):208-15.

Hautus MJ, Setchell GJ, Waldie KE, Kirk IJ. Age-related improvements in auditory temporal resolution in reading-impaired children. *Dyslexia*. 2003. 9(1):37-45.

Hayes EA, Warrier C M, Nicol TG, Zecker SG, Kraus N. Neural Plasticity Following Auditory Training in Children with Learning Problems. *Clinical Neurophysiology*, 114, 673-684, 2003.

He J. Corticofugal modulation of the auditory thalamus. *Exp Brain Res*. 2003.153:579–590

Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley. 1949

Hecox K, Galambos R. Brain stem auditory evoked responses in humans infants and adults. *Arch Otolaryngol*. 1974; 99:30-3.

Heilman K M, Hanner LC, Wilder BJ. An audiometric defect in temporal lobe dysfunction. *Neurology*. 1973. 23: 384-386.

Helzer JR, Champlin CA, Gillam RB. Auditory temporal resolution in specifically language-impaired and age-matched children. *Percept Mot Skills*. 1996 Dec;83(3 Pt 2):1171-81.

Hill PR, Hogben JH, Bishop DM. Auditory frequency discrimination in children with specific language impairment: a longitudinal study. *J Speech Lang Hear Res*. 2005 Oct;48(5):1136-46.

Hill JC, Prasher DK, Luxon LM. Evidence efferent effects on auditory afferent activity, and their functional relevance. *Clin Otolaryngol*. 1997; 22:394-402.

Hoeksma MR, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H. Abnormal selective attention normalizes P3 amplitudes in PDD. *J Autism Dev Disord*. 2006. 36(5):643-54.

Holcomb PJ, Ackerman PT, Dykman RA. Cognitive Event-Related Brain Potentials in Children with Attention and Reading Deficits. *Psychophysiology*, 22(6):656-67, 1985.

Holopainen IE, Korpilahti P, Juottonen K, Lang H, Sillanpaa M. Attenuated auditory event-related potential (mismatch negativity) in children with developmental dysphasia. *Neuropediatrics*. 1997. 28, 253–256.

Hood LJ, Berlin CI, Bordelon J, Rose K. Patients with auditory neuropathy/dys-synchrony lack efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol*. 2003 Aug;14(6):302-13.

Hood LJ, Berlin CI, Goforth-Barter L, Bordelon J, Wen H. Recording and analyzing efferent suppression of transient-evoked otoacoustic emissions. In: Berlin, CI. *The Efferent Auditory System*. San Diego: Singular Publishing Group; 1999:87-103.

Hood LJ, Berlin CI, Hurley A, Cecole RP, Bell B. Contralateral suppression of transient-evoked otoacoustic emissions in humans: intensity effects. *Hear Res*. 1996; 101 (1-2):113-8

Hood LJ, Berlin CI. Clinical applications of otoacoustic emissions. In: Berlin CI, Hood LJ, Ricci A (eds.) *Hair cells micromechanics and otoacoustic emissions: new developments*. San Diego: Singular Publishing – Thomsen Learning; 2001:121-37.

Hornickel J., Skoe, E., Kraus, N. Subcortical laterality of speech encoding. *Audiol Neurootol*, 2009a. 14, 198–207.

Hornickel J, Skoe E, Nicol T, Zecker S, Kraus N. Subcortical differentiation of voiced stop consonants: relationships to reading and speech in noise perception. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009b. 106(31): 13022–13027.

Howard L, Polich J. P300 latency and memory span development. *Developmental Psychology*. 1985; 21(2):283-9.

Inagaki M, Tomita Y, Takashima S, Ohtani K, Andoh G, Takeshita K. Functional and morphometrical maturation of the brainstem auditory pathway. *Brain Dev*. 1987. 9:597– 601.

International Electrotechnical Commission. Standard for audiometers. IEC; 1992

Jarper HA. The ten-twenty system of the International Federation. *Electroenceph. Clin Neurophysiol*. 1958; 10:371-75.

Jerger J, Speak C, Trammell J. A new approach to speech audiometry. *J Speech Hear Disord*. 1968; 33:318.

Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaring*. 1970; 92:311.

Jerger J, Musiek FE. A Reply to “Clinical and Research Concerns Regarding Jerger and Musiek. APD Recommendations. *Audiology Today*, 2000. 14, 4.

Jewett, D. L., Romano, M. N., Williston, J. S. Human auditory evoked potentials: Possible brain stem components detected on the scalp. *Science*, 1970;167, 1517–1518.

Jewett, D. L., & Williston, J. S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, 1971; 94, 681–696.

Jiang Z, Brozi D, Wilkinson A. Immaturity of electrophysiological response of the neonatal auditory brainstem to high repetition rate of click stimulation. *Early Human Development*. 1988. 52, 133–143.

Jirsa RE. Maximum length sequences-auditory brainstem responses from children with auditory processing disorders. *J Am Acad Audiol*. 2001 Mar;12(3):155-64.

Jirsa RE. Clinical efficacy of electrophysiologic measures in APD management programs. *Semin Hear*. 2002; 23 (4):349-55.

Jirsa RE, Clontz KB. Long Latency Auditory Event-Related Potentials from children with Auditory Processing Disorders. *Electrophysiologic Techniques in Audiology and Otology*.1990;11(3):222-232.

Johnson K, Nicol TG, Zecker SG, Kraus N. Auditory Brainstem Correlates of Perceptual Timing Deficits. *J Cogn Neurosci*, 19(3): 376 – 385, 2007.

Johnson KL, Nicol TG, Zecker SG, Kraus N. Development Plasticity in the Human Auditory Brainstem. *J Neurosci*. 2008; 28(15):4000-7.

Johnson KL, Nicol TG, Kraus N. Brainstem response to speech: a biological marker of auditory processing. *Ear Hear*, 2005; 26(5): 424-34.

Kakigi A, Hirakawa H, Mount RJ, Harrison RV. The effects of crossed olivocochlear bundle section on transient evoked otoacoustic emissions. *Hear Res*. 1997. 110(1-2):34-8.

Katz J, Basil RA, Smith JM. A straggered spondaic word test for detecting central auditory lesions. *An Otol Rhinol Laryngol*. 1963; 72:908-17.

Katz J, Wilde L. Auditory Processing Disorders, In: Katz, J, (ed). *Handbook of Clinical Audiology*, Williams and Wilkins, Baltimore. 1994

Keith RW, Anderson J. Dichotic listening test. In F.E. Musiek & G.D. Chermak (Eds.) *Handbook of central auditory processing disorder: Auditory neuroscience and diagnosis*. San Diego, CA: Plural Publishing Inc. 2007

Kelso WM, Nicholls MER, Warne GL, Zacharin M. Cerebral lateralization and cognitive functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Neuropsychology*. 2000. 14 (3), p.370-8, 2000.

Kenemans JL, Kähkönen S. How human electrophysiology informs psychopharmacology: from bottom-up driven processing to top-down control. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):26-51.

Khalfa S, Collet L. Functional asymmetry of medial olivocochlear system in humans. Towards a peripheral auditory lateralization. *Neuroreport*. 1996 Apr 10;7(5):993-6.

Kimura, D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Canadian Journal of Psychology*. 1961. 15, pp. 166–171.

King, C., Warrier, C.M., Hayes, E.; Kraus, N. Deficits in Auditory Brainstem Pathway Encoding of Speech Sounds in Children with Learning Problems. *Neuroscience Letters*. 2002. 319:111-115.

Klatt DH. Software for a cascade/parallel formant synthesizer. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1980; 67, 971–995.

Koch DB, McGee TJ, Bradlow AR, Kraus N. Acoustic Phonetic Approach toward understating neural processes and speech perception. *J Am Acad Audiol*. 1999; 10:304-18.

Korpilahti, P. Auditory discrimination and memory functions in SLI children: A comprehensive study with neurophysiological and behavioral methods. *Scandinavian Journal of Logopedics and Phoniatrics*. 1995.20, 131–139.

Korpilahti P, Lang HA. Auditory ERP components and mismatch negativity in dysphasic children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994. 91, 256–264.

Kowalska MS, Kotylo P. Occupational exposure to noise decreases otoacoustic emission efferent suppression, *Int J Audiol*. 2002; 41:113-9.

Kraus N, Cheour M. Speech Sound Representation in the Brain. *Audiol Neurootol* 2000; 5:140-150.

Kraus N, McGee T. Mismatch Negativity in the Assessment of Central Auditory Function. Short Course. *American Speech-Language-Hearing Association*, 1994, 39-51.

Kraus N, McGee T, Carrell TD, Sharma A. Neurophysiologic Bases of Speech Discrimination. *Ear Hear*.1995;16;19-37

Kraus, N, McGee T, Carrell T, Sharma A, Nicol T. Speech-evoked cortical evoked potentials. *J Am Acad Audiol*. 1993; 4, 238-248.

Kraus N, McGee TJ, Carrell T, Zecker SG, Nicol TG, Koch DB. Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems. *Science*, 273: p.971-973; 1996.

Kraus N, McGee T, Sharma A, Carrell T, Nicol T. Mismatch negativity event related potentials to speech stimuli . *Ear Hear*. 1992; 13:158-164.

Kraus N, Koch DB, McGee TJ, Nicol TG. Speech-sound discrimination in school-age children: Psychophysical and neurophysiologic measures. *J Speech Lang Res.* 1999; 42, 1001–1019.

Kraus N, Nicol T. Aggregate Neural Response to Speech Sounds in the Central Auditory System. *Speech Communication*, 41: 35 – 47, 2003.

Kraus, N., & Nicol, T. Brainstem origins for cortical ‘what’ and ‘where’ pathways in the auditory system. *Trends Neurosci.* 2005; 28, 176– 181

Kraus N, Skoe E, Parbery-Clark A, Ashely R. (2009). Experience-induced malleability in neural encoding of pitch, timbre, and timing. *Ann N Y Acad Sci*, 1169, 543–557.

Krishnan A. Human frequency-following response: representation of steady-state synthetic vowels. *Hearing Res* 2002; 166:192-201.

Krishnan A, Xu Y, Gandour J, Cariani P. Encoding of pitch in the human brainstem is sensitive to language experience. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005. 25:161–168.

Kujala T, Halmetoja J, Naatanen R, Alku P, Lyytinen H, Sussman E. Speech- and sound-segmentation in dyslexia: evidence for a multiple-level cortical impairment. *Eur J Neurosci.* 2006. 24:2420--2427.

Kumar UA, Vanaja CS. Functioning of olivocochlear bundle and speech perception in noise. *Ear Hear.* 2004. 25(2), 142-146.

Lasky, R.E. A developmental study on the effect of stimulus rate on the auditory evoked brain-stem response. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1984. 59, 411–419.

Leonard LB. Children with Specific Language Impairment. Cambridge,MA: MIT Press, 1998.

Lewis, B. A. Pedigree analysis of children with phonology disorders. *Journal of Learning Disabilities.* 1992; 25, 586–597.

Liberman C, Guinan J. Feedback control of the auditory periphery: antimasking effects of middle ear muscles vs. olivocochlear efferents. *J Commun Disord.* 1998. 31: 471-483.

Loiselle DL, Stamm JS, Maitinsky S, Whipple SC. Evoked potential and behavioral signs of attentive dysfunctions in hiperactive boys. *Psychophysiology.* 1980. 17:193- 201.

Low AM, Low R. Valor do potencial evocado P300 na Síndrome do Déficit e Distúrbio de Atenção. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59(3-B):15

Machado, A. *Neuroanatomia Funcional* ; Editora Atheneu; 2ª edição; 2004.

Maiste AC, Wiens AS, Hunt MJ, Scherg M, Picton TW. Event-related potentials and the categorical perception of speech sounds. *Ear Hear* 1995;16:68-90.

Marler JA, Champlin CA. Sensory processing of backward-masking signals in children with language-learning impairment as assessed with the auditory brainstem response. *J Speech Lang Res.* 2005; 48(1):189-203.

Martin BA, Tremblay KL, Korczak P. Speech evoked potentials: from the laboratory to the clinic. *Ear Hear* 2008; 28(3): 285-313.

Marton K. Imitation of body postures and hand movements in children with specific language impairment. *J Exp Child Psychol.* 2009 Jan;102(1):1-13.

McArthur G M, Atkinson C M, Ellis D. Atypical brain responses to sounds in children with specific language and reading impairments. *Dev Sci.* 2009.12(5):768-83.

McArthur GM, Bishop DV. Auditory perceptual processing in people with reading and oral language impairments: current issues and recommendations. *Dyslexia.* 2001. 7(3):150-70.

McArthur GM, Bishop DV. Frequency discrimination deficits in people with specific language impairment: reliability, validity, and linguistic correlates. *J Speech Lang Hear Res.* 2004 Jun;47(3):527-41.

McArthur GM e Bishop DV. Speech and Non-speech processing in people with specific language impairment: a behavioural and electrophysiological study. *Brain Lang,* 2005, 94(3):260-273.

McArthur GM, Ellis D, Atkinson CM, Coltheart M. Auditory processing deficits in children with reading and language impairments: can they (and should they) be treated? *Cognition.* 2008 Jun;107(3):946-77.

McGee, T Kraus N, King C, Nicol T, Carrell TD. Acoustic elements of speechlike stimuli are reflected in surface recorded responses over the guinea pig temporal lobe. *J Acoust Soc Am.* 1996; Jun;99(6):3606-14.

McPherson DL. Late Potentials of the auditory system (evoked potentials). San Diego: Singular Press; 1996.

Mengler ED, Hogben JH, Michie P e Bishop DV, Poor frequency discrimination is related to oral language disorder in children: a psychoacoustic study, *Dyslexia.* 2005.11 , pp. 155–173.

Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P, Schreiner C, Miller SL, Tallal P. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science*. 1996. 5;271(5245):77-81.

Messing DP, Delhorne L, Bruckert E, Braida LD, Ghitza O. A non-linear efferent-inspired model of the auditory system; matching human confusions in stationary noise. *Speech Comm*. 2009. 51:668–683

Miller CA. Auditory Processing Theories of Language Disorders: past, Present, and Future. *Language, Speech and Hearing Services in Schools*. 2011. 42:309-319.

Miller CA, Wagstaff DA. Behavioral profiles associated with auditory processing disorder and specific language impairment. *J Commun Disord*. 2011 Apr 27

Molfese DL, Molfese VL. Cortical responses of preterm infants to phonetic and nonphonetic speech stimuli. *Developmental Psychology* 1980; 16: 574–581

Möller A, Jannetta P. Neural generators of the auditory brainstem response. In Jacobson J (ed) *The Auditory Brainstem Response*. San Diego, College-Hill Press, 1985, pp 13-32.

Moncrieff, D. W. Dichotic listening in children: Age-related changes in direction and magnitude of ear advantage. *Brain and Cognition*. 2011. 76, 316-322.

Moncrieff DW, Black JR. Dichotic listening deficits in children with dyslexia. *Dyslexia*. 2008 Feb;14(1):54-75.

Moore DR. Auditory processing disorder (APD)-potential contribution of mouse research. *Brain Res*. 2006 May 26;1091(1):200-6.

Moore DR, Ferguson MA, Edmondson-Jones AM, Ratib S, Riley A. Nature of auditory processing disorder in children. *Pediatrics*. 2010. 126(2):382-90.

Moore, JK; Ponton, CW; Eggermont, JJ, et al. Perinatal maturation of the ABR: Changes in path length and conduction velocity. *Ear Hear* 1996; 17; 411-418.

Morales-Garcia, C, Poole, J. O. Masked speech audiometry in central deafness. *Acta Otolaryngologica*. 1972. 74: 307-316.

Morr, M. L., Shafer, V. L., Kreuzer, J. A., et al. Maturation of mismatch negativity in typically developing infants and preschool children. *Ear Hear*. 2002; 23, 118–136.

Morton, L.L. Interhemispheric balance patterns detected by selective phonemic dichotic laterality measures in four clinical subtypes of reading disabled children. *Journal of Clinical and Experimental Neurology*. 1994. 16 (4), 556-567.

Moushegian G, Ruoert A, Stillman R. Scalp-recorded early response in man to frequencies in the speech range. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973; 35:665-7.

Muchnik C, Roth DAE, Othman-Jebara R, Putter-Katz H, Shabtai EL, Hildesheimer M. reduced medial olivocochlear bundle system function in children with auditory disorders. *Audiol Neurootol* 2004; 9:107-14.

Musacchia G, Sams M, Skoe E, Kraus N. Musicians have enhanced subcortical auditory and audiovisual processing of speech and music. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 2;104(40):15894-8

Musiek FE, Bornstein SP, Hall III JW, Schwaber MK. Audiometria de tronco encefálico (ABR): neurodiagnostico e aplicações intra-operatórias. In: Katz J, org. Tratado de Audiologia Clínica. 4^a. Ed Sao Paulo: Manole; 1999. P. 349-71.

Musiek FE, Kibbe K, Baran J. Neuromonoaudiological results from split-brain patients. *Seminars in Hearing*. 1984. 5(3), 219-229.

Musiek F, Lamb L. Neuroanatomy and neurophysiology of central auditory processing. In: Katz J; Stecker NA, Henderson D (eds). Central Auditory Processing: A Transdisciplinary View. St Louis: mosby Year Book; 1992:11-37.

Musiek FE, Lee WW. Potenciais auditivos de media e longa latencia. In: Musiek FE & Rintelmann WF. Perspectivas Atuais em Avaliaçao Auditiva. Barueri: Manole 2001. P. 239-67.

Näätänen R. Attention and brain function. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum.1992.

Näätänen R. The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm. *Psychophysiology* 2001; 38:1-21.

Näätänen R, Gaillard A, Mäntysalo S. Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 1978; 42:313-29.

Näätänen R, Lehtokoski A, Lennes M, Cheour M, Huutilainen M, Iivonen A, Vainio M, Alku P, Ilmoniemi RJ, Luuk A, Allik J, Sinkkonen J, Alho K. Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*. 1997. 30;385(6615):432-4.

- Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118:2544-2590.
- Nagarajan S. Successive signal representation in noise in dyslexics. *Clin Neurophysiol.* 2002. 113(4):459-61.
- Nagarajan S, Mahncke H, Sals T, Tallal P, Roberts T, Merzenich MM. Cortical auditory signal processing in poor readers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6483-8.
- Neville HJ, Coffey SA, Holcomb PJ, Tallal P. The neurobiology of sensory and language processing in language-impaired children. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 1993. 5(2), 235-253.
- Nicol T, Kraus N. Speech-sound encoding: physiological manifestations and behavioral ramifications. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2004; 57:628-34
- Novitski N, Tervaniemi M, Huotilainen M, Näätänen R. Frequency discrimination at different frequency levels as indexed by electrophysiological and behavioral measures. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004 Jun;20(1):26-36.
- Ors M, Lindgren M, Blennow G, Nettelbladt U, Sahlen B, Rosén I. Auditory event-related brain potentials in children with specific language impairment. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(1):47-62.
- Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for radiologist. *Korean J Radiol.* 2004;5:11-18.
- Pereira LD. Sistema Auditivo e Desenvolvimento das Habilidades Auditivas. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SCO.(org.). Tratado de Fonoaudiologia. Roca, 2004: 547-552.
- Pereira LD Schochat E. Processamento Auditivo Central - manual de avaliação. São Paulo, Lovise, 103-09, 1997.
- Perrot X, Ryvlin P, Isnard J, Guénot M, Catenoix H, Fischer C, Mauguière F, Collet L. Evidence for corticofugal modulation of peripheral auditory activity in humans. *Cereb Cortex.* 2006 Jul;16(7):941-8.
- Phillips DP, Farmer ME. Acquired word deafness, and the temporal grain of sound representation in the primary auditory cortex. *Behav Brain Res.* 1990 Nov 15;40(2):85-94.
- Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A. Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurootol.* 2000 May-Aug;5(3-4):111-39.

Picton TW, Hillyard AS. Endogenous event-related potentials. In: Picton T, ed. Human Event-Related Potentials. EEG Handbook. New York: Elsevier, 1988.

Pihko E, Kujala T, Mickos A, Alku P, Byring R, Korkman M. Language impairment is reflected in auditory evoked fields. *Int J Psychophysiol.* 2008 May;68(2):161-9.

Polich J. Task difficulty, probability and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1987 68: 311-20.

Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;15(1):14-33.

Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol.* 2000 Oct;38(1):3-19.

Ponton CW, Don M, Eggermont JJ, Waring MD, Masuda A. Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. *Ear Hear.* 1996 Oct;17(5):430-7.

Ponton CW, Eggermont JJ. Electrophysiological Measures of Human Auditory System Maturation: relationship with Neuroanatomy and Behavior. In: Auditory Evoked Potentials: Basic Principles and clinical Application. Burkard,RF; Don,Manuel e Eggermont,JJ (eds). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2007.

Ponton, C. W., Eggermont, J. J., Kwong, B., et al. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111, 220–236.

Prasher D, Ryan S, Luxon L. Contralateral suppression of transiently evoked otoacoustic emissions and neuro-otology. *Br J Audiol.* 1994 Aug-Oct;28(4-5):247-54.

Pratt, H., & Sohmer, H. (1976). Intensity and rate function of cochlear and brainstem evoked responses to click stimuli in man. *Archives of Otolaryngology*, 212, 85–92

Probst R, Harris FP. Otoacoustic emissions. *Adv Otorhinolaryngol.* 1997;53:182-204.

Pulvermüller F, Kujala T, Shtyrov Y, Simola J, Tiitinen H, Alku P, Alho K, Martinkauppi S, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Memory traces for words as revealed by the mismatch negativity. *Neuroimage.* 2001. 14(3):607-16.

Purdy SC, Kelly AS, Thorne PR. Auditory evoked potentials as measures of plasticity in humans. *Audiol Neurootol*. 2001 Jul-Aug;6(4):211-5.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. O Sistema Somatossensorial. In: Neurociencias. Artmed. 2005.9:189-207.

Raven, J.C; Raven, J. & Court, J.H. (1988). Matrizes Progressivas Coloridas de Raven. Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo

Rice ML. Specific language impairments: in search of diagnostic markers and genetic contributions. *Ment Retard Dev Disabil Res.*, v3, p. 350-357, 1997.

Rice, M., Haney, K. R., & Wexler, K. Family histories of children with SLI who show extended optional infinitives. *J Speech Lang Hear Res*. 1998. 41, 419–432.

Richard G. The Source for Processing Disorders - Auditory & Language. 2001. East Moline, IL: LinguiSystems.

Rinker T, Kohls G, Richter C, Maas V, Schulz E, Schecker M. Abnormal frequency discrimination in children with SLI as indexed by mismatch negativity (MMN). *Neurosci Lett*. 2007 Feb 14;413(2):99-104.

Ritter W, Deacon D, Gomes H, Javitt DC, Vaughan HG Jr. The mismatch negativity of event-related potentials as a probe of transient auditory memory: a review. *Ear Hear*. 1995.16(1):52-67

Rivera-Gaxiola M, Johnson MH, Csibra G, Karmiloff-Smith A. Electrophysiological correlates of category goodness. *Behav Brain Res*. 2000 112(1-2):1-11.

Roggia SM, Colares NT. O Mismatch Negativity em pacientes com distúrbios do processamento auditivo (central). *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2008. 74, 5.

Roof RL, Duvdevani R, Stein DG. Gender influences outcome of brain injury: progesterone plays a protective role. *Brain Res*. 1993. 2;607(1-2):333-6.

Rosen S. Language disorders: A problem with auditory processing? *Current Biology*, 1999. 9:18.

Rouiller EM. Organisation fonctionnelle des voies auditives. In : Romand R. Le Systeme Auditif Central. Les Éditions Inserm, Paris, 1992, 1-49

Roup, C.M. Dichotic Word recognition in noise and the right ear advantage. *J Speech Lang Hear Res*. 2001. 54, 292-297.

Russo ICP. Acústica e psicoacústica aplicadas a Fonoaudiologia. São Paulo: Lovise; 1999: cap.16.

Russo N, Trent N, Musacchia G, Kraus N. Brainstem Responses to Speech Syllables. *Clinical Neurophysiology*. 2004. 115: 2021-2030.

Russo N, Nicol T, Zecker S, Hayes E, Kraus N. Auditory training improves neural timing in the human brainstem. *Behav Brain Res*. 2005. 156: 95-103.

Ryan S, Kemp DT, Hinchcliffe R. The influence of contralateral acoustic stimulation on click-evoked otoacoustic emissions in humans. *Br J Audiol*. 1991; 25(6):391-7

Ryan S, Kemp DT. The influence of evoking stimulus level on the neural suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Hear Res*. 1996 May;94(1-2):140-7.

Sahley TL, Nodar RH, Musiek FE. Clinical relevance. In: Sahley TN, Nodar R, Musiek FE. (eds). *Efferent Auditory System: Structure and Function*. San Diego: Singular Publishing Inc.; 1997:7-24.

Salamy A, McKean CM. Postnatal development of human brainstem potentials during the first year of life. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1976. 40:418-426.

Sams M, Aulanko R, Aaltonen O, Näätänen R. Event-related potentials to infrequent changes in synthesized phonetic stimuli. *J Cogn Neurosci* 1990; 2:344-57.

Sams M, Hämäläinen M, Antervo A, Kaukoranta E, Reinikainen K, Hari R. Cerebral neuromagnetic responses evoked by short auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985a; 61(4):254-66.

Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985b; 62(6):437-48

Sanches SG, Carvallo RM. Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions in children with auditory processing disorder. *Audiol Neurootol*. 2006;11(6):366-72.

Santos MFC, Pereira LD. Escuta com Dígitos. In: Pereira LD, Schochat E, editoras. *Processamento Auditivo Central: manual de avaliação*. 1ª Ed São Paulo: Louvise, 1997.

Santos TMM, Russo ICP. Logaudiometria. In: Santos TMM, Russo ICP. *A prática da Audiologia clínica*. 4ª ed. São Paulo: Cortez; 1986. P. 81-98.

Satterfield JH, Braley BW. Evoked potentials and brain maturation in hyperactive and normal children. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1977; 43:43-51.

Satterfield JH, Schell AM, Backs RW. Topographic study of auditory event related potentials in normal boys and boys with attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology* 1988; 25:591-606.

Schochat E. Respostas de longa latência. In: Carvalho RMM. Fonoaudiologia informação para formação. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan; 2003, p.71-85.

Schochat E, Scheuer CI, Andrade ER. ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. *Arq Neuropsiquiatr* 2002, 60(3-B):742-7

Schochat E, Musiek FE. Maturation of outcomes of behavioral and electrophysiologic tests of central auditory function. *J Commun Disord.* 2006;. 39(1):78-92.

Schönwiesner M, Rübsamen R, von Cramon DY. Spectral and temporal processing in the human auditory cortex--revisited. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Dec;1060:89-92.

Schulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Auditory processing and dyslexia: Evidence for a specific speech processing deficit. *NeuroReport.* 1998. 9, 337–340.

Schulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity (MMN). *Int J Psychophysiol.* 2001; 40(1):77-87

Schwent VL, Hillyard SA, Galambos R. Selective attention and the auditory vertex potential. Effects of signal intensity and masking noise. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1976; 40(6):615-22.

Sebastian C, Yasin I. Speech versus tone processing in compensated dyslexia: discrimination and lateralization with a dichotic mismatch negativity (MMN) paradigm. *Int J Psychophysiol.* 2008;70(2):115-26.

Shafer, V. L., Morr, M. L., Kreuzer, J. A., et al. Maturation of mismatch negativity in school-age children. *Ear Hear.* 2000; 21, 242–251

Shafer VL, Morr ML, Datta H, Kurtzberg D, Schwartz RG. Neurophysiological indexes of speech processing deficits in children with specific language impairment. *J Cogn Neurosci.* 2005. 17(7):1168-80

Shafer VL, Yu YH, Datta H. Maturation of Speech Discrimination in 4- to 7-Yr-Old children as Indexed by Event-Related Potential Mismatch Response. *Ear Hear*. 2010

Shaheen EA, Shohdy SS, Abd Al Raouf M, Mohamed El Abd S, Abd Elhamid A. Relation between language, audio-vocal psycholinguistic abilities and P300 in children having specific language impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011. 29.

Sharma A, Dorman MF. Exploration of the perceptual magnet effect using the mismatch negativity auditory evoked potential. *J Acoust Soc Am*. 1998; 104(1):511-7.

Sharma A, Kraus N, McGee T, Carrell T, Nicol T. Acoustic versus phonetic representation of speech as reflected by the mismatch negativity event-related potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993; 88(1):64-71.

Sharma A, Tobey E, Dorman M, Bharadwaj S, Martin K, Gilley P, Kunkel F. Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(5):511-6.

Sharma M, Purdy SC, Kelly AS. Comorbidity of auditory processing, language, and reading disorders. *J Speech Lang Hear Res*. 2009. 52 (3): 706-22

Shestakova A, Brattico E, Huotilainen M, Galunov V, Soloviev A, Sams M, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Abstract phoneme representations in the left temporal cortex: magnetic mismatch negativity study. *Neuroreport*. 2002, 7;13(14):1813-6.

Shinn-Cunningham BG, Best V. Selective attention in normal and impaired hearing. *Trends Amplif*. 2008.12(4):283-99.

Shriberg, L. D., Tomblin, B. J., & McSweeney, J. L. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J Speech Lang Hear Res*. 1999. 42, 1461–1481.

Shtyrov Y, Pulvermüller F. Neurophysiological evidence of memory traces for words in the human brain. *Neuroreport*. 2002; 25,13(4):521-5.

Sinha, S. O. The role of the temporal lobe in hearing. Thesis: McGill University, Canada. 1959.

Skoe E, Kraus N. Auditory Brain Stem Response to Complex Sounds: A Tutorial. *Ear Hear* . 2010;31 (3):302-324.

Song JH, Banai K, Russo NM, Kraus N. On the Relationship Between Speech-and Nonspeech-Evoked Auditory Brainstem Responses. *Audiol Neurotol* 2006, 11: 233 – 241.

Song, J. H., Skoe, E., Wong, P. C., et al. Plasticity in the adult human auditory brainstem following short-term linguistic training. *J Cogn Neurosci*. 2008; 20, 1892–1902.

Starr, A., & Don, M. Brain Potentials Evoked by Acoustic Stimuli. In T. W. Picton (Ed.). *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Human Event-Related Potentials*. Amsterdam: Elsevier.1988

Sussman,J. Perception of formant transition cues to place of articulation in children with language impairment. *J Speech and Hearing Research*. 1993; 36:1286-1299.

Sutton S, Braren M, Zubin J. Evoked-Potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*.1965, 150:1187-8.

Swanson HL, Cochran KF. Learning disabilities, distinctive encoding and hemispheric resources. *Brain and Language*. 1991. 40 (2), 202-230.

Tallal P. The science of literacy: From the laboratory to the classroom. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2000; 97, 2402-2404.

Tallal P, Miller SL, Bedi G, Byma G, Wang X, Nagarajan SS, Schreiner C, Jenkins WM, Merzenich MM. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*. 1996 Jan 5;271(5245):81-4.

Tallal P, Piercy M. Defects of non-verbal auditory perception in children with development dysphasia. *Nature*, 241, 468-469. 1973

Tallal P, Piercy M. Developmental aphasia: rate of auditory processing and selective impairment of consonant perception. *Neuropsychologia*. 1974 Jan;12(1):83-93

Tallal P, Ross R, Curtiss S. Unexpected sex ratios in families of language/learning impaired children. *Neuropsychologia* 1989; 27:987-998.

Tallal P, Stark RE, Curtiss B. Relation between speech perception and speech production impairment in children with developmental dysphasia. *Brain Lang*. 1976 Apr;3(2):305-17.

- Tallal P, Stark R. Speech acoustic cue discrimination abilities of normally developing and language impaired children. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1981. 69, 568–574.
- Tomblin B, Abbas PJ, Records NL, Brenneman LM. Auditory evoked response to frequency-modulated tones in children with specific language impairment. *J Speech and Hearing Research*. 1995, 38, 387-392.
- Uwer, R., Albrecht, R., & von Suchodoletz, W. Automatic processing of tones and speech stimuli in children with specific language impairment. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2002. 44, 527–532
- Van Campen LE, Hall JW 3rd, Grantham DW. Human offset auditory brainstem response: effects of stimulus acoustic ringing and rise-fall time. *Hear Res*. 1997 Jan;103(1-2):35-46.
- Veuille E, Collet L, Duclaux R. Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: dependence on stimulus variables. *J Neurophysiol*. 1991; 65(3):724-35
- Veuille E, Khalifa S, Collet L. Clinical relevance of medial efferent auditory pathways. *Scand Audiol Suppl*. 1999;51:53-62.
- Xiao Z, Suga N. Modulation of cochlear hair cells by the auditory cortex in the mustached bat. *Nat Neurosci*. 2002. 5:57– 63.
- Warr WB, Guinan JJ Jr. Efferent innervation of the organ of corti: two separate systems. *Brain Res*. 1979; 7,173(1):152-5.
- Whitehouse AJ, Bishop DV. Cerebral dominance for language function in adults with specific language impairment or autism. *Brain*. 2008 Dec;131(Pt 12):3193-200.
- Weber-Fox C, Leonard LB, Wray AH, Tomblin JB. Electrophysiological correlates of rapid auditory and linguistic processing in adolescents with specific language impairment. *Brain Lang*. 2010.115(3):162-81.
- Wible B, Nicol T, Kraus N. Atypical Brainstem Representation of Onset and Formant Structure of Speech Sounds in Children with Language-Based Learning Problems. *Biological Psychology*, 67, p.299-317, 2004.
- Wible B, Nicol T, Kraus N. Correlation between brainstem and cortical auditory processes in normal and language-impaired children. *Brain*. 2005;128 (Pt 2):417-23.
- Wilson RH, Jaffe MS. Interactions of age, ear and stimulus complexity on dichotic digit recognition. *J Am Acad Audiol*. 1996. 7, 1-6.

Winer JA. Decoding the auditory corticofugal systems. *Hear Res* 2006;212:1–8

Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 1989 Jun;112 (Pt 3):799-835.

Wong PC, Skoe E, Russo NM, Dees T, Kraus N. Musical experience shapes human brainstem encoding of linguistic pitch patterns. *Nat Neurosci*. 2007. 10(4):420-2

Wright BA, Zecker SG. Learning problems, delayed development, and puberty. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. 29;101(26):9942-6.

Yagi, T e Kaga, K. The effect of click repetition rate on the latency of the auditory brain-stem response and its clinical use for a neurologic diagnosis. *Arch Otolaryngol*. 1979; 222:91-97.

Yalçinkaya F, Yılmaz ST, Muluk NB. Transient evoked otoacoustic emissions and contralateral suppressions in children with auditory listening problems. *Auris Nasus Larynx*. 2009 May 1.

Young EB, Sanchs MB. Representation of steady-state vowels in the temporal aspects of the discharge patterns of populations of auditory-nerve fibers, *J Acoust Soc Am*. 1979; 66:1381-403.

Zatorre RJ, Belin P. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cerebral Cortex*. 2001. 11, 946-953

Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci*. 2002. 6:37–46.