

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA
COMUNICAÇÃO HUMANA

Laís Ferreira

**DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA CODIFICAÇÃO DA FALA
POR MEIO DA REPRESENTAÇÃO DO *FREQUENCY-FOLLOWING*
RESPONSE EM LACTENTES**

Santa Maria, RS

2019

Laís Ferreira

DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA CODIFICAÇÃO DA FALA POR MEIO DA REPRESENTAÇÃO DO *FREQUENCY-FOLLOWING RESPONSE* EM LACTENTES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana.**

Orientadora: Profa Dra. Eliara Pinto Vieira Biaggio

Coorientadora: Dra. Milaine Dominici Sanfins

Linha de Pesquisa: Audição: diagnóstico, habilitação e reabilitação

Santa Maria, RS

2019

Ferreira, Laís
DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA CODIFICAÇÃO DA FALA POR
MEIO DA REPRESENTAÇÃO DO FREQUENCY-FOLLOWING RESPONSE EM
LACTENTES / Laís Ferreira.- 2019.
100 p.; 30 cm

Orientadora: Eliara Pinto Vieira Biaggio

Coorientadora: Milaine Dominici Sanfins

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, RS, 2019

1. Audição 2. Eletrofisiologia 3. Potenciais Evocados
Auditivos 4. Desenvolvimento Infantil 5. Toxoplasmose Congênita
I. Pinto Vieira Biaggio, Eliara II. Dominici Sanfins, Milaine
III. Título.

Laís Ferreira

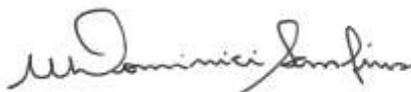
**DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA CODIFICAÇÃO DA FALA
POR MEIO DA REPRESENTAÇÃO DO FREQUENCY-FOLLOWING
RESPONSE EM LACTENTES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana.

Aprovado em 4 de julho de 2019:



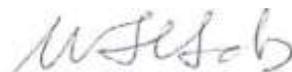
Eliara Pinto Vieira Biaggio, D.r (UFSM)
(Presidente/Orientadora)



Milaine Dominici Sanfins, D.r (CENA)
(Coorientadora)



Marisa Frasson de Azevedo, D.r (UNIFESP)
(Banca Examinadora)



Maria Francisca Colella-Santos, D.r (UNICAMP)
(Banca Examinadora)

Santa Maria,

2019

DEDICATÓRIA

Dedico a conclusão dessa dissertação:

Aos meus pais, por serem meus maiores incentivadores e por nunca medirem esforços para que os meus sonhos e desejos se tornassem reais.

A minha avó, Leni Lautert Ferreira, professora por 36 anos, por me ensinar a importância da educação para a construção do ser humano e inspirar o meu amor pela docência.

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação é a concretização de um caminho percorrido com dedicação e estudo. Não estive sozinha nessa trajetória e ela só foi possível com o auxílio e a compreensão daqueles que me deram suas mãos para que meus objetivos fossem alcançados. De uma maneira especial, agradeço:

À minha família, que, por meio dos nossos laços de amor, foi base, proteção e conforto para que eu estivesse sempre pronta para buscar e atingir meus desejos. À minha mãe, Rosiclei Fátima Ferreira, por me ensinar a força feminina, por ser meu colo de conforto, meu exemplo e minha inspiração de determinação. Ao meu pai, Erni Ferreira Júnior, por me ensinar os valores e os sentimentos e por priorizar, a todo momento, a minha felicidade e realização. Ao meu irmão, Vítor Ferreira, por me tornar um ser humano mais forte e sempre acreditar e confiar em mim. À minha avó paterna, Leni Lautert Ferreira, por me ensinar o significado de sonhos, luta e coragem. Ao meu avô paterno, Erni Ferreira, por me motivar a buscar e a conquistar meus desejos. À minha avó materna, Ana Eloí Bertão da Silva, pelo cuidado e pelas orações pela minha felicidade. Ao meu avô materno, Antônio Ribas da Silva, por toda a torcida para a realização dessa conquista. Aos meus tios, primos e padrinhos, pelo incentivo e por sempre estarem ao meu lado. Família, vocês foram meu porto seguro durante a realização deste trabalho.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Eliara Pinto Vieira Biaggio, por exercer com excelência o papel de orientadora, guiando meus passos e me mostrando o mundo pelo qual hoje sou tão apaixonada. Você foi a peça fundamental para a minha formação. Obrigada por confiar no meu trabalho, por me aconselhar e por me motivar com palavras de carinho, que sempre me fizeram crescer. Você é meu exemplo de professora, de profissional e de mulher. Sou muito grata a você!

À minha coorientadora, Dr.^a Milaine Dominici Sanfins, por auxiliar na aquisição do conhecimento necessário para o desenvolvimento desta dissertação e por me incentivar a buscar publicação com impacto científico.

Às professoras da banca, Dr.^a Marisa Frasson de Azevedo e pela Dr.^a Maria Francisca Colella-Santos, por aceitarem o convite e por proporcionarem o aprimoramento deste estudo.

À equipe do Núcleo de Estudo e Pesquisa em Audiologia Infantil (NEPAI), pelo auxílio com as coletas e pelas trocas de conhecimento. Em destaque, à doutoranda Ângela Leusin Mattiazzi e às bolsistas de Iniciação Científica, Eli Broman, Déborah Temp e Júlia Pinto, por me acompanharem de modo incansável desde o início dessa trajetória, por vibrarem com cada

objetivo alcançado e especialmente por sempre me motivarem com a frase “Você irá conseguir”.

A todas as minhas amigas, em especial à Fernanda Martins, à Luíza Levy e à Bianca Bertuol, por proporcionarem momentos de alegria e descontração e por estarem ao meu lado sempre, torcendo por cada objetivo alcançado. Às minhas amigas e colegas de mestrado, à Amália El Hatal de Souza, por ser meu braço direito e minha companheira durante esses quatro anos de grupo de pesquisa, por dividir comigo etapas tão significativas na minha vida e por se fazer presente nos momentos de dúvidas, conquistas, aflições e alegrias e à Letícia Bitencourt Uberti, por tornar essa trajetória mais leve e alegre, pelo incentivo dado através de palavras afetuosas e gestos carinhosos. Amigas, foi muito bom poder contar com vocês.

Aos pacientes e aos responsáveis pelos sujeitos desta pesquisa, por permitirem a participação dos seus filhos e compreenderem a importância científica deste estudo.

À Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), por me acolher e ser o lugar onde obtive crescimento, alegrias e realizações. Todo aprendizado adquirido dentro dessa Universidade aprimorou meu senso crítico, me tornou um ser humano melhor e uma profissional qualificada. Obrigada, UFSM, por abrir portas tão significativas na minha vida.

Ao Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, aos seus docentes e funcionários, por permitirem a realização de grandes pesquisas científicas e a formação de profissionais excelentes. Sou extremamente grata a todos os professores de graduação e pós-graduação por motivarem o meu aprendizado, incentivarem a aquisição de novos conhecimentos e compartilharem comigo o bem mais precioso, a educação. Professores Fonoaudiologia-UFSM, eu nunca esquecerei da importância de vocês na minha formação. Muito obrigada!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por incentivar a ciência e proporcionar recursos para que este trabalho pudesse ser desenvolvido.

Enfim, a todos aqueles que fazem parte da minha vida e que direta e indiretamente contribuíram para a realização desta dissertação.

Tenha um sonho para acordar determinado e
um motivo para dormir agradecido.

(Augusto Cury)

RESUMO

DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA CODIFICAÇÃO DA FALA POR MEIO DA REPRESENTAÇÃO DO FREQUENCY-FOLLOWING RESPONSE EM LACTENTES

AUTORA: Laís Ferreira

ORIENTADORA: Dra. Eliara Pinto Vieira Biaggio

COORIENTADORA: Dra. Milaine Dominici Sanfins

Esse trabalho apresenta uma pesquisa sobre o efeito da maturação auditiva no processo de codificação dos sons complexos nos primeiros 45 dias de vida e sobre a investigação da influência da toxoplasmose congênita nas respostas neurofisiológicas do Frequency-Following Response em lactentes. Participaram desse estudo 95 lactentes normo-ouvintes, sendo 87 lactentes saudáveis com ausência de Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva e 8 com toxoplasmose congênita. A avaliação de pesquisa foi o *Frequency-Following Response* realizado por meio do módulo *Smart Ep da Intelligent Hearing Systems®* (IHS). A sílaba [da], de 40ms de duração, foi apresentada em 80dBnHL de forma monoaural na orelha direita. Foram extraídos das marcações os seguintes dados para análise do domínio do tempo: latências absolutas e amplitudes das ondas V, A, C, D, E, F e O, medida entre *onset* (A) e *offset* (O) e medida do *slope*. Para mensurar o efeito da maturação da via auditiva no decorrer dos primeiros 45 dias de vida do lactente, dividiu-se a amostra de 80 lactentes saudáveis em três grupos: Grupo I (0 a 15 dias), Grupo II (16 a 30 dias) e Grupo II (31 a 45 dias). Para investigar a influência da toxoplasmose congênita no *Frequency-Following Response*, a amostra de 20 lactentes foi dividida em dois grupos: Grupo com toxoplasmose congênita: 8 sujeitos diagnosticados com toxoplasmose congênita e Grupo controle: 12 lactentes saudáveis. Quanto o efeito da maturação auditiva, os resultados indicaram diminuição da latência de todas as ondas do FFR com o avanço da idade, sendo diferenças estatisticamente significantes para as ondas V (<0,001*), A (<0,001*), E (<0,001*), F (<0,001*) e O (<0,001*). Os valores médios da variável amplitude demonstraram diferença estatisticamente significativa na onda V (p=0,010*). A medida do *slope* (<0,001*) apresentou aumento no decorrer de 45 dias de vida. Para a influência da toxoplasmose congênita os resultados indicaram que lactentes com toxoplasmose congênita apresentam aumento da latência de todas as ondas do *Frequency-Following Response*, com diferença estatisticamente significativa nas ondas V (p=0,046*), A (p=0,017*), E (p=0,011*), F (p=0,044*) e O (p=0,018*) e, diminuição da amplitude para a onda A (p=0,003*). Além disso, os lactentes com toxoplasmose congênita apresentam redução do *slope* (0,001*) e valores mais elevados para a medida A-O (0,030*). A partir desses dados, esse estudo possibilita concluir que há efeito da maturação auditiva no processo de codificação dos sons complexos nos primeiros 45 dias de vida do lactente. E que lactentes com toxoplasmose congênita apresentam desorganização na codificação neural dos sons de fala. Assim, essa pesquisa fortalece a relevância clínica do Frequency-Following Response na população infantil, pois demonstra que as modificações fisiológicas envolvidas no processo de maturação da via auditiva podem ser mensuradas por meio desse potencial e que o *Frequency-Following Response* pode ser um ferramental útil na avaliação de lactentes com risco para alterações de linguagem.

Palavras-chave: Audição. Eletrofisiologia. Potenciais Evocados Auditivos. Desenvolvimento Infantil. Lactente. Toxoplasmose Congênita.

ABSTRACT

FUNCTIONAL DEVELOPMENT OF SPEECH ENCODING THROUGH THE REPRESENTATION OF THE FREQUENCY-FOLLOWING RESPONSE IN INFANTS

AUTHOR: Laís Ferreira

ADVISOR: Dra. Eliara Pinto Vieira Biaggio

CO- ADVISOR: Dra. Milaine Dominici Sanfins

This work presents a research regarding the effect of auditory maturation in the encoding process of speech sounds during the first 45 days of life and in the investigation of the influence of the congenital toxoplasmosis on the neurophysiological responses of Frequency-Following Response in infants. A total of 95 normal hearing infants were included in the study, of which 87 were healthy infants with no Risk Indicators for Hearing Impairment and oito with congenital toxoplasmosis. The research procedure was the Frequency-Following Response recorded using the Smart Ep module of Intelligent Hearing Systems® (IHS). The syllable [da], of 40ms long, was presented in 80dBnHL, monaural in the right ear. The following data were obtained for the time domain analysis: absolute latencies and amplitudes of V, A, C, D, E, F and O waves, measurement between onset (A) and offset (O) and slope measurement. To measure the effect of maturation of the auditory pathway during the first 45 days of life of the infant, the sample of 80 healthy infants was divided into three groups: Group I (0 to 15 days), Group II (16 to 30 days) and Group II (31 to 45 days). To investigate the influence of congenital toxoplasmosis on the Frequency-Following Response, the sample of 20 infants was divided into two groups: Group with congenital toxoplasmosis: 8 subjects diagnosed with congenital toxoplasmosis and Control group: 12 healthy infants. Regarding the effect of auditory maturation, the results indicated an increase in the latency of all the FFR waves with the advancing of age, being statistically significant differences for V (<0.001 *), A (<0.001 *), E (<0.001 *), F (<0.001 *) and O (<0.001 *). The mean values of the amplitude variable showed a statistically significant difference for the wave V (p = 0.010 *). The slope measurement (<0.001 *) increased in the course of the 45 days of life. For the influence of the congenital toxoplasmosis, the results indicated that infants with congenital toxoplasmosis presented increased latency of all Frequency-Following Response waves, with a statistically significant difference in the waves V (p = 0.046 *), A (p = 0.017), E (p = 0.011 *), F (p = 0.044 *) and O (p = 0.018 *) and decreased amplitude for wave A (p = 0.003 *). In addition, infants with congenital toxoplasmosis present a slope reduction (0.001 *) and higher values for the measurement A-O (0.030 *). From these data, this study allows to conclude that the encoding process of speech sounds undergoes the effects of auditory maturation during the first 45 days of the infant's life. And that infants with congenital toxoplasmosis present a disorganization in the neural encoding of speech sounds. Thus, this research strengthens the clinical relevance of the Frequency-Following Response in the infant population as it demonstrates that the physiological modifications involved in the maturation process of the auditory pathway can be measured by this potential and that the Frequency-Following Response can be a useful tool in the evaluation of infants at risk for language disorders.

Keywords: Hearing. Electrophysiology. Evoked Potentials, Auditory. Child Development. Infant. Toxoplasmosis, Congenital.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ilustração das características acústicas do estímulo complexo (sílabas /da/) e da resposta eletrofisiológica do Frequency-Following Response.	24
Figura 2: Ilustração da representação da resposta neural evocada pelo Frequency-Following Response considerando a manifestação dos aspectos transientes e sustentados por meio da estimulação da sílaba /da/.	25
Figura 3: Ilustração da pesquisa de dois blocos de 3000 estímulos seguidos de uma onda resultante com 6000 estímulos.	26
Figura 4: Ilustração das estruturas cerebrais que contribuem para o registro das respostas evocadas pela avaliação do Frequency-Following Response.	27
Figura 5: Ilustração das latências das ondas V, A, C, D, E, F, O do Frequency-Following Response com estímulo complexo em função da idade.	29
Figura 6: Exemplo do rastreamento gestacional utilizado por programas de saúde pública internacionais para a identificação de toxoplasmose.	36
Figura 7: Diagrama de acompanhamento do surto de Toxoplasmose na cidade de Santa Maria-RS (atualização de 19 de outubro de 2018).	39
Figura 8: Fluxograma da composição amostral.	44
Figura 9: Ilustração da montagem de eletrodos utilizada para a avaliação do Frequency-Following Response no módulo Smart Ep da Intelligent Hearing Systems® (IHS).	45
Figura 10: Fluxograma das etapas de procedimentos para seleção da amostra e coleta de dados.	48

ARTIGO 1

Figura 1 – Valores de latência (ms) absoluta das diferentes ondas do Frequency-Following Response em lactentes nos primeiros dias de vida: estudo da maturação auditiva (n= 80).	54
Figura 2 – Dados da medida do slope extraídos da avaliação do Frequency-Following Response nos três grupos pesquisados (n=80).	56

ARTIGO 2

Figura 1 - Ilustração de um registro da avaliação do Frequency-Following Response de um lactente do grupo com toxoplasmose congênita (GTC), registro vermelho, e um lactente saudável sem indicador de risco de risco para deficiência auditiva – grupo controle (GC), registro azul, no equipamento Smart Ep da Intelligent Hearing Systems®.	69
---	----

Figura 2 – (A) Comparação dos valores da medida do slope e da medida entre onset (A) e offset (O) do Frequency-Following Response entre o grupo de lactentes com toxoplasmose congênita e grupo controle (n=20). (B) Comparação dos valores da medida entre onset (A) e offset (O) do Frequency-Following Response entre o grupo de lactentes com toxoplasmose congênita e grupo controle (n=20).....71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Parâmetros utilizados para a marcação das ondas do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - Protocolo neurológico no módulo Smart Ep da Intelligent Hearing Systems® (IHS): click em 80dBNA.	43
Quadro 2: Características dos parâmetros recomendados para o registro da avaliação do Frequency-Following Response.	46
Quadro 3: Parâmetros internacionais e nacionais para a marcação das ondas do Frequency-Following Response na população de neonatos e lactentes.	47
Quadro 4: Comparação entre os valores de latências amplitude encontrados na avaliação do Frequency-Following Response em estudos internacionais e nacionais com neonatos e lactentes saudáveis.....	81
Quadro 5: Comparação entre os valores da medida do Slope encontrados na avaliação do Frequency-Following Response em um estudo internacional com neonatos e lactentes saudáveis.....	81

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Resultados da análise da medida da amplitude (μV) das ondas do Frequency-Following Response nos primeiros dias de vida (n=80).....55

ARTIGO 2

Tabela 1 - Comparação das variáveis latência (milissegundos) e amplitude (microvolts) das ondas do Frequency-Following Response em lactentes com toxoplasmose congênita e grupo controle (n=20).....70

LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS

cABR	<i>Auditory Brainstem Response to complex sounds</i>
CEP	Comitê de ética e Pesquisa
dB	Decibel
EOA	Emissões Otoacústicas
FFR	<i>Frequency-Following Response</i>
F0	Frequência Fundamental
F1	Primeiro formante
F2	Segundo formante
HH	Harmônicos altos
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
Hz	Hertz
IHS	<i>Intelligent Hearing Systems</i>
IRDA	Indicador de Risco para Deficiência Auditiva
MS	Milissegundos
μV	Microvolts
PEAC	Potencial Evocado Auditivo Cortical
PEAEE	Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
sABR	<i>Auditory Brainstem Response to complex sounds</i>
SNAC	Sistema Nervoso Auditivo Central
TAN	Triagem Auditiva Neonatal
TC	Termo de Confidencialidade
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1 <i>Frequency-Following Response</i>	22
2.2 <i>Frequency-Following Response</i> em neonatos e lactentes	29
2.3 Aplicabilidade clínica do <i>Frequency-Following Response</i> na população infantil	32
2.4 Toxoplasmose congênita	35
3. MÉTODOS E TÉCNICAS.....	40
3.1 Desenho do Estudo e considerações éticas.....	40
3.2 Desconfortos e Riscos dos procedimentos	40
3.3 Benefícios	40
3.4 Local da coleta/ População Alvo	40
3.5 Critérios de elegibilidade.....	41
3.6 Caracterização da Amostra.....	42
3.6 Procedimentos para composição amostral.....	42
3.6.1 Anamnese	42
3.6.2 Triagem Auditiva Neonatal	42
3.6.3 Timpanometria	43
3.6.4 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE).....	43
3.7 Composição da amostra final	44
3.8 Procedimentos de coleta de dados (procedimento de pesquisa).....	45
3.8.1 <i>Frequency-Following Response</i> (FFR)	45
3.8 Levantamento e análise dos dados	48
4. ARTIGO DE PESQUISA 1 – EFFECT OF AUDITORY MATURATION ON THE ENCODING OF SPEECH SOUNDS IN THE FIRST DAYS OF LIFE.....	50
5. ARTIGO DE PESQUISA 2 – EFFECT OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS ON THE ENCODING OF SPEECH IN INFANTS	64
6. DISCUSSÃO.....	79
7. CONCLUSÃO.....	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
APÊNDICE	94
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .	94
APÊNDICE B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	97
ANEXO	98
ANEXO A - ANAMNESE TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL	98

1. APRESENTAÇÃO

A audição e o desenvolvimento das habilidades comunicativas estão interligados, uma vez que a linguagem oral é dependente da função auditiva. Assim, uma adequada funcionalidade do sistema auditivo é a base para a aquisição e a apropriação da linguagem oral e para os processos envolvidos nas funções cognitivas (REDONDO; BRUNNER, 2015).

O sistema auditivo é composto por estruturas periféricas e centrais. A audição periférica, em especial a cóclea, apresenta maturação estrutural e funcional ao nascimento (MOORE; LINTHICUM, 2007). Entretanto, a organização das conexões neurais apresenta desenvolvimento prolongado, sendo que o sistema auditivo central continua em processo maturacional até a adolescência (MOORE; LINTHICUM, 2007; PONTON *et al.*, 2010; COORAY *et al.*, 2016; KRIZMAN *et al.*, 2015; SKOE *et al.*, 2015). Assim, torna-se relevante destacar que a avaliação da funcionalidade do sistema auditivo engloba a avaliação das estruturas periféricas e centrais. Além disso, é necessária a utilização de padrões de normalidade adequados para a idade avaliada.

Dentre as avaliações utilizadas para mensurar a audição da população infantil estão os testes comportamentais e eletrofisiológicos. Sabe-se que entre os procedimentos comportamentais há limitações em relação à avaliação de lactentes até os seis meses de idade e, nesses casos, consideram-se as medidas fisiológicas e eletrofisiológicas da audição fundamentais. Tais medidas possibilitam uma avaliação confiável, de maneira objetiva, não invasiva e que independe da resposta consciente do indivíduo (NETO; MARÇAL, 2015; REDONDO; BRUNNER, 2015).

Os procedimentos utilizados para avaliar as funções auditivas na população de lactentes até seis meses são (HATTON; HYDE; STAPPELLS, 2012): medidas de imitação acústica para avaliação da condição de orelha média; Emissões Otoacústicas (EOAs) transientes e por produto distorção, para avaliar o funcionamento coclear; Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) para avaliação da via auditiva na região do tronco encefálico; Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável (PEAEE) e/ou o PEATE por frequência específica com estímulo do tipo *tone burst* para análise dos limiares auditivos em crianças menores que seis meses (JCIH, 2007; HATTON; HYDE; STAPPELLS, 2012); Potencial Evocado Auditivo Cortical (PEAC) para avaliar a via auditiva em nível de córtex auditivo (MCPHERSON; BALLACHANDA; KAF, 2008).

No que se refere às publicações científicas sobre as avaliações auditivas na população infantil, observa-se, geralmente, que elas estão relacionadas com a avaliação da porção periférica (HRAPCAK *et al.*, 2016; CAREW *et al.*, 2017), da região do tronco encefálico (RECHIA *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2019; SEETHAPATHY *et al.*, 2019) e da região cortical (MELO *et al.*, 2016; ROMERO *et al.*, 2019). Entretanto, quando se trata da região subcortical, poucos são os estudos encontrados (ANDERSON *et al.*, 2015)

Considerando o desenvolvimento da linguagem, a avaliação subcortical-cortical tem grande importância, visto que a percepção do som começa a ser processada no tronco encefálico e o desenvolvimento da experiência linguística no ser humano ocorre no subcórtex e no córtex (JENG, 2017). A percepção do som e as experiências linguísticas influenciam diretamente as habilidades comunicativas. Sob esse ponto de vista, a literatura descreve que a funcionalidade neural do sistema auditivo subcortical-cortical pode ser avaliada por meio da avaliação do *Frequency-Following Response* (FFR) (SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018).

A avaliação do FFR traz informações quanto à integridade do processamento temporal e espectral da codificação dos sons complexos (SKOE; KRAUS, 2010; KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018). Isto é, possibilita uma avaliação de como a estrutura dos sons da fala é codificada pelo sistema auditivo (RUSSO *et al.*, 2004) e permite a investigação do desenvolvimento e da plasticidade das habilidades linguísticas por meio da avaliação da codificação neural do discurso no sistema auditivo (SKOE; KRAUS, 2010; JENG, 2017; KRAUS, ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017). Sendo assim, o FFR é uma avaliação que pode ser aplicada clinicamente para se entender os riscos de transtornos e alterações na comunicação (SKOE; KRAUS, 2010; JENG *et al.*, 2011; HORNICKEL, LIN; KRAUS, 2013; ROCHA-MUNIZ, BEFI-LOPES; SCHOCHAT, 2014; KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017) e, por consequência, possibilita ao fonoaudiólogo intervir a tempo nos impactos que esses transtornos podem causar nas habilidades comunicativas (JENG *et al.*, 2011; KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017).

A detecção precoce de alterações ou anormalidades nas avaliações do sistema auditivo central é de extrema relevância e traz importante contribuição para a prevenção de problemas de longo prazo no desenvolvimento da linguagem. Dessa forma, a avaliação do FFR torna-se uma ferramenta promissora, que pode ser considerada como um biomarcador objetivo e confiável para identificar futuras alterações de linguagem e anormalidade no processamento do discurso (KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017; SANFINS *et al.*, 2017).

Lactentes com histórico de intercorrências neonatais, que resultam muitas vezes em Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDAs), podem vir a apresentar perda auditiva ou riscos para transtornos, atrasos ou alterações na linguagem por imaturidade ou alteração na funcionalidade da via auditiva central (FERNANDES *et al.*, 2011; LUIZ *et al.*, 2016). Entre os IRDAs estão as infecções congênicas, que podem levar à perda auditiva neurossensorial de caráter progressivo e/ou aparecimento tardio, além das já citadas alterações no desenvolvimento das habilidades auditivas e linguísticas (JCIH, 2007). A toxoplasmose congênita é um IRDA que apresenta alta prevalência de alterações auditivas e de atrasos de linguagem (RESENDE *et al.*, 2010). Pesquisadores observaram que essa população apresenta maior ocorrência de alteração retrococlear (LEITE FILHO *et al.*, 2017; FONTES *et al.*, 2018). Acredita-se que essa alteração pode estar associada às possíveis alterações neurológicas consequentes da infecção congênita.

O estímulo para a elaboração desta dissertação foi o de entender o processo de codificação dos sons complexos em lactentes nos primeiros dias de vida. A ideia de estudar lactentes com risco de alterações de linguagem, especificamente a população com toxoplasmose congênita, também surgiu devido ao surto de toxoplasmose ocorrido na cidade de Santa Maria, no estado do Rio Grande do Sul no ano de 2018. Conforme o “Relatório de atualização de investigação de surto”, foram confirmados 809 casos, configurando o maior surto de toxoplasmose em escala mundial. No grupo de casos confirmados estavam 114 gestantes, sendo que, dentre esses números, resultaram 22 ocorrências de toxoplasmose congênita (GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL – SECRETÁRIA DE SAÚDE, 2018). Além de identificar os resultados, este estudo teve a motivação de auxiliar nas intervenções quando necessário. Destaca-se que o fato de serem encontrados poucos estudos com o FFR em lactentes evidencia a relevância da presente pesquisa.

Ao estudar o FFR em lactentes saudáveis, levanta-se a hipótese de que as modificações fisiológicas decorrentes do processo maturacional podem ser manifestadas no registro das ondas do FFR nos primeiros dias de vida – especialmente ao serem considerados aspectos relacionados ao tempo de condução neural e à magnitude das repostas, pois em lactentes com três a dez meses de idade observa-se que as latências de início, deslocamento e interpico das ondas do FFR diminuem com a idade, isto é, com o processo maturacional (ANDERSON *et al.*, 2015) e pelo fato de o FFR ser considerado um marcador biológico sensível ao processo de maturação em crianças e adultos (SKOE *et al.*, 2015). Destaca-se que esta é a primeira pesquisa que busca avaliar as modificações fisiológicas do processo de codificação dos sons da fala nos primeiros dias de vida.

Para lactentes que apresentam IRDAs, a hipótese é que sejam observadas alterações na avaliação do FFR quando comparados a lactentes sem IRDAs da mesma faixa etária. Acrescenta-se essa hipótese porque a presença de IRDAs pode resultar em perda auditiva e influenciar no desenvolvimento do sistema auditivo (JCIH, 2007). Dentre os IRDAs, a literatura descreve que a presença de toxoplasmose congênita aumenta cinco vezes a chance de uma alteração no PEATE (FONTES *et al.*, 2018). Nesse contexto, ressalta-se o ineditismo desta pesquisa, pois não foram encontrados estudos que tragam informações relativas à via auditiva subcortical de lactentes com toxoplasmose congênita e, particularmente, quanto ao processo de codificação dos sons da fala nessa população.

Diante do exposto, esta dissertação tem como objetivo geral avaliar o efeito da maturação auditiva no processo de codificação dos sons complexos nos primeiros 45 dias de vida e investigar a influência da toxoplasmose congênita nas respostas neurofisiológicas do Frequency-Following Response em lactentes.

Os objetivos específicos do trabalho são:

- identificar e analisar os dados do domínio do tempo: latências absolutas e amplitudes das ondas V, A, C, D, E, F e O, medida do slope e medida entre onset (A) e offset (O);
- verificar o efeito da maturação auditiva na codificação dos sons da fala em lactentes por meio do FFR;
- verificar se as respostas do FFR se modificam com o avanço da idade do lactente;
- verificar a influência da variável sexo nas respostas do FFR;
- estabelecer valores de referência de normalidade dos diferentes parâmetros do *Frequency-Following Response* em lactentes a termo e sem risco audiológico até 45 dias de vida;
- comparar as respostas neurofisiológicas de lactentes com toxoplasmose congênita e lactentes saudáveis sem risco audiológico.

Esta dissertação foi desenvolvida com base no modelo alternativo proposto pelo *Manual de Dissertações e Teses: estrutura e apresentação* (MDT), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Nela constam apresentação, referencial teórico, material e método, dois artigos científicos, discussão com os dados encontrados em ambos os artigos científicos, conclusão, referências bibliográficas e anexos.

Destaca-se que o artigo de pesquisa 1, intitulado “Efeito da maturação auditiva na codificação dos sons da fala nos primeiros dias de vida” será submetido na *Hearing Research*, revista científica correspondente ao Qualis A1 na área 21. O artigo de pesquisa 2, intitulado

“Influência da toxoplasmose congênita na codificação da fala de lactentes” será submetido para publicação na *The Journal of Pediatrics*, revista científica que corresponde ao Qualis A1 na área 21.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As seções deste referencial teórico foram elaboradas por assunto, seguindo o encadeamento de ideias e, quando possível, organizadas por ordem cronológica. Destaca-se que, inicialmente, serão apresentados o conceito e os parâmetros do *Frequency-Following Response*, além das pesquisas e dos estudos relacionados a esse potencial e à sua aplicabilidade clínica. Em seguida, haverá uma abordagem sobre Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva, especificamente sobre a Toxoplasmose Congênita.

2.1 *Frequency-Following Response*

A avaliação funcional da via auditiva, desde a porção periférica até sua porção central, pode ser realizada por meio dos Potenciais Evocados Auditivos (PEA). Esses correspondem a avaliações eletrofisiológicas da audição que refletem mudanças neuroelétricas no sistema auditivo central geradas por um estímulo sonoro (PICTON *et al.*, 1977; REIS; FRIZZO, 2015). Os PEAs são classificados de acordo com sua latência: curta, média e longa. Assim, cada potencial evocado auditivo contribui com uma função para que ocorra o entendimento da informação (PICTON *et al.*, 1977). Dentre essas avaliações eletrofisiológicas, o *Frequency-Following Response* (FFR) é o potencial que traz contribuições quanto à codificação dos sons complexos (SKOE; KRAUS, 2010; KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018).

Há mais de cinquenta anos o FFR é pesquisado e estudado pela neurociência auditiva e pela neurofisiologia em geral, embora seja observado um aumento significativo de pesquisas na última década (KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017).

Em relação à nomenclatura, encontram-se na literatura diferentes terminologias para se referir ao FFR. Dentre os termos mais utilizados na literatura internacional estão: Brainstem Responses to speech (sABR) (RUSSO *et al.*, 2004), Auditory Brainstem Response to complex sounds (cABR) (SKOE; KRAUS 2010; ANDERSON *et al.*, 2013), Speech-Evoked Auditory Brainstem Responses (SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2016), *Frequency-Following Response* (FFR) (GAMA; PERETZ; LEHMANN, 2017; RIBAS-PRATS *et al.*, 2019). Na literatura nacional, o termo empregado em pesquisas é Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico com estímulo de fala (PEATE- fala) (ROCHA-MUNIZ *et al.*, 2016). Ainda não se encontrou o termo apropriado para referenciar esse potencial, mas a literatura atual acredita que

Frequency-Following Response (FFR) seja a nomenclatura mais adequada e a que deve ser adotada pela comunidade científica (KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017). Ressalta-se que, durante esta revisão de literatura, buscou-se lidar com a terminologia utilizada pelo autor em questão, entretanto, as diferentes nomenclaturas citadas abaixo fazem referência à mesma avaliação, apenas foi respeitada a escolha dos autores.

O FFR foi descrito pela primeira vez no ano de 1968, por Worden e Marsh, em uma pesquisa em gatos. Em 1973, Moushegian e colaboradores utilizaram o termo FFR para definir a medida eletrofisiológica do sistema auditivo com tons puros de 500 e 1.000 Hz em humanos.

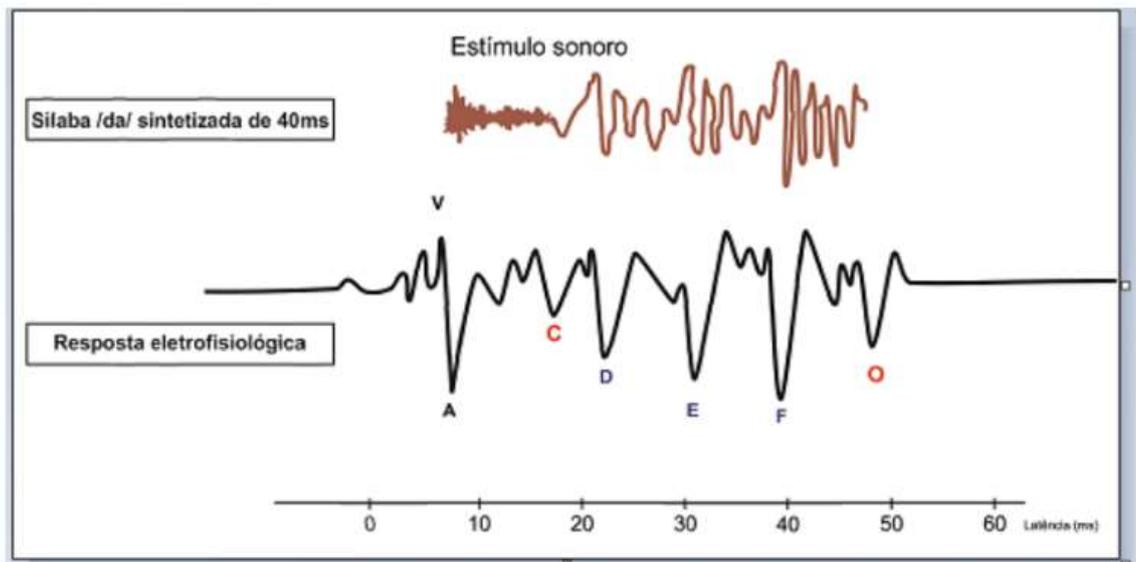
A avaliação do FFR é descrita na comunidade científica como uma medida da atividade neuronal evocada por um som complexo sincrônico. Suas respostas fornecem informações quanto à integridade da codificação do discurso, isto é, do processamento temporal e espectral dos sons verbais no sistema nervoso auditivo (SKOE; KRAUS, 2010; KRAUS, ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018). De modo geral, o FFR permite a investigação de como a estrutura dos sons da fala são codificados pelo sistema auditivo (RUSSO *et al.*, 2004). O FFR é composto por uma onda caracterizada por sete picos: V, A, C, D, E, F, O, sendo o V a única onda com pico com polaridade positivo e A, C, D, E, F e O com picos com polaridade negativa.

Como citado anteriormente, as respostas eletrofisiológicas desse potencial são evocadas por estímulos de fala. Essa escolha se justifica pelo fato de que os sons complexos são da natureza sonora humana e, assim, demonstram maior sensibilidade funcional, uma vez que fazem parte do nosso cotidiano. Além disso, os estímulos de fala são codificados de maneira distinta quando comparados com estímulos como o clique (SKOE; KRAUS, 2010; GABRIEL *et al.*, 2017). Verifica-se que o estímulo geralmente empregado nas pesquisas é a sílaba /da/ constituída por consoante-vogal (CV) (GABRIEL *et al.*, 2017; SANFINS; SKARZYNSKI; COLELLA-SANTOS, 2017; SANFINS *et al.*, 2018). A sílaba /da/ é considerada uma sílaba universal, encontrada no inventário fonético da maioria dos idiomas, é iniciada por fonema plosivo seguido de vogal aberta (RUSSO *et al.*, 2004). Esse estímulo foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa da Dr.^a Nina Kraus na *Northwestern University*.

Observa-se uma correlação cruzada entre as características do estímulo complexo e a resposta do registro do FFR, visto que se verifica semelhança entre ambos, tanto para duração quanto para frequência (SKOE; KRAUS, 2010). As características temporais e espectrais do estímulo acústico são preservadas nas respostas do FFR. Dessa forma, devido à semelhança física entre o estímulo e as ondas evocadas pelo potencial, afirma-se que ele fornece uma

avaliação fiel do processamento acústico em comparação com outros potenciais evocados auditivos. Tal observação é representada na figura 1.

Figura 1: Ilustração das características acústicas do estímulo complexo (sílabo /da/) e da resposta eletrofisiológica do *Frequency-Following Response*.



Fonte: SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018

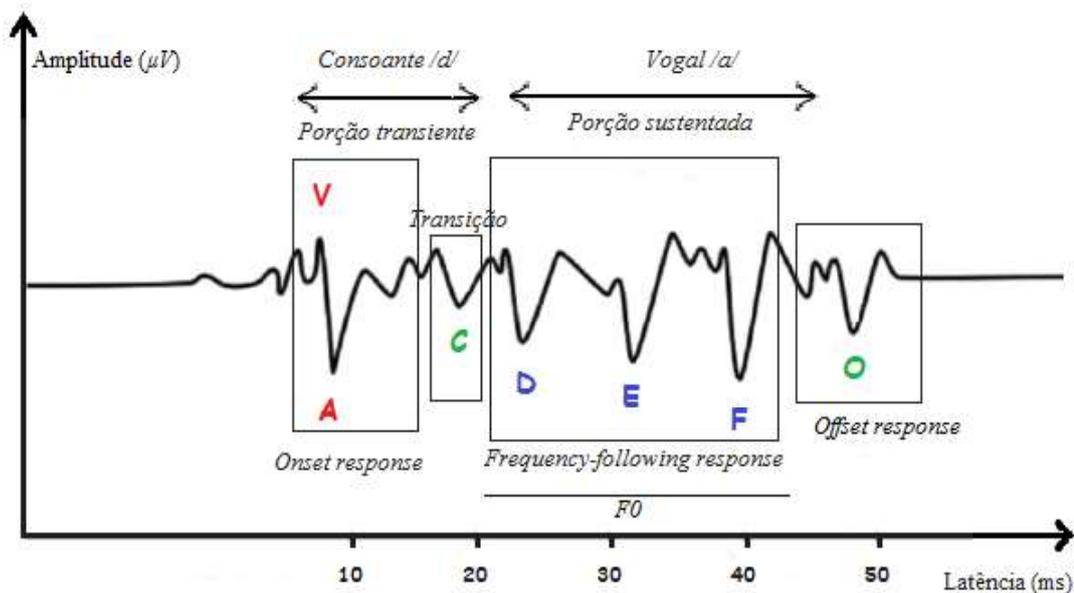
As respostas do FFR podem ser separadas em dois estágios: porção transiente e porção sustentada (SKOE; KRAUS, 2010; KRAUS; ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018).

A resposta inicial se caracteriza pela porção transiente, isto é, a resposta de onset response. Essa porção é representada pelas ondas V e A, que ocorrem em torno de 6,5 e 7,5 ms, respectivamente, e refere-se à codificação das mudanças temporais rápidas e inerentes das consoantes, nesse caso, da consoante /d/. A região após a resposta inicial é representada pela onda C, que reflete a transição entre a consoante /d/ e a vogal /a/ e ocorre por volta de 18ms. As ondas D, E e F são caracterizadas como porção sustentada. Nessa porção ocorre a codificação da estrutura sonora periódica e harmônica da vogal /a/, chamada de Frequency-following response. Essa porção ocorre aproximadamente em torno de 18 a 40ms (RUSSO *et al.*, 2004; SKOE *et al.*, 2015; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018). Em conjunto, as ondas D, E e F refletem respostas compatíveis com a frequência fundamental (F0). Os picos entre as ondas D e E trazem informações quanto ao bloqueio de fase nas frequências do primeiro formante (F1), e os picos entre as ondas E e F refletem dados sobre as frequências do segundo

formante (F2) (RUSSO *et al.*, 2004; SKOE *et al.*, 2015; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018). A onda O caracteriza-se como a medida de descolamento, a resposta offset response, e representa o final do estímulo acústico (SKOE *et al.*, 2015). Desse modo, as respostas da porção transitória demonstram o início do som, o início da vibração da fala e o deslocamento do som. São picos de respostas rápidas e evocadas por estímulos breves como o início e o deslocamento do som. A porção sustentada demonstra características acústicas contínuas como vogais harmonicamente complexas e notas musicais (SKOE; KRAUS, 2010).

Outra medida analisada no FFR é o valor do slope. Nesse valor é considerada a relação existente entre as repostas de latência e amplitude. As respostas de latência de VA refletem a duração para a geração da resposta neural e a amplitude a sincronia dessa atividade (RUSSO *et al.*, 2004). Assim, a medida do slope é uma relação entre o tempo e a magnitude da resposta neural do complexo VA

Figura 2: Ilustração da representação da resposta neural evocada pelo Frequency-Following Response considerando a manifestação dos aspectos transitientes e sustentados por meio da estimulação da sílaba /da/.

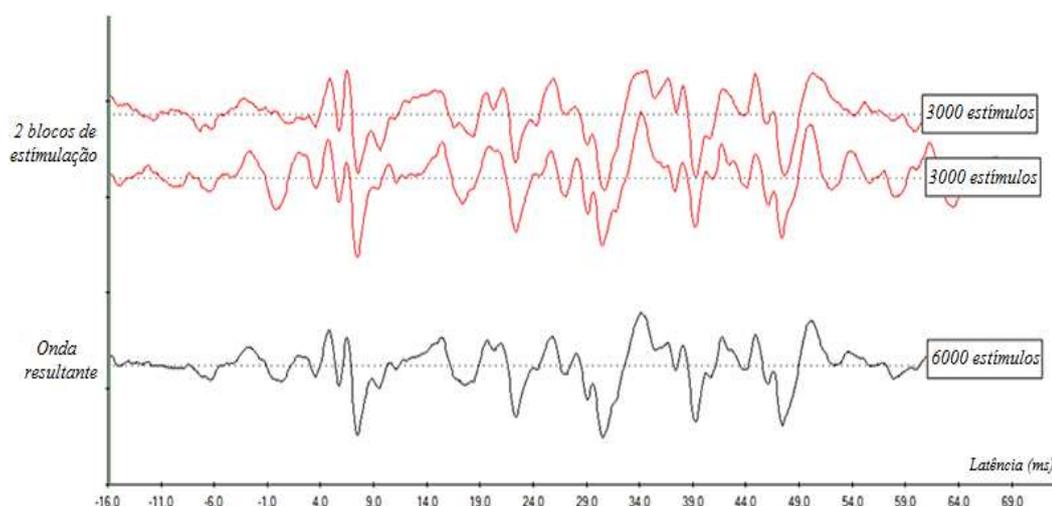


Fonte: SKOE; KRAUS, 2010;
SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018 adaptado

A literatura relata que o estímulo complexo necessita de 4000 a 6000 varreduras de estímulos para registrar respostas robustas e replicáveis (SKOE; KRAUS, 2010). Ainda se

verifica que a maioria dos pesquisadores realiza dois blocos de 3000 estímulos seguidos de uma onda resultante com 6000 estímulos (SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018).

Figura 3: Ilustração da pesquisa de dois blocos de 3000 estímulos seguidos de uma onda resultante com 6000 estímulos.



Fonte: SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018 adaptado

As análises dos dados obtidos na avaliação do FFR são descritas na literatura como análise do domínio do tempo e análise do domínio de frequência.

A análise do domínio do tempo representa os valores de latência, amplitude, *slope* do complexo VA ($\mu\text{V}/\text{ms}$) e área do complexo VA ($\mu\text{V} \times \text{ms}$). Para a obtenção desses dados é necessária a marcação manual dos 7 picos correspondentes às ondas do FFR (SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018)

A análise do domínio de frequência representa as amplitudes espectrais das ondas D, E e F. Essa medida é calculada em três faixas de frequência: de 103-125Hz correspondentes à Frequência Fundamental (F0), de 220-720 representando aos Harmônicos médios correspondentes ao primeiro formante (F1) e de 720-1120 correspondentes aos harmônicos altos (HH). Para essa análise é utilizada a transformada de Fourier e os *softwares* auxiliares. Tal análise é aplicada para medir a precisão e a magnitude do bloqueio de fase neural em frequências específicas e faixas de frequência (SKOE; KRAUS, 2010; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018)

A partir de revisões dos protocolos de avaliação estabelecidos na literatura, foi possível observar que os parâmetros mais utilizados na realização da avaliação do FFR foram: apresentação do estímulo de forma monoaural na orelha direita na intensidade de 80 dB SPL

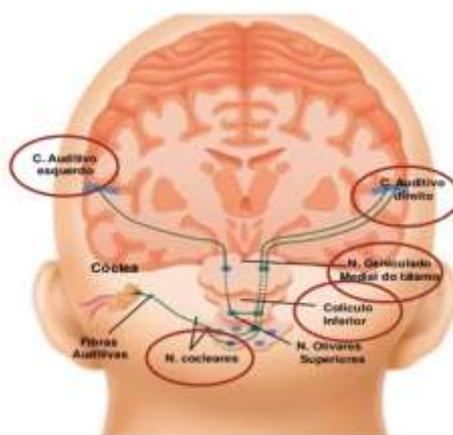
utilizando a sílaba /da/; polaridade alternada; taxa de apresentação de 10,9 estímulos por segundo; eletrodos colocados em uma montagem vertical; fones de ouvido intra-auriculares e condição de avaliação com o sujeito sentado distraído ou acordado (GABRIEL *et al.*, 2017; SANFINS *et al.*, 2018).

No referente aos transdutores utilizados na realização do FFR, constatou-se que há grande semelhança entre as respostas desse potencial com fones de inserção e em campo sonoro (GAMA; PERETZ; LEHMANN, 2017), possibilitando a avaliação para usuários de próteses auditivas e implantes cocleares.

A confiabilidade do comportamento do FFR na condição teste-reteste também foi pesquisada e demonstrou que há replicação das respostas dessa avaliação ao longo de um ano em crianças de 8 a 13 anos de idade com desenvolvimento típico (HORNICKEL; KNOWLES; KRAUS, 2012). Tal confiabilidade também foi notada na população de adultos jovens, pois se observou replicação estável da resposta de uma sessão para a outra (SONG; NICOL; KRAUS, 2011).

Os elementos neurais relacionados ao processamento do discurso são distribuídos entre as estruturas subcorticais (JENG, 2017). Entretanto, percebe-se que a comunidade científica não demonstra clareza em relação aos sítios geradores do FFR. Até o momento, com o auxílio da magnetoencefalografia, autores constataram que o FFR representa forte influência do núcleo coclear, colículo inferior, corpo geniculado medial e córtex auditivo (COFFEY *et al.*, 2016). A partir desse relato, pode-se concluir que, além de origens neurais subcorticais, também há contribuição cortical nas respostas do FFR.

Figura 4: Ilustração das estruturas cerebrais que contribuem para o registro das respostas evocadas pela avaliação do Frequency-Following Response.

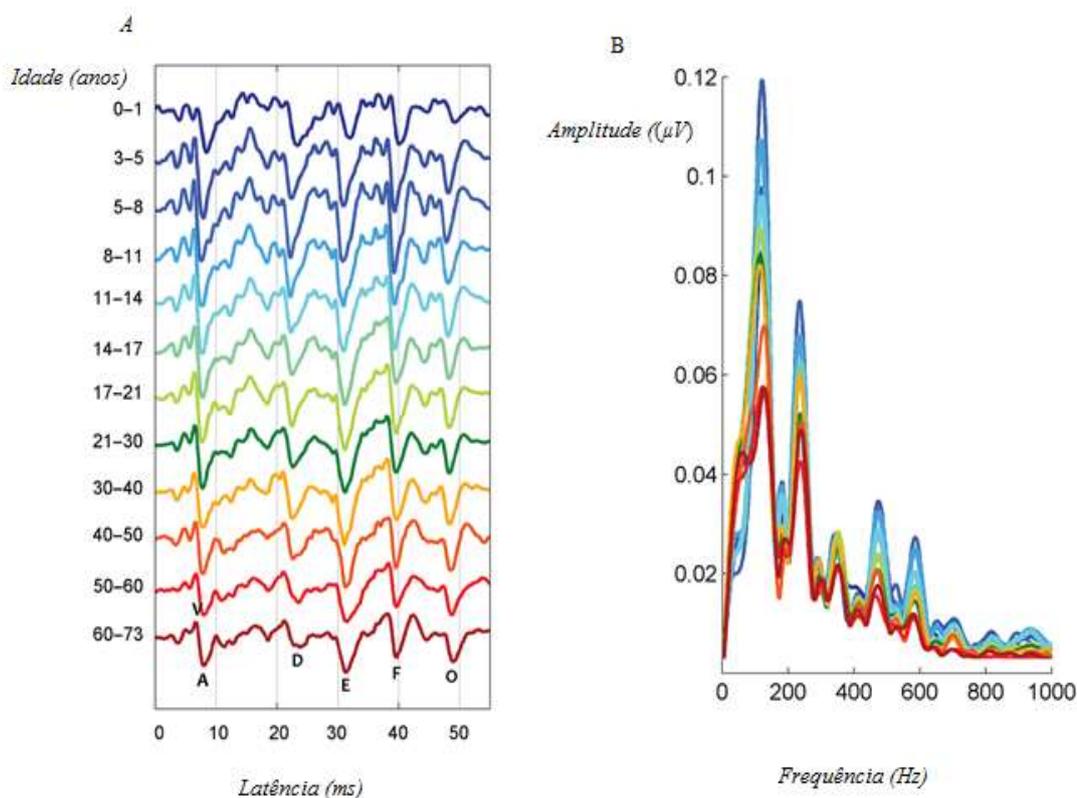


Fonte: SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018 adaptado

No tocante à maturação do sistema auditivo em lactentes, entende-se que a audição periférica se encontra amplamente funcional ao nascimento (MOORE; LINTHICUM, 2007), enquanto a mielinização e a organização das conexões neurais apresentam-se em desenvolvimento, isto é, as estruturas centrais apresentam desenvolvimento prolongado. Imagens de ressonância magnética nessa população refletem que a mielinização neural decorre progressivamente durante os primeiros meses de vida (SANO *et al.*, 2007; SANO *et al.*, 2008). Nesse contexto, estudos indicaram que até a 13ª semana de vida há aumento da intensidade de mielinização do núcleo coclear, do complexo olivar superior e do lemnisco lateral. Já o colículo inferior demonstra essa modificação na intensidade até a 39ª semana de vida (SANO *et al.*, 2007). O corpo genicular medial apresentou aumento da intensidade de mielinização até a 10ª semana de vida e o esplênio do corpo caloso na 16ª semana pós-natal (SANO *et al.*, 2008). Considerando os aspectos de mielinização neural das estruturas subcorticais, acredita-se que o processo continuado da mielinização durante o primeiro ano de vida pode ocasionar diminuição da latência das ondas do FFR com o aumento da idade (JENG, 2017).

Ainda em relação à maturação da via auditiva, afirma-se, a partir de avaliação eletrofisiológica com estímulo complexo, que a plasticidade do desenvolvimento do tronco encefálico continua após os dois anos de idade. Observa-se em um estudo da função auditiva do FFR ao longo da vida que a capacidade de plasticidade auditiva se relaciona com as experiências auditivas adquiridas em diferentes estágios da vida. Isso se justifica no momento em que se encontram modificações na latência das respostas eletrofisiológicas do tronco encefálico em função da idade. Verifica-se que, ao longo da vida, as modificações das latências da onda O são as mais acentuadas quando comparadas às ondas V, A e D, que indicam modificações intermediárias, e às ondas E e F, nas quais são constatadas modificações mais rasas. Além disso, as ondas V, A e D demonstram estar maturadas por volta dos 11 aos 13 anos e a onda E é a última a maturar – em torno dos 14 a 17 anos (SKOE *et al.*, 2015).

Figura 5: Ilustração do domínio do tempo e do domínio de frequência do *Frequency-Following Response* em função da idade.



Fonte: SKOE *et al.*, 2015

2.2 *Frequency-Following Response* em neonatos e lactentes

Evidências sobre a avaliação do FFR na população neonatal e de lactentes são verificadas em poucos estudos internacionais (GARDI; SALAMY; MENDELSON, 1979; JENG *et al.*, 2010; JENG *et al.*, 2011; JENG; PERIS; HU, 2013; ANDERSON *et al.*, 2015; JENG *et al.*, 2016; VAN DYKE *et al.*, 2017; JENG *et al.*, 2018; RIBAS-PRATS *et al.*, 2019) e em apenas um estudo nacional (PINTO; MARTINELLI, 2018). Esses estudos investigaram as respostas do FFR com estímulo não-verbal (GARDI, SALAMY e MENDELSON, 1979) e com estímulo de fala, especificamente com a vogal /i/ (JENG *et al.*, 2010; JENG; PERIS; HU, 2013; JENG *et al.*, 2018), com a sílaba /ba/ e /ga/ (VAN DYKE *et al.*, 2017) e com a sílaba /da/ (ANDERSON *et al.*, 2015; PINTO; MARTINELLI, 2018; RIBAS-PRATS *et al.*, 2019).

A primeira pesquisa com o FFR na população neonatal analisou a aquisição do FFR com tons de 250, 500 e 1.000 Hz. Foram observadas latências maiores nas ondas do FFR nos

neonatos registradas por 250 Hz e 500Hz comparadas a adultos com audição normal. Acredita-se que tal diferença se justifica pelo fato de que o cérebro do neonato se encontra em desenvolvimento. Dessa maneira, sugere-se que o neonato necessita de experiências linguísticas para aprimorar as conexões neurais do sistema auditivo (GARDI; SALAMY; MENDELSON, 1979).

Buscando entender e explorar a avaliação do FFR na população de lactentes, um estudo observou que, a partir de um mês de vida, o neonato já apresenta o registro das ondas do potencial, evidenciando, assim, maturação precoce no registro do FFR. Ainda em relação ao processo maturacional, esses autores verificaram que as respostas do FFR se tornam mais visíveis aos três, cinco e sete e dez meses de idade (JENG *et al.*, 2010).

A avaliação do FFR também foi estudada em neonatos de diferentes nacionalidades durante os seus primeiros dias de vida (um a três dias após o nascimento). Ao comparar os resultados observados nos registros das ondas de recém-nascidos chineses e americanos, os autores verificaram que ambas as nacionalidades se assemelham, mostrando mínima diferença entre elas. Essa pesquisa reflete informações quanto ao modelo de capacidade biológica do ser humano, pois crianças de diferentes nacionalidades nascem com capacidades inatas semelhantes de codificação de fala (JENG *et al.*, 2011).

Com o objetivo de eliminar a interpretação subjetiva dos observadores humanos, uma pesquisa estudou a aplicação de um procedimento automatizado para detectar a presença das respostas do FFR em neonatos. Os autores verificaram que esse procedimento apresentou sensibilidade entre 53-90% e especificidade entre 80-100%, demonstrando que tal automatização pode ser utilizada para identificar a presença do FFR em neonatos (JENG; PERIS; HU, 2013).

Um estudo conceituado na literatura por sua relevância traz informações relativas à avaliação da representação subcortical da codificação da fala em 28 lactentes saudáveis, de três a dez meses de idade. O estudo apresentou dados quanto à representação da frequência fundamental (F_0), a representação dos harmônicos e o tempo de resposta do FFR. Quanto à análise dos dados referentes ao domínio de frequência, os autores calcularam as amplitudes espectrais por meio da transformação de Fourier (FFT). Essa energia espectral foi dividida em três intervalos de frequência: F_0 , F_1 e HH. As respostas da representação da F_0 foram variáveis entre os lactentes, entretanto, houve representação mais robusta em lactentes com três meses de idade. Ainda se observou que a amplitude de F_0 não apresentou alterações significativas ao longo dos seis meses. Em relação às altas frequências (F_1 e HH), verificou-se aumento rápido dos componentes em lactentes de três a seis meses de idade e os harmônicos mostraram um

aumento sistemático de amplitude com a idade. A análise do domínio do tempo demonstrou diminuição do tempo de condução neural e melhora na codificação com o avanço idade, uma vez que se notou correlação negativa entre as variáveis temporais e a idade. Ademais, houve melhora da morfologia de V-A com a idade. Essa pesquisa também observou que os lactentes de três a cinco meses de idade manifestam maiores latências, menores interpicos entre A e O e menor medida de *slope* em comparação aos de seis a dez meses de idade. Essa correlação negativa entre as latências e a idade dos lactentes, além da diminuição do *slope* nas crianças menores, caracteriza-se pelo processo maturacional decorrente no sistema auditiva subcortical e demonstra menor sincronismo neural em lactentes mais jovens (ANDERSON *et al.*, 2015).

Para entender a capacidade de plasticidade auditiva dependente da maturação e das experiências em diferentes estágios da vida, uma pesquisa realizou a avaliação do FFR em sujeitos com idade de zero a 73 anos. Os valores de latência observados para lactentes de zero a 12 meses foi de 7,22 para a onda V, 8,22 para a onda A, 23,14 para a D, 31,51 para a E, 39,91 para a F e 49,64 para a onda O. Os autores também verificaram que os valores de latências de lactentes são maiores quando comparados aos de crianças de três a cinco anos (SKOE *et al.*, 2015).

Ainda em relação ao processo maturacional, ao investigar e comparar o desenvolvimento do processamento dos sons em neonatos com um a três dias de vida com os seus registros com três meses de idade, os autores verificaram modificações fisiológicas entre os dois momentos. Essa comparação demonstra diminuição no erro de frequência e aumento na força de passo nos lactentes com três meses de idade. (JENG *et al.*, 2016).

A maturação e o desenvolvimento do bloqueio de fase e da representação de frequência também foram avaliados em lactentes e comparados a adultos jovens. Os resultados obtidos nesse estudo demonstram que a força do bloqueio de fase na estrutura fina na transição entre consoante e vogal é maior em adultos jovens quando comparada a lactentes. A frequência da representação da F0 mostrou-se maior em lactentes mais velhos quando comparada aos lactentes mais novos e aos adultos (VAN DYKE *et al.*, 2017).

Diante dos estudos que destacam a funcionalidade clínica do FFR nos distúrbios da comunicação humana e exemplificam que esse potencial sofre influência da maturação auditiva, as pesquisas atuais visam à elaboração de valores de referência e de normalidade do FFR para neonatos e lactentes.

Quanto à detecção das ondas, uma pesquisa verificou taxa de resposta de 100% das ondas V e A em 21 neonatos com audição normal e sem fatores de risco auditivo (média de idade de nove dias). A onda C apresentou 75% de identificação, a onda D demonstrou 90,62%,

a onda E 96,87%, a onda F 87,5% e a O onda demonstrou 87,5% de taxa de identificação. Em relação aos valores de latência, essa pesquisa apresentou média de 7,67 para a onda V, 8,73 para a onda A, 17,69 para a C, 22,92 para a D, 32,22 para a E, 40,62 para a F e 48,26 para a onda O (PINTO; MARTINELLI, 2018).

Implicações clínicas referentes ao número de varreduras necessárias para a avaliação do FFR em neonatos foram pesquisadas. As respostas do FFR em adultos indicam menor erro de frequência, melhor precisão de rastreamento e maior magnitude de bloqueio de fase quando comparadas às respostas de neonatos. Diante desses dados, pesquisadores declaram que sujeitos adultos apresentam uma taxa de melhora mais rápida da acuidade de codificação da frequência e da magnitude do bloqueio de fase neural. Isso conclui que neonatos necessitam de um número de varreduras maior para a avaliação do FFR (JENG *et al.*, 2018).

Uma normatização para as demais análises do FFR também foi elaborada a partir do registro de 46 neonatos. O parâmetro encontrado para a correlação cruzada estímulo-resposta foi de 0,15 para as sílabas /da/ e /ga/; o atraso neural foi de 5,87ms para a sílaba /da/ e 5,90ms para a sílaba /ga/; a amplitude RMS calculada a partir da região pré-estímulo foi de 0,03 μ V para ambas as sílabas; o SNR calculado a partir da transição consonantal foi de 1,58ms para a sílaba /da/ e 1,82 para a sílaba /ga/; a partir da resposta vocal foi de 1,48ms para a sílaba /da/ e 1,44 para a sílaba /ga/ e a resposta completa foi 1,53ms para a sílaba /da/ e 1,46 para a sílaba /ga/. O erro de pitch encontrado foi de 4,89Hz para a sílaba /da/ e 5,29 para a sílaba /ga/ e a intensidade de pitch apresentada foi 0,61 para a sílaba /da/ e 0,63 para a sílaba /ga/. Na análise do domínio de frequência, os valores encontrados para a F0 foram de 38,29 para a sílaba /da/ e 38,11 para a sílaba /ga/, para os HH foi de 3,19 para sílaba /da/ e 2,83 para a sílaba /ga/. Além de estabelecer parâmetros de normalidade, esse estudo também propôs a possibilidade da realização da avaliação do FFR na maternidade antes da alta hospitalar, visto que se verificou registro das ondas desse potencial nas primeiras horas de vida (RIBAS-PRATS *et al.*, 2019).

2.3 Aplicabilidade clínica do Frequency-Following Response na população infantil

A aplicabilidade clínica do FFR é estudada mundialmente. Como foi dito anteriormente nesta revisão, as pesquisas caracterizam o FFR como um exame objetivo e com possibilidade de auxiliar na detecção, na intervenção e no monitoramento de diferentes patologias em todas as faixas etárias, ou seja, do neonato ao idoso (JENG *et al.*, 2010; JENG *et al.*, 2011; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2016; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018). O FFR também pode

ser utilizado em casos nos quais o sujeito não fornece informações comportamentais confiáveis (JENG *et al.*, 2010). Assim, encontra-se nesse potencial uma avaliação eficaz dos aspectos envolvidos na comunicação humana (SKOE; KRAUS, 2010).

Ainda em relação à prática clínica, o FFR pode ser útil sempre que o fonoaudiólogo encontrar patologias ou queixas que envolvam aspectos do processamento auditivo e que resultem em dificuldades na comunicação como dificuldade de percepção de fala no ruído (SKOE, KRAUS, 2010). A utilidade desse potencial está associada a avaliações com crianças com desenvolvimento típico (SKOE *et al.*, 2015), Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) (ROCHA-MUNIZ; BEFI-LOPES; SCHOCHAT, 2014), Dificuldade Escolar (SANFINS *et al.*, 2017), Distúrbio Fonológico (DF) (GONÇALVES *et al.*, 2011; FERREIRA *et al.*, 2019), Distúrbio Específico da Linguagem (DEL) (ROCHA-MUNIZ; BEFI-LOPES; SCHOCHAT, 2014), Transtorno do Espectro Autista (TEA) (OTTO-MEYER1 *et al.*, 2017) e Perda Auditiva (KORAVAND *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2018).

A boa funcionalidade e a integridade das habilidades auditivas são de extrema importância para a comunicação humana. Nesse contexto, ao comparar respostas do FFR em crianças com desenvolvimento típico e crianças com TPA, observou-se maiores latências e menores amplitudes no grupo com TPA. Assim, esse potencial demonstra sensibilidade na avaliação de sujeitos com TPA, trazendo informações quanto à sincronia e à velocidade dos estímulos neurais envolvidos no processamento do discurso (FILIPPINI; SCHOCHAT, 2009). Na comparação entre a avaliação eletrofisiológica e a comportamental de sujeitos de sete a 15 anos, verificou-se probabilidade de 85,15% de apresentação de alteração comportamental entre as crianças com avaliação eletrofisiológica alterada (ROCHA-MUNIZ *et al.*, 2016). O FFR ainda fornece conhecimento dos mecanismos de codificação neural que subjagam o processamento auditivo e, desse modo, torna-se um biomarcador para o monitoramento e a compreensão do TPA (SCHOCHAT; ROCHA-MUNIZ; FILIPPINI, 2017; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018).

Esse potencial também pode ser utilizado para obter informações sobre a percepção dos sons da fala em crianças menores de sete anos ou de difícil avaliação comportamental do processamento auditivo (ROCHA-MUNIZ *et al.*, 2016).

Durante o período escolar, o FFR traz informações referentes às mudanças ocorrentes nos processos de alfabetização, em especial aos aspectos relacionados à leitura e à escrita em pré-escolares (SANFINS *et al.*, 2017), uma vez que a alfabetização se relaciona com a integridade das habilidades do processamento auditivo (SCHOCHAT; ROCHA-MUNIZ;

FILIPPINI, 2017). Nesse sentido, a literatura demonstra que esse potencial pode atuar como um biomarcador no diagnóstico diferencial de dificuldade escolar (SANFINS *et al.*, 2017).

Partindo do pressuposto que o ruído está incluído no ambiente e nas condições de escuta da aprendizagem na primeira infância, destaca-se a importância de avaliar tal população nessa condição com a finalidade de entender as restrições fisiológicas. Diante desse cenário, autores relatam as respostas neurofisiológicas por meio do FFR na condição de silêncio e com ruído de fundo em pré-escolares de três a cinco anos. Apurou-se que as respostas com o ruído de fundo foram menores, menos estáveis, mais lentas e com codificação mais pobre do conteúdo espectral e temporal. A partir desse estudo, constatam-se a influência e os efeitos do ruído na primeira infância, visto que os resultados demonstram uma restrição neurofisiológica no processamento do discurso, causando uma quebra no processamento neural (WHITE-SCHWOCH *et al.*, 2015).

A percepção do som tem relação direta com os processos de aquisição fonológica. Um estudo sinaliza que crianças com diagnóstico de DF apresentam alterações no processo de codificação das propriedades temporais do sinal de fala por demonstrarem aumento da latência das ondas V e A do FFR. Anormalidades observadas na avaliação do FFR redundam em um comprometimento da percepção acústica dos sinais de fala e, por consequência, impactam negativamente as habilidades de linguagem (GONÇALVES *et al.*, 2011).

Crianças diagnosticadas com DEL apresentam déficit no processamento do sinal acústico de fala. Uma pesquisa com essa população observou aumento dos valores de latência das ondas do FFR em comparação com crianças com desenvolvimento típico. O estudo também relata que a avaliação do FFR apresenta sensibilidade adequada para o diagnóstico diferencial do DEL (ROCHA-MUNIZ; BEFI-LOPES; SCHOCHAT, 2014).

O TEA é um distúrbio do neurodesenvolvimento que resulta em alterações na comunicação. A avaliação do FFR nessa população retrata respostas menos estáveis. Essa reduzida estabilidade pode participar das alterações de linguagem e dos distúrbios na comunicação presente nessa população (OTTO-MEYER1 *et al.*, 2017).

Investigar o processamento auditivo subcortical em crianças com perda auditiva neurossensorial é de grande relevância clínica, uma vez que se entendem as consequências dessa patologia no desenvolvimento infantil. As respostas do FFR em crianças com perda auditiva neurossensorial de grau leve a moderadamente severo indicam diferenças fisiológicas quando comparadas às de crianças com audição normal (KORAVAND *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2018). Essas diferenças são encontradas em déficit no processamento da porção transitória (LEITE *et al.*, 2018), nos valores de latência das ondas D e E, na amplitude da onda O e na

resposta de frequência do envelope (EFR) (KORAVAND *et al.*, 2017). Quanto à adaptação das próteses auditivas e aos processos terapêuticos de reabilitação ou habilitação auditiva, as respostas evocadas pelo FFR podem fornecer informações de monitoramento das mudanças fisiológicas do sistema nervoso auditivo e dos progressos da terapia fonoaudiológica (JENG *et al.*, 2011). Isso se dá porque as respostas do FFR refletem a plasticidade neuronal do sistema nervoso auditivo central após um tempo prolongado de estimulação sensorial com o uso das próteses auditivas (LEITE *et al.*, 2018).

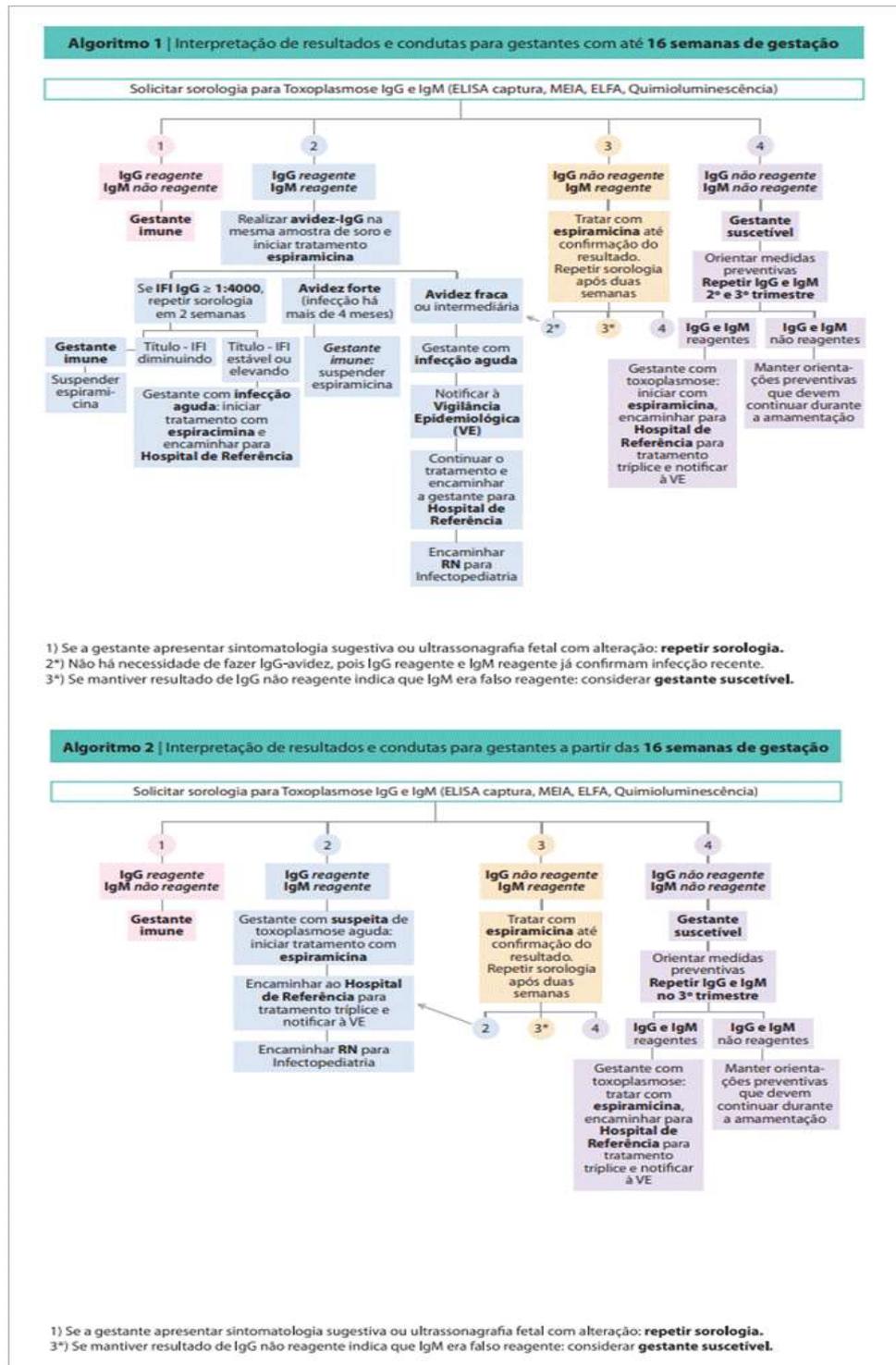
As publicações científicas referentes à avaliação do FFR variam de neonatos a idosos. Entretanto, a maioria das pesquisas foi realizada em adultos. Posteriormente, os estudos passaram a entender as respostas neuroeletrofisiológicas em adolescentes e crianças. Na literatura internacional e nacional, poucos são os artigos encontrados com a população de neonatos e lactentes. As pesquisas que estudaram as respostas do FFR em neonatos e lactentes realizaram essa avaliação em populações saudáveis, sem IRDAs ou demais patologias.

2.4 Toxoplasmose congênita

Infecções perinatais afetam 0,5 a 2,5% dos neonatos. O diagnóstico nesse período é um desafio para a prática clínica, pois a grande maioria dos casos é assintomático. A toxoplasmose congênita é uma infecção que representa um problema relevante dentro da saúde pública devido às suas consequências para o desenvolvimento infantil (LOPES-MORI *et al.*, 2011; AVELINO *et al.*, 2014). Gestantes que adquiriram a toxoplasmose durante a gestação recebem total assistência de equipes multidisciplinares, pois o parasita pode atravessar a placenta e infectar o feto congenitamente, causando danos até mesmo fatais. Geralmente, mulheres infectadas com toxoplasmose durante o período gestacional não apresentam sintomas, no entanto, os resultados da infecção congênita podem ser graves para o feto (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES-MORI; NAVARRO, 2009).

A figura 6 apresenta um fluxograma do protocolo de rastreamento gestacional utilizado pelos programas de saúde pública internacionais para a identificação de toxoplasmose e posteriores condutas médicas. MITSUKA-BREGANÓ R; LOPES-MÓRI FM; NAVARRO IT, 2009).

Figura 6: Exemplo do rastreamento gestacional utilizado por programas de saúde pública internacionais para a identificação de toxoplasmose.



Fonte: MITSUKA-BREGANÓ R; LOPES-MÓRI FM; NAVARRO IT, 2009

A toxoplasmose congênita ocorre por transmissão transplacentária, via circulação materno-feto, com a passagem do parasita *Toxoplasma gondii* para o feto durante a fase aguda da infecção (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES-MORI; NAVARRO, 2009).

Lactentes que são diagnosticados com toxoplasmose congênita podem não demonstrar sinais ou sintomas no nascimento, há, porém, o risco de desenvolverem sequelas tardias (REMINGTON *et al.*, 2006). Por esse motivo, todos os lactentes diagnosticados recebem acompanhamento multidisciplinar. Entre esses acompanhamentos está o Programa de Triage Auditiva Neonatal (TAN). O neonato com toxoplasmose realiza a TAN por meio do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – automático (PEATE-a). Quando apresenta resultado “falhou”, o neonato recebe os encaminhamentos necessários e, quando apresenta resultado “passou” na TAN, esse neonato permanece em monitoramento da audição e da linguagem. Mesmo com resultado “passou” na TAN, o neonato com toxoplasmose congênita recebe acompanhamento porque essa patologia é considerada um IRDA TAN (JCIH, 2007; Lewis *et al.*, 2010). IRDAs são intercorrências pré, peri e pós-natais que podem causar danos fetais. Segundo a literatura internacional e nacional (JCIH, 2007; Lewis *et al.*, 2010), os lactentes que apresentam tais indicadores necessitam de um acompanhamento devido ao alto risco para perda auditiva e distúrbios auditivos e de linguagem (JCIH, 2007; Lewis *et al.*, 2010).

Nos casos de gestantes infectadas, a incidência estimada de transmissão vertical para o feto é de 20% (LI *et al.*, 2014). O diagnóstico de toxoplasmose congênita é realizado por testes sorológicos (BOUDAOUARA *et al.*, 2018; CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2018). Uma pesquisa internacional sugere medidas diagnósticas para lactentes de 30 a 45 dias, possibilitando um diagnóstico sorológico precoce da toxoplasmose congênita (DE CASTRO ZACCHE-TONINI *et al.*, 2017).

A toxoplasmose congênita não tratada pode resultar em alterações neurológicas, como calcificações intracranianas, convulsões, hidrocefalia ou oculares, como retinocoroidite (KHAN e KHAN, 2018). Alterações no sistema auditivo periférico (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2018) e central (FONTES *et al.*, 2018) também são consequências observadas em crianças diagnosticadas com essa infecção. As alterações auditivas periféricas baseiam-se em perda auditiva neurosensorial ou perda auditiva condutiva (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2018). Já as alterações no sistema nervoso auditivo central são observadas em alterações nas respostas eletrofisiológicas do PEATE (FONTES *et al.*, 2018).

Quanto à histopatologia do osso temporal em crianças com toxoplasmose congênita, pesquisadores descrevem ter encontrado infecção parasitária causada pelo *Toxoplasma gondii* no osso temporal de crianças com tal patologia. O parasita foi encontrado no conduto auditivo

interno, no ligamento espiral, na estria vascular e na mácula sacular. Esses pesquisadores relatam que a perda auditiva na toxoplasmose congênita pode ser consequência de uma inflamação pós-natal (SALVIZ *et al.* 2014)

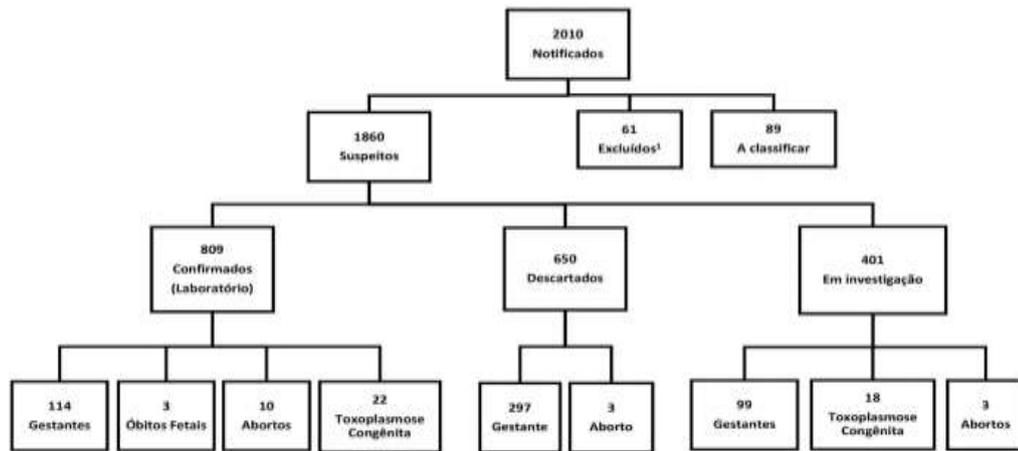
Em relação às pesquisas envolvendo essa população, observa-se que a maioria dos estudos investiga as consequências da toxoplasmose congênita na audição periférica (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2018) desses sujeitos.

As lesões cerebrais resultantes da infecção congênita podem trazer consequências para o desenvolvimento e a maturação do sistema nervoso auditivo, resultando em disfunções auditivas centrais ou atrasos no desenvolvimento da linguagem (RESENDE *et al.*, 2010). Nesse contexto, a literatura relata que crianças com toxoplasmose congênita apresentam alta prevalência de alterações auditivas e atrasos de linguagem (RESENDE *et al.*, 2010).

Ainda em relação às alterações auditivas, uma pesquisa identificou que há um risco cinco vezes maior de crianças com toxoplasmose congênita apresentarem alteração no PEATE quando comparadas a crianças da mesma faixa etária e com ausência de tal patologia (FONTES *et al.*, 2018). Observa-se que há poucos estudos na comunidade científica que envolvam avaliações do sistema nervoso auditivo central e a toxoplasmose congênita (LEITE FILHO *et al.*, 2017; FONTES *et al.*, 2018).

A presente pesquisa foi desenvolvida tendo-se em vista a falta de estudos científicos que envolvam avaliações do sistema nervoso auditivo central em lactentes de toxoplasmose congênita e o recente surto de toxoplasmose vivenciado na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul – o maior registrado em escala mundial (GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL – SECRETÁRIA DE SAÚDE, 2018) (Figura 7) –, no qual foram diagnosticados 22 casos de toxoplasmose congênita.

Figura 7: Diagrama de acompanhamento do surto de Toxoplasmose na cidade de Santa Maria-RS (atualização de 19 de outubro de 2018).



Legenda: ¹ Excluídos: casos captados pela vigilância em saúde que não atendem à definição de suspeito (após qualificação dos dados em 19/10/2018).

Fonte: Governo do Estado do Rio Grande do Sul – Secretária de Saúde – Relatório de atualização de investigação de surto, 2018.

Á vista disso, considerando a falta de estudos científicos envolvendo avaliações do sistema nervoso auditivo central em lactentes de toxoplasmose congênita e o surto vivenciado na cidade de Santa Maria, surgiu a motivação e a iniciativa de desenvolver a presente pesquisa.

3. MÉTODOS E TÉCNICAS

3.1 Desenho do Estudo e considerações éticas

O estudo teve delineamento observacional, analítico, descritivo, quantitativo transversal, que visa à execução de uma avaliação eletrofisiológica do sistema auditivo em lactentes (GIL, 2002). Este projeto teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CEP – UFSM), no dia 12 de março de 2018, sob número de CAAE 81117517.0.0000.5346 e parecer 2.538.043 e das instâncias do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Os responsáveis pelos lactentes foram informados sobre a finalidade da pesquisa e suas dúvidas foram esclarecidas. Todos receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e o Termo de Confidencialidade (TC) (APÊNDICE B), que prevê a confidencialidade dos dados, garantindo sigilo e privacidade dos sujeitos. A assinatura do TCLE foi condição necessária para a participação na pesquisa. Destaca-se que o estudo respeitou as normas e diretrizes regulamentadoras para pesquisa com seres humanos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3.2 Desconfortos e Riscos dos procedimentos

A participação nesta pesquisa representou risco mínimo de ordem física para o lactente, uma vez que ele poderia ter um leve desconforto durante a higienização da pele com o gel abrasivo para a colocação dos eletrodos descartáveis. O responsável também poderia sentir-se cansado por ter de esperar a realização do exame sentado em uma poltrona reclinável com o lactente no colo.

3.3 Benefícios

Este estudo foi isento de despesas ou quaisquer compensações financeiras para os responsáveis e os lactentes receberam uma avaliação audiológica diferencial, não usual na prática clínica. Além disso, os achados contribuirão para a ciência da eletrofisiologia da audição, pois é um estudo relevante, promissor e pouco encontrado na literatura.

3.4 Local da coleta/ População Alvo

Esta pesquisa foi realizada no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), no período de 3 de setembro de 2018 a 13 de fevereiro de 2019. Os procedimentos para construção da amostra e coleta dos dados ocorreram no Setor da Maternidade e no Ambulatório de

Fonoaudiologia do HUSM. Os lactentes que foram convidados a participar do estudo são oriundos do Programa de Triagem Auditiva Neonatal (TAN) do HUSM. Eles deveriam obter resultado “passou” na TAN, ser nascidos a termo sem intercorrências neonatais ou apresentar diagnóstico de toxoplasmose congênita. Fizeram parte da amostra aqueles sujeitos cujos pais concordaram em participar da pesquisa e que atenderam aos critérios de elegibilidade.

3.5 Critérios de elegibilidade

O arranjo amostral foi constituído pelos lactentes cujos pais aceitaram a participação na pesquisa, assinaram o TCLE e preencheram os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de Inclusão

- lactentes, com idade de três a 90 dias de vida, de ambos os sexos;
- ser nascido a termo;
- apresentar pontuação >8 na Escala de Apgar no 1º e no 5º minuto de vida;
- apresentar resultado “passou” na TAN, isto é, demonstrar EOAt presentes bilateralmente em casos de ausência de IRDA e PEATE-a normal bilateral nos casos de diagnóstico de toxoplasmose congênita (JCIH, 2007; LEWIS *et al.*, 2010);
- registrar PEATE com estímulo clique sem alterações – isso consiste em presença das ondas I, III e V com latência absoluta e intervalos interpicos adequadas para a idade (COSTA *et al.*, 2013);
- apresentar diagnóstico médico de toxoplasmose congênita.

Critérios de Exclusão

- manifestar alterações de orelha média;
- apresentar diagnóstico ou suspeita de perda auditiva;
- apresentar demais IRDAs;
- apresentar diagnóstico ou suspeita de síndrome ou comprometimento neurológico e/ou comorbidade que impeça a realização do procedimento de coleta de pesquisa;
- lactentes que não permitiram a conclusão do exame por algum tipo de desconforto.

3.6 Caracterização da Amostra

A casuística foi composta por lactentes, de ambos os sexos, com idade de zero a 90 dias de vida. Participaram da pesquisa 87 lactentes saudáveis, a termo, que apresentaram pontuação >8 na escala de apgar no 1º e 5º minuto de vida, com ausência de IRDAs, ausência de história de alteração de orelha média ou alterações neurológicas evidentes e oito lactentes diagnosticados com toxoplasmose congênita por uma equipe multidisciplinar, liderada pela infectologia pediátrica.

Todos os participantes deste estudo obtiveram resultado “passou” na TAN, em ambas as orelhas, com o procedimento de Emissões Otoacústicas transientes (EOAt), nos casos de ausência de IRDA e com o procedimento de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – automático (PEATE-a), em 35dB, nos casos de presença de IRDA. (JCIH, 2007; Lewis *et al.*, 2010). Além disso, os lactentes incluídos na amostra obtiveram valores de latência absoluta e interpicos do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico dentro dos padrões de normalidade para a idade (COSTA *et al.*, 2013).

3.6 Procedimentos para composição amostral

Para a seleção da amostra, os lactentes foram submetidos a alguns procedimentos com a finalidade de excluir aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão. Esse processo de avaliação inicial foi composto por:

3.6.1 Anamnese

Os responsáveis pelos lactentes responderam ao protocolo de anamnese do Programa de Triagem Auditiva Neonatal com o objetivo de relatar sobre intercorrências no período gestacional, condições do nascimento, ocorrência ou suspeita de indicadores de risco para deficiência auditiva, patologias neurológicas e emocionais e demais problemas de saúde.

3.6.2 Triagem Auditiva Neonatal

Todos os lactentes foram submetidos à TAN com o procedimento adequado conforme condições de nascimento e de saúde. Dessa forma, a TAN seguiu o protocolo recomendado pela literatura internacional e nacional (JCIH, 2007; LEWIS *et al.*, 2010), que recomenda a avaliação por meio de EOAt para os lactentes que não apresentam IRDAs, com a objetivo de constatar informações quanto ao funcionamento coclear (células ciliadas externas), e PEATE-a para os

lactentes que apresentaram toxoplasmose congênita com a finalidade de avaliar a via auditiva até o tronco encefálico. A TAN foi realizada com o equipamento *Titan* da marca *Interacoutics*. É importante ressaltar que foram incluídos apenas os lactentes que apresentaram resultado “passou” na TAN em ambas as orelhas e aqueles lactentes que obtiveram resultado “falhou” receberam os encaminhamentos necessários.

3.6.3 Timpanometria

A timpanometria foi realizada com o equipamento *Titan* da marca *Interacoutics* com sonda de tom teste de 1000Hz. Foram incluídos na pesquisa apenas neonatos com curva timpanométrica do tipo A, indicando mobilidade adequada do sistema tímpano-ossicular (JERGER e JERGER, 1989). Os neonatos que apresentaram alteração de orelha média foram encaminhados para avaliação com médico Otorrinolaringologista.

3.6.4 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

Todos os lactentes passaram pela avaliação do PEATE. Essa avaliação eletrofisiológica foi realizada com o objetivo de garantir a integridade da via auditiva até a região do tronco encefálico. O PEATE foi registrado por meio do módulo *Smart Ep* da *Intelligent Hearing Systems® (IHS)*. A obtenção do potencial foi realizada por via aérea com o estímulo clique e com a utilização de fones de inserção. Antes da colocação dos eletrodos de superfície descartáveis, a pele do lactente foi higienizada com o gel abrasivo (Nuprep®). A montagem dos eletrodos seguiu a Norma Internacional 10/20 (JASPER, 1958). Os eletrodos de referência foram fixados na mastoide esquerda (M1) e na mastoide direita (M2) e os eletrodos ativo (Fpz) e terra (Fz) foram posicionados na frente. A impedância foi mantida em 3k ohms e a intensidade de apresentação do estímulo foi de 80dBnHL. Para a realização do exame, o lactente estava em sono natural, acomodado no colo do responsável.

Foi considerada integridade da via auditiva a presença das ondas I, III e V, com replicabilidade e com análise de latências absolutas e intervalos interpicos adequadas para a idade (COSTA *et al.*, 2013) (Quadro 1).

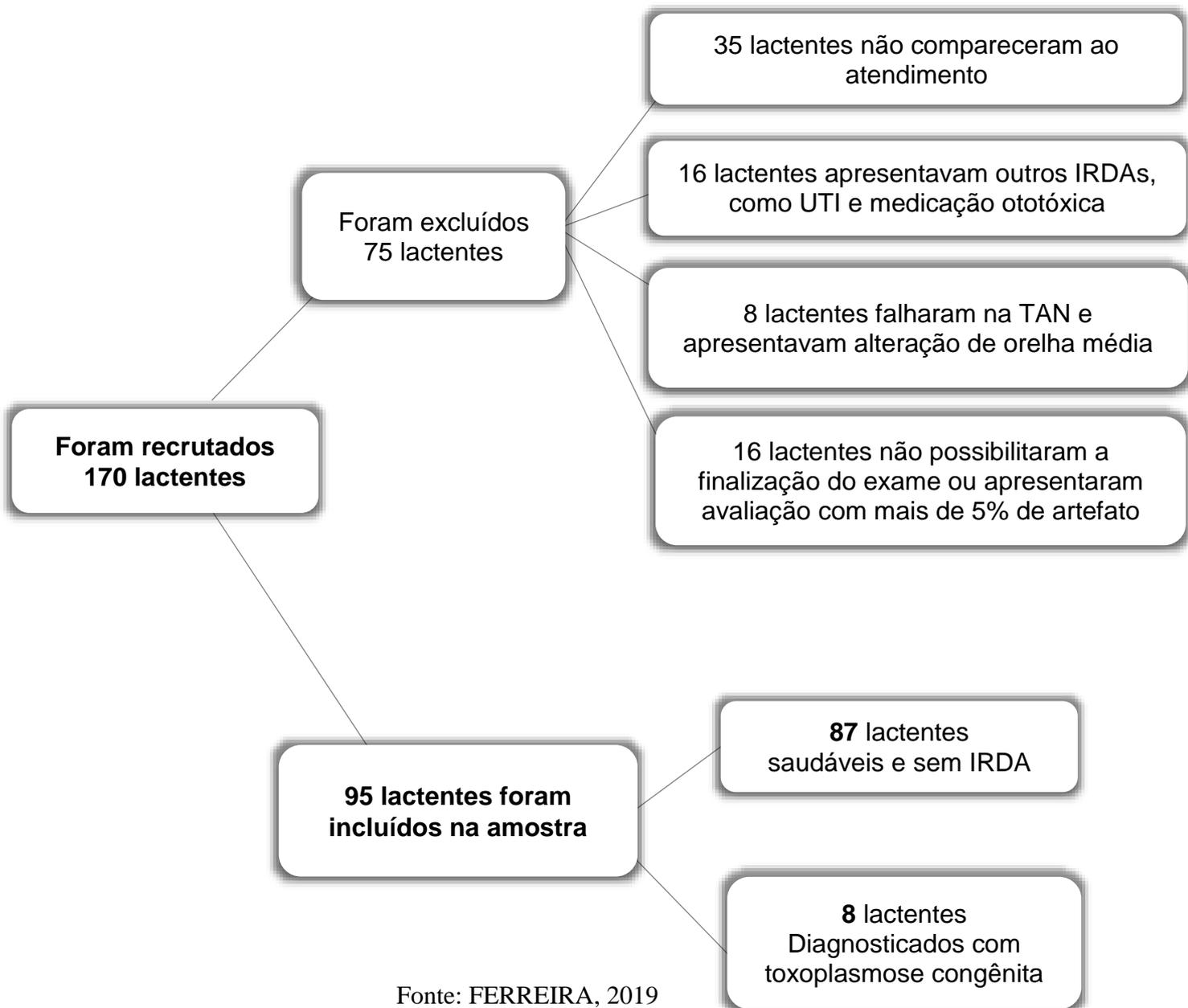
Quadro 1: Parâmetros utilizados para a marcação das ondas do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - Protocolo neurológico no módulo *Smart Ep* da *Intelligent Hearing Systems® (IHS)*: click em 80dBNA.

	Onda I		Onda III		Onda V		Interpico I-V		Interpico I-III		Interpico III-V	
	Lat	DP	Lat	DP	Lat	DP	Lat	DP	Lat	DP	Lat	DP
OD	1,58	0,09	4,33	0,23	6,72	0,29	2,75	0,21	2,39	0,18	5,14	0,28
OE	1,59	0,08	4,36	0,23	6,71	0,32	2,77	0,22	2,35	0,23	5,12	0,32

3.7 Composição da amostra final

Elaborou-se um fluxograma com a amostra recrutada para a pesquisa. X% dos lactentes agendados não compareceram ao atendimento. Destaca-se que os lactentes que apresentavam toxoplasmose congênita e demais IRDAs, como presença por mais de 5 dias na UTI e uso de medicação ototóxica, ficaram em monitoramento da audição e da linguagem no programa de TAN do HUSM. Ademais, todos os lactentes que falharam na TAN e apresentavam alterações de orelha média receberam o encaminhamento para o setor de Otorrinolaringologia do HUSM e após conduta e tratamento médico retornaram para reavaliação audiológica.

Figura 8: Fluxograma da composição amostral.



3.8 Procedimentos de coleta de dados (procedimento de pesquisa)

3.8.1 Frequency-Following Response (FFR)

O procedimento de pesquisa escolhido para a coleta dos dados foi a avaliação do FFR. Ressalta-se que os 95 lactentes incluídos no estudo realizaram essa avaliação. A captação das respostas do FFR foi realizada por meio do módulo *Smart Ep* da *Intelligent Hearing Systems®* (IHS).

Essa avaliação foi feita após a avaliação eletrofisiológica do PEATE, procedimento utilizado para a seleção da amostra. Assim, para evitar dupla higienização da pele e nova colocação de eletrodos de superfície descartáveis, foi mantida a montagem de eletrodos do PEATE. Também se manteve a impedância em até 3k ohms, com diferença entre os eletrodos de até 2k ohms.

Figura 9: Ilustração da montagem de eletrodos utilizada para a avaliação do Frequency-Following Response para esse estudo.



Fonte: FERREIRA, 2019

*Foto autorizada pela responsável do lactente.

O protocolo para a avaliação do FFR é descrito no quadro 2 e foi elaborado por critérios já estabelecidos na literatura (GABRIEL *et al.*, 2017; SANFINS *et al.*, 2018; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018; SANFINS *et al.*, 2019):

Quadro 2: Características dos parâmetros recomendados para o registro da avaliação do Frequency-Following Response.

Parâmetros de apresentação	Configuração
Equipamento	<i>Smart Ep da Intelligent Hearing Systems® (IHS)</i>
Transdutor	Fones de inserção
Eletrodos	Fz; Fpz; M1; M2
Estimulação	Orelha direita
Estímulo	Sílaba /da/
Duração do estímulo	40ms
Taxa de apresentação	10,9/s
Janela de análise	80-100 ms
Filtro	Passa-baixa de 100 Hz e passa-alto de 2000 Hz
Polaridade	Alternada
Intensidade de apresentação	80 dBnHL
Número de estímulos	6000
Reprodutibilidade	Duas estimulações de 3000 estímulos
Condição de avaliação	Dormir ou acordado sem agitação
Impedância	3k <i>ohms</i>
Artefato	10% de aceitação

Legenda: ms: milissegundos; s: segundos; Hz: hertz; dB: decibel; nHL: normal hearing level. *ohms*: unidade de medida da resistência elétrica.

O exame ocorreu em sala silenciosa e, para o registro do potencial, os lactentes seguiram em sono natural, acomodados no colo do responsável, que estava sentado em uma poltrona confortável. Nos casos em que o lactente esteve agitado ou acordado, houve espera até que ele se acalmasse e estivesse em condições ideais para a realização do exame. Após isso, deu-se seguimento à avaliação.

O lactente foi submetido a duas estimulações da sílaba /da/ com 3000 estímulos. Os traçados das duas estimulações foram somados para gerar a onda resultante. A identificação e a análise das ondas V, A, C, D, E, F, O foram realizadas no traçado resultante.

Os parâmetros de normalidade para as ondas V, A, C, D, E, F, O do FFR no módulo *Smart Ep da Intelligent Hearing Systems® (IHS)* para as faixas etárias pesquisadas nesse estudo

ainda não foram descritos pela literatura. Dessa forma, a marcação das ondas foi realizada por três examinadores com experiência em eletrofisiologia da audição e foi utilizado, como base, estudos internacionais e nacionais com as populações de neonatos e lactentes para a realização das marcações das ondas (Quadro 3).

Quadro 3: Parâmetros internacionais e nacionais para a marcação das ondas do Frequency-Following Response na população de neonatos e lactentes.

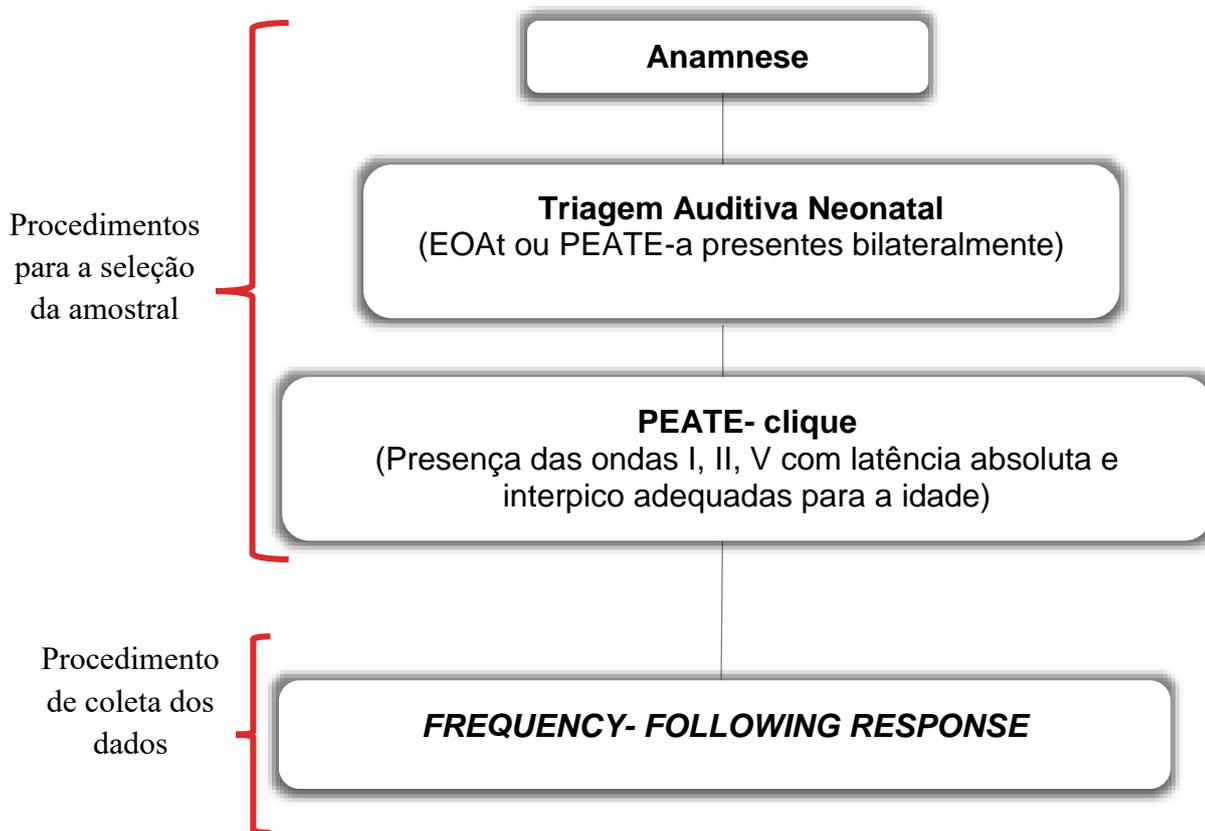
Estudo	População	Equipamento	Frequency-Following Response													
			V		A		C		D		E		F		O	
			Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp
Anderson <i>et al.</i> 2015	3 a 5 meses	Navigator Pro	7,40	0,05	8,39	0,20	-	-	23,20	0,18	31,74	0,11	40,07	0,16	49,55	0,12
Skoe <i>et al.</i> 2015	0 a 12 meses	Navigator Pro	7,22	-	8,22	-	-	-	23,14	-	31,51	-	39,91	-	49,64	-
Pinto <i>et al.</i> 2019	2 a 38 dias	Navigator Pro	7,67	0,04	8,73	-0,22	17,6	-0,12	22,92	-0,31	32,22	-0,18	40,62	-0,31	48,26	-0,38

Legenda: Lat = latência; Amp =amplitude

Foram excluídos exames que ultrapassaram 5% de artefatos. O protocolo de coleta dos dados teve duração em média de 30 minutos.

Para melhor visualização das etapas de avaliações para seleção da amostra e avaliação para a coleta de dados elaborar-se-á um fluxograma com tais procedimentos (Figura 6).

Figura 10: Fluxograma das etapas de procedimentos para seleção da amostra e coleta de dados.



Legenda: EOAt: Emissões Otoacústicas transiente; PEATE: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico.

Fonte: FERREIRA, 2019

3.8 Levantamento e análise dos dados

Os dados coletados foram tabelados em um editor de planilha para as análises. Em concordância com os objetivos já especificados, analisaram-se variáveis correspondentes ao domínio do tempo: medidas correspondentes às amplitudes e latências absolutas das ondas V, A, C, D, E, F, O; medida do *slope*; medida entre onset (A) e offset (O).

Inicialmente, realizou-se o teste *Shapiro-Wilk* com o objetivo de determinar se as variáveis temporais citadas acima apresentam distribuição normal ou não normal. Nos dados em que as variáveis representam distribuição normal foram utilizados testes paramétricos e para as distribuições não normais testes não-paramétricos.

O teste estatístico não-paramétrico *Kruskal-Wallis* foi empregado para comparar as respostas eletrofisiológicas de lactentes saudáveis, divididos em três grupos conforme a idade, com o objetivo de entender aspectos relacionados à plasticidade neural envolvida no processo de codificação dos sons complexos. Além disso, foi realizada uma análise descritiva dos dados desses lactentes com o objetivo de indicar valores de referência para o FFR nos primeiros dias de vida.

O teste estatístico paramétrico *T de student* foi aplicado para comparar as respostas do FFR de lactentes saudáveis, sem IRDA, e de lactentes diagnosticados com toxoplasmose congênita. Essa análise foi realizada com o objetivo de investigar a influência da toxoplasmose congênita na avaliação do FFR.

Foram extraídos das análises os valores médios, mínimos, máximos e desvio padrão. O intervalo de confiança adotado foi de 95% e o nível de significância de 5%. Assim, foram consideradas diferenças estatisticamente significantes valores de p interiores a 0,05.

Os dados obtidos resultaram nesta dissertação de mestrado e em dois artigos científicos.

4. ARTIGO DE PESQUISA 1 – EFFECT OF AUDITORY MATURATION ON THE ENCODING OF SPEECH SOUNDS IN THE FIRST DAYS OF LIFE

ABSTRACT

Objective: To test infants during the first 45 days of life with the Frequency Following Response (FFR) in order to evaluate how auditory maturation affects the encoding of a speech syllable. **Material and method:** Some 80 healthy normal-hearing infants, aged 0 to 45 days old, with no Risk Indicators for Hearing Impairment, no history of middle ear disorder, and no neurological dysfunction participated in this study. The sample was divided into three groups: GI, 38 neonates from 0 to 15 days; GII, 25 infants from 16 to 30 days; and GIII, 17 infants from 31 to 45 days. The Frequency Following Response was recorded using the Smart Ep module from Intelligent Hearing Systems (Miami, FL). The syllable [da], 40 ms long, was presented at an intensity of 80 dBnHL monaurally to the right ear. The following data were extracted: absolute latencies and amplitudes of waves V, A, C, D, E, F, and O and the V–A slope parameter. **Results:** With age, there was a decrease in latency of all FFR waves, with statistically significant differences (all with $p \leq 0.001$) for V, A, E, F, and O. The mean amplitudes showed a statistically significant difference only for wave V ($p = 0.010$). The slope measure increased over the 45 days, with a statistically significant difference between GIII and GI ($p = 0.001^*$) and between GIII and GII ($p = 0.001^*$). **Conclusion:** The encoding of a speech sound changes with auditory maturation over the first 45 days of an infant's life, indicating that neurophysiological changes at the subcortical and cortical level occur extremely rapidly.

Keywords: Hearing. Evoked Potentials, Auditory. Child Development. Infant.

INTRODUCTION

In infants, adequate assessment of hearing is indispensable, since good auditory function allows an individual to develop important social communication skills (Redondo & Brunner, 2015).

To achieve adequate language development, an infant needs, in addition to normal peripheral hearing, coordinated function of the central auditory pathways (Redondo & Brunner, 2015). It is known that perception of sound begins in the brainstem and linguistic experience occurs later in the subcortex and cortex (Jeng, 2017).

Perception of speech involves representing complex sounds linguistically and identifying general features of auditory perception and cognition. Speech and hearing both involve the complex processing of acoustic information and both depend on each other (Holt & Lotto, 2010; Zhao & Kuhl, 2018). Linguistic experience, through contact with the native language from birth, promotes an infant's speech perception, language, and cognition (Perszyk & Waxman, 2019).

The Frequency Following Response (FFR) is an auditory evoked potential whose assessment makes it possible to investigate how the neural encoding of speech develops (Skoe & Kraus, 2010; Jeng, 2017; Kraus *et al.*, 2017) and it allows early language and developmental skills to be monitored (Jeng, 2017; Kraus *et al.*, 2017; Sanfins & Colella-Santos, 2018).

In neonates and infants, the physiological modifications associated with language development are reflected in the FFR responses over the first few months of life (Anderson *et al.*, 2015). These responses allow infants with delays in speech perception, or at risk of developing such language anomalies, to be identified, and such screening provides a basis for early intervention (Jeng *et al.*, 2010; Jeng *et al.*, 2011; Van Dyke *et al.*, 2017). In this way, the FFR appears to be a promising tool as a predictor of future speech and language problems (Kraus *et al.*, 2017; Sanfins *et al.*, 2017).

Human communication is based on a direct connection with auditory experience, and the underlying processes involve high levels of neural activity (Long *et al.*, 2018). Development of the auditory nervous system is shaped by auditory experiences at the beginning of life, with the central structures undergoing prolonged development in response to diverse stimuli (Skoe & Chandrasekaran, 2014; Jeng, 2017). Understanding the physiological alterations that take place during maturation of the auditory system in the first days of life, and how they link with language skills, is important for identifying those infants at risk who may require early intervention.

In this scenario, the FFR represents a way to assess the encoding of speech sounds during early life (Jeng, 2017; Kraus *et al.*, 2017). This research aims to assess auditory maturation in terms of changes in the encoding of a speech syllable during the first 45 days of life and to derive normative values of the FFR for this population.

MATERIAL AND METHOD

Ethics

This research was approved by the Research Ethics Committee of the institution of origin (number CAAE 81117517.0.0000.5346 and opinion 2.538.043). Those responsible for the infants signed an informed consent form. The norms and regulatory guidelines for research with human beings of Resolution 466/2012 of the Brazilian National Health Council were respected.

Participants

Eighty healthy normal-hearing infants, of both genders (45 males and 35 females), aged between three and 45 days of life, participated in the study. None of them had any Risk Indicator for Hearing Impairment (RIHI) (JCIH, 2007; Lewis *et al.*, 2010), middle ear problem, or evident neurological condition. All infants were recruited from the Neonatal Hearing Screening (NHL) program of a public university hospital.

All infants included in the sample had a normal NHL score using the evoked otoacoustic emission procedure (JCIH, 2007; Lewis *et al.*, 2010), had Apgar scores >8 after 1 and 5 minutes from birth, and normal (for their age) absolute latencies of waves I, III, and V and interpeak intervals I–III, III–V, and I–V in Auditory Brainstem Responses obtained with a click of 80 dBnHL (Costa *et al.*, 2013). The ABR was performed in order to guarantee the integrity of the auditory pathway at the brainstem level.

In order to assess the effect of auditory maturation in terms of FFR responses, the sample was divided into three groups according to age: Group I (GI), 38 neonates from three to 15 days of age; Group II (GII), 25 infants from 16 to 30 days of age; and Group III (GIII), 17 infants from 31 to 45 days. The groups had mean ages of 9.5, 23, and 37 days respectively.

Research Procedure

The FFR assessment was performed using the Smart EP module from Intelligent Hearing Systems (Miami, FL). Disposable surface electrodes were used and the infant's skin

was sanitized with abrasive gel (Nuprep). The electrodes were positioned at Fz, Fpz, M1, and M2. Impedance was maintained below 3k ohms, with the difference between the electrodes kept below 2k ohms.

Parameters established in the literature were followed (Gabriel *et al.*, 2017; Sanfins *et al.*, 2018 and 2019). The syllable [da], 40 ms in duration, was presented monaurally to the right ear at an intensity of 80 dBnHL. The presentation rate was 10.9/s with an analysis window of 80–100 ms; the polarity alternated and a high-pass filter of 100 Hz and a low-pass filter of 2000 Hz were used.

The infants underwent two scans of 3000 sweeps. The recordings of both stimulations were summed to generate a resultant trace which was used in data analysis. The following parameters were extracted from the recordings: absolute latency and amplitude of waves V, A, C, D, E, F, and O and the V–A slope measure. The marking of the waves was checked by three examiners with experience in auditory electrophysiology.

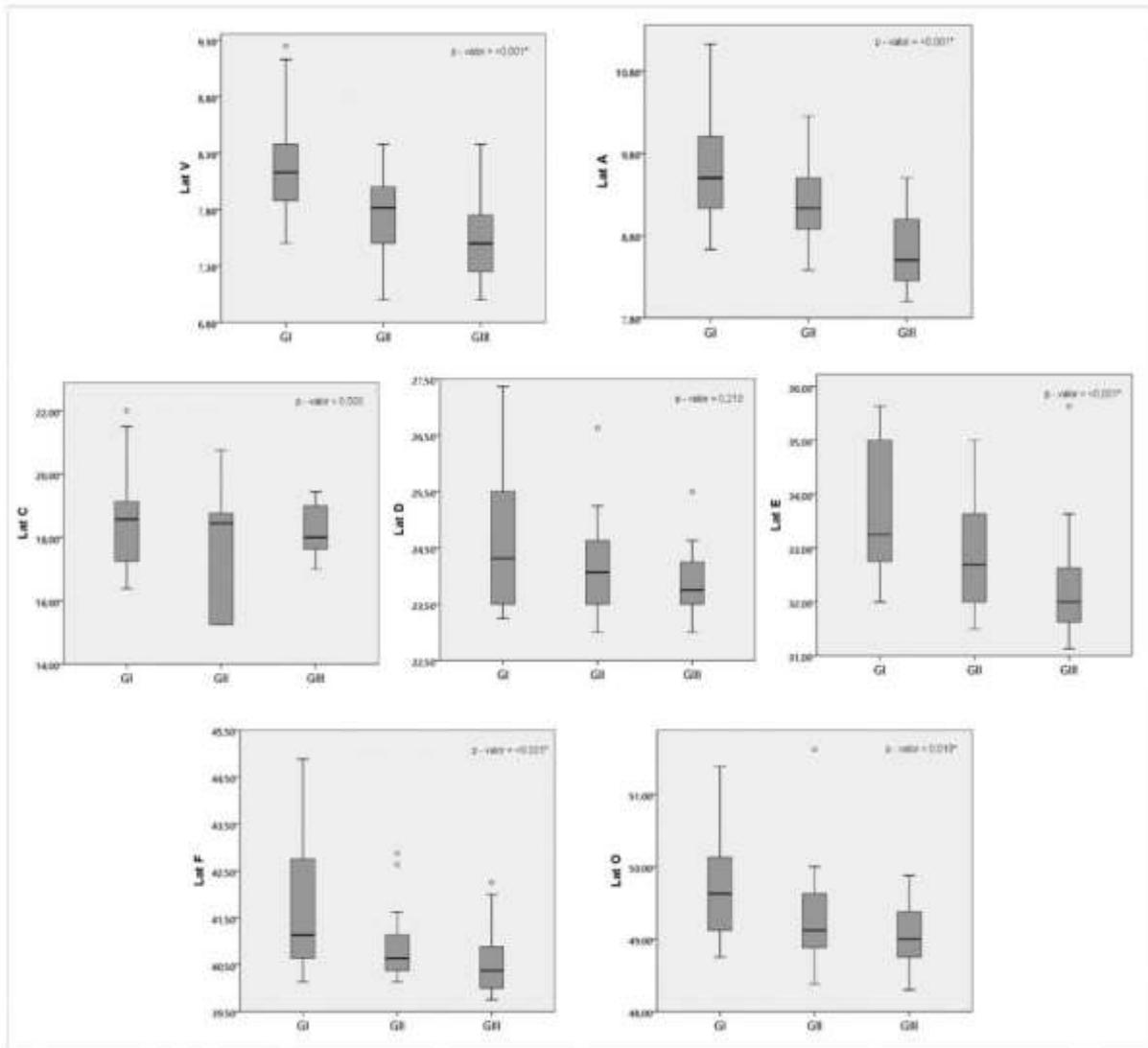
To capture the FFR responses, the infants remained asleep, comfortably accommodated in the lap of their carer. Data collection took an average of 30 minutes. Tests that contained more than 5% artifacts were excluded.

Data analysis

The values extracted from the examinations were assembled in a spreadsheet. To determine whether the sample distribution of each group was normal or non-normal, a Shapiro–Wilk test was used. If the analyzed variables did not have a normal distribution, statistical analysis between the groups was performed using a Kruskal–Wallis non-parametric statistical test. The confidence levels were set at 95%.

RESULTS

The results indicate that FFR waves are present in the first days of life. The mean latencies for the three groups (GI, GII, and GIII) were identified and analyzed. Data indicated that auditory maturation takes place during the first 45 days of the infant's life. There was a numerical decrease in the absolute latency of all FFR waves as the infants became older, with statistically significant differences for waves V, A, E, F, and O (Figure 1).



Statistical test: *Kruskal-Wallis*

Lat = latency; * = indicates a statistically significant difference

Figure 1 - Absolute latency (ms) of the different Frequency Following Response waves in three groups of infants in the first days of life. GI ($n = 38$) mean age 9.5 days; GII ($n = 25$) mean age 23 days; and GIII ($n = 17$) mean age 37 days.

In the paired comparison analysis, a statistically significant difference was observed between the three groups for wave A ($p = 0.016^*$; $p \leq 0.001^*$; $p = 0.036^*$). For wave O ($p = 0.001^*$) a difference was found between GI and GII. For waves V ($p \leq 0.001^*$), E ($p = <0.001^*$); F ($p = 0.001^*$) statistically significant difference was obtained between GI and GIII.

For the mean amplitudes, it was found that the values of all FFR waves increased between group I and group III. However, as shown in Table 1, this difference was statistically significant only for wave V ($p = 0.001^*$) between groups I and III.

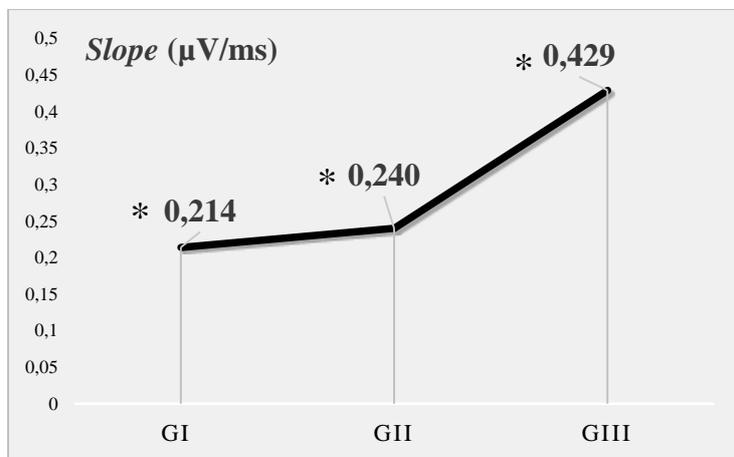
Table 1 - Amplitude (μV) of the Frequency Following Response waves in the first days of life ($n = 80$).

	Age (days)	V	A	C	D	E	F	O
Mean amplitude (μV)	3 to 15	0,14	-0,16	-0,09	-0,12	-0,19	-0,14	-0,16
	16 to 30	0,16	-0,15	-0,08	-0,10	-0,16	-0,13	-0,15
	31 to 45	0,22	-0,23	-0,09	-0,13	-0,19	-0,19	-0,20
<i>p</i> -value		0,001*	0,071	0,085	0,363	0,276	0,092	0,060

Statistical test: *Kruskal–Wallis*

* = indicates a statistically significant difference [between 3–15 days and 31–45 days]

Another measure analyzed was the slope. The slope is the measure, in $\mu\text{V}/\text{ms}$, between peak V and peak A, and increased during the 45 days of life, as shown in Figure 2. There was a statistically significant difference between group I and group III ($p \leq 0.001^*$) and between group I and group II ($p \leq 0.001^*$).



Statistical Test: *Kruskal-Wallis*; * = indicates a statistically significant difference ($p \leq 0.001$).

Figure 2 - Slope of the VA complex extracted from the Frequency Following Response assessment in the three groups surveyed ($n = 80$).

In order to establish reference values for the FFR in the first 45 days of life, the sex variable was analyzed. No statistically significant difference was found for the sex variable for the latency and amplitude values, obtaining the respective *p* values for the waves V ($p=0,543$; $0,221$); A ($0,085$; $0,220$); C ($0,330$; $0,622$); D ($0,292$; $0,786$); E ($0,743$; $0,905$); F ($0,083$; $0,772$); O ($0,151$; $0,996$) of the FFR. The slope measure ($p=0,416$) did not indicate statistically significant difference between the sexes either.

Thus, this research established the following reference parameters for the normality of the FFR latency, amplitude and slope values in neonates and infants from 3 to 45 days of life (Table 2).

Table 2- Reference values for Frequency-Following Response in infants up to 45 days of age (n = 80).

		V		A		C		D		E		F		O		Slope
		Lat (ms)	Amp (μV)													
GI n = 38	Mean	8,20	0,14	9,58	-0,16	18,95	-0,09	24,67	-0,12	33,66	-0,19	41,52	-0,14	49,69	-0,16	0,214
	SD	0,59	0,06	0,53	0,14	1,19	0,18	1,19	0,08	1,13	0,16	1,14	0,11	0,90	0,13	0,13
GII n = 25	Mean	7,73	0,16	9,16	-0,15	18,40	-0,08	24,21	-0,10	32,99	-0,16	40,77	-0,13	49,38	-0,15	0,240
	SD	0,32	0,05	0,51	0,07	1,36	0,05	0,89	0,05	1,05	0,08	1,01	0,09	0,86	0,06	0,10
GIII n = 17	Mean	7,57	0,22	8,66	-0,23	18,12	-0,09	23,86	-0,13	32,31	-0,19	40,52	-0,19	48,98	-0,20	0,429
	SD	0,36	0,06	0,47	0,11	0,81	0,07	0,60	0,10	1,10	0,07	0,72	0,10	0,44	0,11	0,12

Lat = latency; Amp=amplitude; ms= milliseconds; μV = microvolts GI = Group I (3 to 15 days of life); GII = Group II (16 to 50 days of life); GIII = Group III (31 to 45 days of life); SD = standard deviation.

DISCUSSION

This study presents data on the encoding of a speech syllable in the first 45 days of life. The data showed that the physiological changes involved in the maturation process of the auditory pathway are reflected in the FFR responses. Changes were observed in terms of a decrease in neural conduction time, an increase in amplitude of the response, and in VA slope, the latter reflecting an improvement in the neural synchronicity of the response generators.

Spectral encoding of sound is a major part of speech perception (Anderson *et al.*, 2015). Further, the perception of speech is a fundamental skill in the development of language in children (Holt & Lotto, 2010). Researchers have observed, through brain activity evoked by speech sounds, that areas associated with language are activated in infants well before the onset of speech production. Functional MRI data demonstrate that infants possess the ability to perceive speech sounds (Dehaene-Lambertz *et al.*, 2002). Linguistic experience, acquired from

contact with the native language from birth, promotes speech perception, language, and cognition in infants (Perszyk & Waxman, 2019).

Since the evaluation found FFR responses in the first 45 days of life, this research supports the idea that the encoding of speech begins in this period. Other research performed on neonates has also observed the presence of FFR responses in the initial days of life (Jeng *et al.*, 2011; Jeng *et al.*, 2013; Pinto & Martinelli, 2018; Ribas-Prats *et al.*, 2019).

A possible explanation for the presence of FFR waves in the first few days of life is prenatal auditory experience. This hypothesis is consistent with research that has shown that prenatal experience has effects on development of the central auditory system (Anderson *et al.*, 2015; Jeng *et al.*, 2017) and on auditory perception (Moon *et al.*, 2013).

Authors who have studied the effect of prenatal linguistic experiences on the neural processing of speech have verified that the brain of the neonate, from zero to 3 days of life, has distinctly different electrophysiological patterns in response to familiar speech and to unknown speech, indicating that the human brain receives and processes stimulation during the gestational period (Maio *et al.*, 2011). Therefore, auditory stimulation during the prenatal period already has an impact on the early speech processing of the neonate.

Some studies carried out with the FFR have seen a decrease in latency as age increases (Jeng *et al.* 2010; Anderson *et al.* 2015; Skoe *et al.* 2015). In infants, signs of auditory maturation were observed in FFR responses when comparing the recordings of infants aged 1 and 3 months (Jeng *et al.* 2010), and those aged 3 to 5, 6 to 10, and 3 to 10 months (Anderson *et al.* 2015). The present study brings further evidence regarding the auditory maturation in the first 45 days of life (Figure 1). In agreement with the studies cited above, this research also found a decrease in the neural conduction time with age. Thus, already in the first days of life, one can infer that the neural activity of an infant's auditory pathway is intense and stimulus-dependent.

The pattern observed for the amplitude values is similar to those obtained for latency. There was an increase in the mean amplitudes during the 45 days of life, especially in wave V (Table 1). The amplitude values represent magnitude and robustness of the neural response. The amplitude of the V–A complex represents a response to the onset burst, the consonant plosive /d/ (Leite *et al.*, 2018). In another study with neonates, the values found were generally similar to those here, with values most similar for waves A, C, and E (Pinto & Martinelli, 2019). Another finding demonstrating the effect of maturation on response amplitudes was from a study on children 3–4 years old, and it verified that the highest amplitudes came from waves V, A, and F and increased with age (Sanfins & Colella-Santos, 2018).

It is believed that both the decrease in neural conduction time and the increase in the magnitude of the responses observed over the course of 45 days are influenced by myelination and modification in synaptic function (Anderson *et al.* 2015). Both result from the functional maturation of the auditory pathway and the subject's auditory experiences, as previously reported.

The early stages of brain maturation affect cerebral potentials and vulnerability, and are therefore considered important for development (Toga *et al.*, 2006). In this context, it is known that the cortex and subcortical gray matter nuclei develop in utero. At birth, the brain of a newborn is about one-fourth to one-third the volume of an adult, so the infant brain must develop enormously and specialize according to genetics and the environment (Toga *et al.*, 2006).

The central auditory nervous system undergoes prolonged development, part of which is maturation of the auditory pathway. The neural origins of the FFR waves are not yet clear, but one study indicates that the responses are influenced by the cochlear nucleus, inferior colliculus, medial geniculate body, and auditory cortex (Coffey *et al.*, 2016). Another investigation which studied the myelination process of these structures has verified that this process occurs gradually, with the authors observing that the cochlear nucleus, the superior olivary complex, and the lateral lemniscus undergo an increase in myelination up to the 13th week of life, the inferior colliculus up to 39th week (Sano *et al.*, 2007), the medial geniculate body up to the 10th week, and the splenius of the corpus callosum up to the 16th postnatal week (Sano *et al.*, 2008).

The experiences in the infantile period are of great importance for the development and formation of the brain, since the human brain continues to modify and adapt during this period (Bick & Nelson, 2017). Subcortical auditory activity is moulded depending on the experiences to which the child is exposed throughout life (Skoe & Chandrasekaran, 2014). Linguistic experiences raise neural activity and increase the number of connections to developing central structures (Toga *et al.*, 2006; Long *et al.*, 2018). Thus, such experiences, among them auditory ones, combine and shape the individual's auditory pathways, directly affecting the auditory nervous system's development (Skoe & Chandrasekaran, 2014) and the myelination process.

Myelin makes an important contribution to increasing the speed of nerve conduction, and is essential for auditory function (Long *et al.*, 2018). In this way, linguistic experiences result in modifications to neural networks specialized for encoding speech (Kuhl, 2004). Thus, as age advances, there is greater exposure to sounds and higher neural activity. The observed decrease in FFR wave latency with age makes it possible to understand how the auditory

experiences received in the first few days of life have already brought about physiological modifications observable in the FFR.

The slope parameter is considered a measure of the temporal synchronicity of neural response generators, and reflects a relation between the time and magnitude of a neural response (Russo *et al.*, 2004). Because it depends on both latency and amplitude, the slope parameter also showed a reduction in its mean value over the 45 day timeframe (Figure 2). In considerably older infants, from 3 to 10 months, the slope measure has also been seen to improve with age (Anderson *et al.* 2015). These results enable us to infer that auditory experiences associated with the auditory pathway maturation result in an improvement in the synchronicity of the generator of the V–A complex.

The findings of this research, alongside the results of other authors (Sano *et al.*, 2007; Sano *et al.*, 2008; Anderson *et al.*, 2015; Skoe *et al.*, 2015) indicate that an increase in myelination associated with maturation of the auditory nervous system, together with auditory experiences, result in a reduction in neural conduction time and an improvement in the processing of acoustic information. The present study points to FFR assessment as a potential tool that may contribute in measuring the maturation processes mentioned.

Given the effect of the maturation process on the auditory pathway throughout the lifespan (Skoe *et al.*, 2015), it can be appreciated that making an assessment in a particular case requires use of good standard values for the age being considered. For FFR assessment, two pieces of research have reported reference normative data for the neonatal population (Pinto & Martinelli, 2019; Ribas-Prats *et al.*, 2019).

The values observed in this research for latency, amplitude, and slope are similar to those found in the literature when using Navigator Pro-Biologic equipment (Pinto and Martinelli, 2019). One piece of research has also used the Smart EP module from Intelligent Hearing Systems for the FFR assessment of neonates (Ribas-Prats *et al.*, 2019). However, this study is pioneering in using the Smart Ep module to give reference values for latency, amplitude, and slope parameters for infants.

If the FFR is to be used in clinical practice as a potential marker of future language impairment, it is necessary to establish reference values for each age range. This study is the first to give reference values for latency, amplitude, and slope for infants using the Smart Ep module. However, it will only be possible to identify normal and altered test results if there are standards with a strong scientific basis.

This research has confirmed that FFR responses change systematically with age, pointing to functional maturation of the central auditory system (Jeng *et al.* 2010; Anderson *et*

al. 2015; Skoe *et al.*, 2015). However, it is notable that this effect can be seen in just the first few days of an infant's life. This highlights, once again, the importance of linguistic experience, and the integrity of the peripheral and central auditory system, for precise neural development of specialized speech-encoding networks (Kuhl, 2004). Taken together, these results support the idea that assessment of this auditory evoked potential gives insight into the neurophysiological modifications arising during the early developmental process.

CONCLUSION

The data from this research show that there is an effect of auditory maturation on the encoding of speech sounds in the first 45 days of an infant's life, indicating that neurophysiological modifications at the subcortical and cortical level occur rapidly. This study also allows reference normative values for FFR assessments in infant populations to be set.

REFERENCES

- American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing, 2007. Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, 120, 898-921. doi: 10.1542/peds.2007-233317.
- Anderson, S., Parbery-Clark, A., White-Schwoch, T., Kraus N., 2015. Development of subcortical speech representation in human infants. *J Acoust Soc Am* 137, 3346-55. doi: 10.1121/1.492103.
- Bick, J., Nelson, C.A., 2017. Early experience and brain development. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 8, 1-2. doi: 10.1002/wcs.1387.
- Coffey, E.B., Herholz, S.C., Chepesiuk, A.M., Baillet, S., Zatorre, R.J., 2016. Cortical contributions to the auditory frequency-following response revealed by MEG. *Nat Commun* 7, 11070. doi: 10.1038/ncomms1107.
- Costa, T.V.S., Aurélio, F.S., Silva, V.B., Rodrigues, L.B., 2013. Standardization of the Auditory Brainstem Response in newborns. *Rev. CEFAC*, 15, 1482-91.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., Hertz-Pannier, L., 2002. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 6, 2013-5.
- Gabriel, L.B., Vernier, L.S., Ferreira, M.I.D.C., Silveira, A.L., Machado, M.S., 2018. Parameters for applying the brainstem auditory evoked potential with speech stimulus: systematic review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 22: 460–468. doi: 10.1055/s-0037-160559.
- Gil, A.C., 2002. *Como Elaborar Projetos de Pesquisa*. São Paulo: Atlas, 4th ed.
- Holt, L.L., Lotto, A.J., 2010. Speech perception as categorization. *Atten Percept Psychophys* 72, 1218–27. doi: 10.3758/APP.72.5.1218.
- Jeng, F.C., Schnabel, E.A., Dickman, B.M., Hu, J., Li, X., Lin, C.D., Chung, H.K., 2010. Early maturation of frequency-following responses to voice pitch in infants with normal hearing. *Percept Mot Skills* 111, 765-84. doi: 10.2466/10.22.24.PMS.111.6.765-784.
- Jeng, F.C, Peris K.S., Hu, J., 2013. Evaluation of an automated procedure for detecting frequency-following responses in American and Chinese neonates. *Percept Mot Skills* 116, 456-465. doi: 10.2466/24.10.PMS.116.2.456-465.
- Jeng, F.C., 2017. Infant and childhood development: intersections between development and language experience. In: Kraus, N., Samira, A., White-Schwoch, T., Fay, R.R., Popper, A.R. *The Frequency-following Response: A window into human communication*. Springer International Publishing. p.17-43.
- Jeng, F.C., Hu, J., Dickman, B., Montgomery-Reagan, K., Tong, M., Wu, G., Lin, C.D., 2011. Cross-linguistic comparison of frequency-following responses to voice pitch in American and Chinese neonates and adults. *Ear Hear* 32, 699-707. doi: 10.1097/AUD.0b013e31821cc0df.
- Kraus, N., Samira, A., White-Schwoch, T., 2017. The frequency-following response: a window into human communication. In: Kraus N., Samira A., White-Schwoch, T., Fay, R.R., Popper,

A.R. *The Frequency-following Response: A window into human communication*. Springer International Publishing, p. 1-15.

Kuhl P.K., 2004. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci* 5, 831–43.

Leite, R.A., Magliaro, F.C.L., Raimundo, J.C., Gândara, M., Garbi, S., Bento, R.F., Matas, C.G., 2018. Effect of hearing aids use on speech stimulus decoding through speech-evoked ABR. *Braz J Otorhinolaryngol.* 84, 66-73. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.11.002.

Lewis, D.R., Marone, S.A.M., Mendes, B.C.A, Cruz, O.L.M., Nóbrega, M., 2010. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol* 76, 121-8.

Long, P., Wan, G., Roberts, M.T., Corfas G., 2018. Myelin development, plasticity, and pathology in the auditory system. *Dev Neurobiol* 78, 80-92. doi: 10.1002/dneu.22538.

May, L., Byers-Heinlein, K., Gervain, J., Werker, J.F., 2011. Language and the newborn brain: does prenatal language experience shape the neonate neural response to speech? *Front Psychol* 21, 222. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00222.

Moon, C. Lagercrantz, H., Kuhl, P.K., 2013. Language experienced in utero affects vowel perception after birth: a two-country study. *Acta Paediatr* 102, 156-160. doi: 10.1111/apa.12098.

Perszyk, D.R., Waxman, S.R., 2019. Infants' advances in speech perception shape their earliest links between language and cognition. *Scientific Reports* 9, 3293. doi: 10.1038/s41598-019-39511-9.

Pinto, E.S.M., Martinelli, M.C., 2018. Brainstem auditory evoked potentials with speech stimulus in neonates. *Braz J Otorhinolaryngol* pii: S1808-8694(18)30206-4. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.11.006.

Redondo, M.D.C, Brunner, A.P., 2015. Avaliação clínica da audição da criança: procedimentos e interpretação de resultados. In: Levy CCAL. *Manual de Audiologia Pediátrica*. 1ª ed. Editora Monole Ltda. p. 57-82.

Ribas-Prats, T., Almeida, L., Costa-Faidella, J., Plana, M., Corral, M.J., Gómez-Roig, M.D., Escera, C., 2019. The frequency-following response (FFR) to speech stimuli: a normative dataset in healthy newborns. *Hear Res* 371, 28-39. doi: 10.1016/j.heares.2018.11.001.

Russo, N., Nicol, T., Musacchia, G., Kraus, N., 2004. Brainstem responses to speech syllables. *Clin Neurophysiol* 115, 2021-30.

Sanfins, M., Colella-Santos, M., 2016. A review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. *J Hear Sci* 6, 9-16. doi: 10.17430/89781121.

Sanfins, M.D., Borges, L.R., Ubiali, T., Colella-Santos, M.F., 2017. Speech auditory brainstem response (speech ABR) in the differential diagnosis of scholastic difficulties. *Braz J Otorhinolaryngol* 83, 112-116. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.05.014.

- Sanfins, M.D., Garcia, M.V., Biaggio, E.P.V., Skarzynski, P.H., 2019. The frequency following response: evaluations in different age groups [Online First], IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.85076.
- Sano, M., Kuan, C.C., Kaga, K., Itoh, K., Ino, K., Mima, K., 2008. Early myelination patterns in the central auditory pathway of the higher brain: MRI evaluation study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72, 1479-86. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.06.011.
- Sano, M., Kaga, K., Kuan, C.C., Ino, K., Mima, K., 2007. Early myelination patterns in the brainstem auditory nuclei and pathway: MRI evaluation study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71, 1105-15. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.04.002.
- Skoe, E., Krizman, J., Anderson, S., Kraus, N., 2015. Stability and plasticity of auditory brainstem function across the lifespan. *Cereb Cortex* 25, 1415-26. doi:10.1093/cercor/bht311.
- Skoe, E., Kraus, N., 2010. Auditory brainstem response to complex sounds: a tutorial. *Ear Hear* 31, 302. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181cdb27.
- Toga, A.W., Thompson, P.M., Sowell, E.R., 2006. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci* 29, 148-59.
- Van Dyke, K.B., Lieberman, R., Presacco, A., Anderson, S., 2017. Development of phase locking and frequency representation in the infant frequency-following response. *J Speech Lang Hear Res* 60, 2740-51. doi: 10.1044/2017_JSLHR-H-16-0263.
- Zhao, T.C., Kuhl, P.K., 2018. Linguistic effect on speech perception observed at the brainstem. *PNAS* 115, 8716-21. doi: 10.1073/pnas.1800186115.

5. ARTIGO DE PESQUISA 2 – EFFECT OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS ON THE ENCODING OF SPEECH IN INFANTS

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of congenital toxoplasmosis (CTP) on the Frequency-Following Response (FFR) in infants. *Study Design:* Eight infants diagnosed with CTP and 12 healthy infants with no risk indicators for hearing impairment. All infants underwent an FFR neurophysiological assessment. The test stimulus was the syllable [da], 40 ms in duration, which was monaurally presented to the right ear at an intensity of 80 dBnHL. Absolute latencies and amplitudes of the V, A, C, D, E, F, and O waves, the slope ($\mu\text{V}/\text{ms}$) and measure between onset (A) and offset (O), were compared between the two groups. *Results:* Infants with CTP had increased latency of FFR waves V, A, E, F, and O, and decreased amplitude for waves A and F. They also showed a reduction in A–O slope and a higher latency difference between onset (A) and offset (O). *Conclusion:* The neurophysiological responses of Frequency-Following Response are influenced by congenital toxoplasmosis. Since, the CTP showed prolongation of the V, A, E, F and O waves and decrease of the amplitude for waves A and F.

Keywords: Hearing. Evoked Potentials, Auditory. Child Development. Infant. Toxoplasmosis, Congenital.

Introduction

Untoward pre-, peri, and postnatal events may cause damage to infants. When damage involves the auditory pathway, they become characterized as risk indicators for hearing loss. According to the international and national literature,^{1,2} infants who present these indicators need to have their development monitored because they are at high risk for hearing and language disorders. The infants may present peripheral hearing loss, retrocochlear alterations, or changes in central auditory processing.^{1,2}

Besides being considered a risk indicator for hearing loss by Newborn Hearing Screening programs (NHS), congenital toxoplasmosis (CTP) is an infection that deserves public health attention^{1,2}. The pathology is a result of the transplacental transmission of the parasite *Toxoplasma gondii* to the fetus during gestation.^{3,4} In cases of infected pregnant women, the estimated rate of prevalence of vertical transmission to the fetus is 20%.⁵ The diagnosis of CTP is done by serological tests, although testing is a challenge since the vast majority of cases are asymptomatic.^{6,3,4} Research suggests diagnostic measures for infants from 30 to 45 days, making possible an early serological diagnosis of CTP.⁷

Changes resulting from CTP vary among neurological manifestations, such as intracranial calcifications and hydrocephalus, or ocular, such as retinocoroiditis.⁸ In addition to auditory changes, there may be sensorineural hearing loss or conductive hearing loss.⁴ In children, prevalence of hearing loss associated with toxoplasmosis is up to 26%.⁹

Most research has investigated the consequences of CTP on peripheral hearing^{10,11,4}. However, due to the severe neurological manifestations and the high prevalence of auditory alterations and language delays,¹² it is important to test the auditory nervous system of this population. Research has noted that infants who contract toxoplasmosis during pregnancy present the same prevalence of cochlear and conductive hearing losses as do children with low

birth weight. At the same time, they have a higher incidence of retrocochlear alterations.¹³ Changes in the Auditory Brainstem Response (ABR) may be five times higher in children with CTP compared to children of the same age group without this pathology.¹⁴

Auditory evoked potentials have the role of assessing the functionality of the central auditory pathway. The Frequency-Following Response (FFR) is an electrophysiological test that can assess the integrity with which verbal sounds are processed in subcortical and cortical regions. The FFR provides information about the temporal and spectral encoding of sounds in the auditory system.^{15,16} Because it is an objective, non-invasive examination that does not rely on a conscious response of the subject, the FFR is considered a good predictor of how well the communication functions in infants will develop.^{16,17}

In addition to improving our understanding of the risks to the central nervous system, the motivation for this research came from a recent outbreak of toxoplasmosis in the city of Santa Maria in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. In an "Outbreak Investigation Update Report" of 19 October 2018, some 2010 cases were reported, of which 809 were confirmed, making it the largest worldwide outbreak of toxoplasmosis.¹⁸ In the group of confirmed cases, 114 were pregnant women which resulted in 3 fetal deaths, 10 abortions, and 22 cases of CTP.

This research aims to investigate the effect of CTP on the Frequency-Following Responses of infants.

Method

Ethics

The study was approved by the Research Ethics Committee of the institution of origin (under number 81117517.0.0000.5346 and opinion 2,538,043). The research complied with all norms and guidelines for research with human beings in Resolution 466/12 of the National

Health Council. All those responsible for the infants were informed about the research and those who accepted participation signed a Term of Consent.

Participants

The sample was composed of 23 infants, of both sexes, aged from 29 to 90 days. The infants were divided into two groups according to the inclusion criteria described below. The CTP group (CTPG) comprised 11 infants (5 males and 6 females) diagnosed with CTP by a multidisciplinary team coordinated by a pediatric infectious disease specialist. The diagnosis of CTP was based on laboratory tests, with the presence of an IgM antibody specific for toxoplasmosis and on imaging studies associated with the clinical picture of CTP (with or without manifestations such as chorioretinitis, cerebral calcifications, hydrocephalus, or microcephaly).¹⁹ The control group (CG) comprised 12 healthy infants (4 males and 8 females) without risk indicators for hearing impairment (JCIH, 2017, Lewis et al. 2010). Apgar score in the 1 and 5 minutes of life, absence of alterations of the middle ear, or neurological deficiencies. The groups were matched for age.

To be included, all infants needed to have a normal NHS score. The NHS followed the recommendations in the literature, and so the CTP group underwent screening using automated auditory brainstem response (AABR) and infants in the control group were tested with transitory evoked otoacoustic emission (TEOAE).^{1,2} Infants from both groups came from the NHS program of the university hospital. OAEs were confirmed in order to guarantee the integrity of the outer hair cells. Absolute and interpeak values of the Auditory Brainstem Response (ABR), obtained with a click stimulus at 80 dBnHL, were within the norms for age 20, suggesting integrity of the auditory pathway at the brainstem level.

Procedure and measures

The FFR potential was recorded using the SmartEp module from Intelligent Hearing Systems (Miami, FL). The evaluation protocol followed established criteria.^{21,22} Disposable surface electrodes were positioned at Fz, Fpz, M1, and M2, with the impedance maintained at 1–3k ohms.

This study chose to use the syllable [da], 40 ms in duration, presented monaurally to the right ear at an intensity of 80 dBnHL. It is considered a universal syllable and is used in most studies.^{21,22} The presentation rate was 10.9/s using alternating polarity; the analysis window was 80–100 ms with a high-pass filter of 100 Hz and low-pass of 2000 Hz.

The infants were submitted to two scans of 3000 stimuli and the waves were summed to generate a resultant trace. The V, A, C, D, E, F, and O waves were marked on the resulting plot.

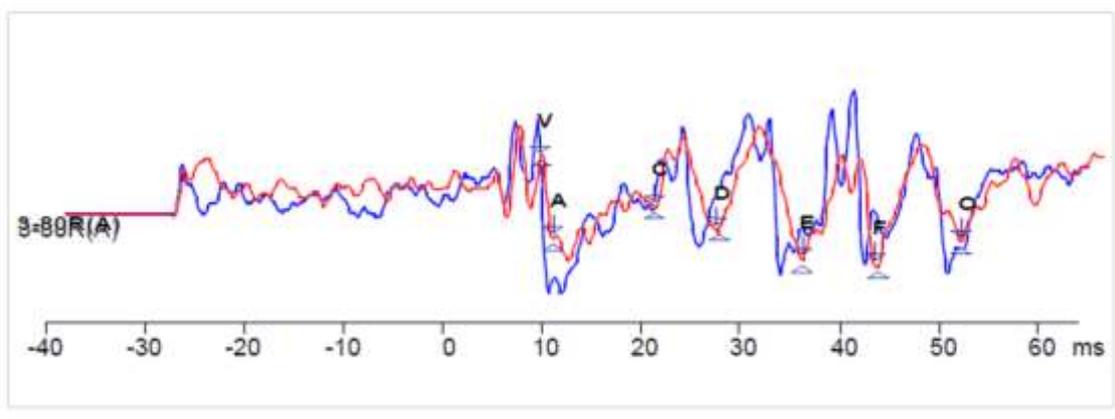
The exams were conducted in a quiet room and the infants remained asleep on the lap of their caretakers who were sitting in a reclining chair. If the infant started to become agitated, the examination was stopped and the registration continued only after the infant calmed down. The full assessment took an average of 35 minutes.

Statistical analysis

The data extracted from the Frequency-Following Response test were gathered in a spreadsheet. The first statistical analysis was to determine the distribution (normal or non-normal) of the data of each group, using the Shapiro–Wilk test. After checking that the sample had a normal distribution, the CTPG and the CG were compared in terms of the latencies and amplitudes of the V, A, C, D, E, F, and O waves, and the slope between the onset (A) and offset (O). To compare differences between the groups, a Student's *t*-parametric test was used. The significance level was set at 5

Results

All the infants from both groups presented all the FFR waves. Thus, it was possible to identify the latency and amplitude of V, A, C, D, E, F, and O waves (in ms and μV), as well as the slope (in $\mu\text{V}/\text{ms}$) between onset (A) and offset (O) and the latency difference (ms) between A and O. The morphology and example of a test result are illustrated in Figure 1. The tests were conducted randomly.



Legend: ms = milissegundos; 80 = intensidade (dBnHL); R = right; A= Canal A

Source: FERREIRA, 2019

Figure 1 - Example of a Frequency-Following Response record from an infant with CTP (record red), and a healthy infant with no risk indicators for hearing loss (from the control group), record blue. Both were obtained using the SmartEp from Intelligent Hearing Systems.

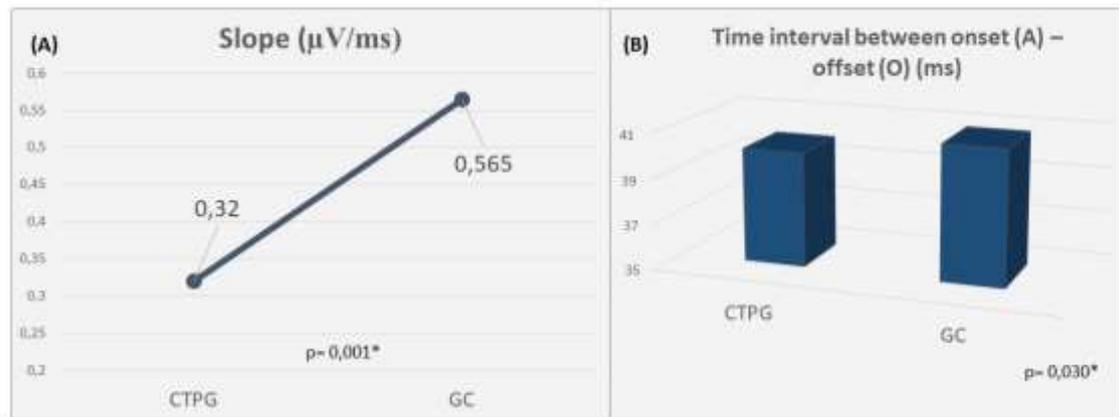
After comparing the mean latencies of infants with CTP and those of healthy infants, it was found that the CTP group had increased latency of all FFR waves, with a statistically significant difference in waves V, A, E, F, and O, as shown in Table 1. For the amplitudes, they steadily decreased in size from wave V to O, but a statistically significant difference was observed only for wave A.

Table 1 - Comparison of the latency (milliseconds) and amplitude (microvolts) of the Frequency-Following Responses in infants with congenital toxoplasmosis ($n = 11$) and a control group ($n = 12$).

		V		A		C		D		E		F		O	
		Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp
		(ms)	(μ V)	(ms)	(μ V)	(ms)	(μ V)	(ms)	(μ V)	(ms)	(μ V)	(ms)	(μ V)	(ms)	(μ V)
CTPG	Average	7,66	0,21	8,82	-0,16	17,97	-0,07	24,12	-0,11	32,51	-0,21	40,89	-0,14	49,55	-0,19
	$n = 8$ Minimum	7,25	0,13	8,38	-0,10	15,63	-0,04	23,25	-0,05	31,63	-0,06	40,10	-0,05	48,88	-0,06
	Maximum	8,00	0,28	9,25	-0,27	19,00	-0,29	25,13	-0,27	33,25	-0,42	42,87	-0,30	52,38	-0,46
	SD	0,26	0,06	0,35	0,07	0,97	0,10	0,68	0,09	0,71	0,06	0,89	0,08	0,89	0,17
CG	Average	7,35	0,25	8,34	-0,26	17,36	-0,09	23,93	-0,16	31,70	-0,22	40,11	-0,22	48,40	-0,21
	$n = 12$ Minimum	6,88	0,14	7,75	-0,18	15,00	-0,04	23,93	-0,04	31,00	-0,08	39,75	-0,09	48,40	-0,13
	Maximum	7,55	0,42	8,88	-0,40	18,63	-0,20	24,80	-0,32	32,25	-0,34	40,50	-0,46	48,88	-0,36
	SD	0,19	0,07	0,32	0,07	0,80	0,06	0,56	0,07	0,39	0,08	0,25	0,09	0,39	0,07
p-value	0,004*	0,176	0,003*	0,005*	0,200	0,612	0,468	0,199	0,003*	0,770	0,008*	0,032	0,002*	0,715	

Legend: Lat = latency; Amp = amplitude; ms = milliseconds; μ V = microvolts; SD = standard deviation; CTPG = congenital toxoplasmosis group; CG = control group; * indicates a statistically significant difference. Statistical test: *Student's t-test*

Reinforcing the results shown in Table 1, the slope measure analysis, described in the literature as the relationship between time and magnitude of responses, also indicated a difference between the two groups. Infants with CTP showed a reduction in slope between onset and offset, and a longer time interval between them (Figure 2).



Legend: ms = milliseconds; μV = microvolts; CTPG = congenital toxoplasmosis group; GC = control group; * = indicates a statistically significant difference

Statistical test: *Student's t-test*.

Figure 2 - (A) Comparison of slopes between onset (A) and offset (O) of the Frequency-Following Response between the CTPG and CG ($n = 23$). (B) Comparison of the time interval between onset (A) and offset (O) of the Frequency-Following Response in the two groups.

Discussion

The findings of this research provide a useful indication of how FFR can be used as a biomarker for the speech coding ability of infants with CTP. The neural conduction time and the temporal synchronisation of neural generators appear to be affected by this pathology. The results strengthen the idea that FFR can be used in clinical practice as an early predictor of potential language development problems and, consequently, aptitude for learning.

Among the changes resulting from CTP, brain lesions are a growing concern.^{19,8} These lesions may affect the development and maturation of the auditory nervous system, resulting in central auditory dysfunctions or delays in language development.¹² Studies have already identified changes in ABR in children with CTP.¹⁴

This research has shown differences in the auditory nervous system of infants with CTP, especially in the subcortex and other cortical structures. There was an increase in FFR wave latencies in the CTP group and a reduction in the mean amplitudes of infants with CTP compared to the healthy infants (Table 1). The results show that infants with CTP have statistically significant differences in neural conduction time compared to healthy infants of the same age (Table 1). However, a statistically significant difference in the magnitude of neural response between the groups was only verified for waves A and F.

These results bring important contributions to the understanding of how complex sounds are coded in infants with CTP. A complete, well-functioning auditory pathway has a large number of neurons activated by an acoustic stimulus²³ and any change and delay in coding and perception can lead to consequences for communication ability. For proper language development, a child needs to accurately process speech, perceiving the temporal and spectral changes of complex stimuli. To ensure integrity of the process, the neural conduction time along the central auditory structures must be maintained. A change in neural conduction time can result in a distorted auditory perception,²⁵ perhaps leading to loss of important speech information.

Waves V and A correspond to the transient portion of the FFR and reflect the way the auditory pathway responds when it receives a brief stimulus with fast temporal changes – characteristic of consonants.²⁶ The increase in V and A latencies implies that children with CTP may have delays in coding for the onset of acoustic stimuli. The sustained elements (D, E, and F) reflect the process of coding the periodic and harmonic sound structure of vowels which require longer processing times. Wave O is the offset portion, and reflects processing of the end of an acoustic stimulus. Thus, the delay in V, A, E, F, and O, as observed in the CTPG latencies, indicates that this group has a loss at the beginning of the coding of complex sounds and a poorer spectral representation of harmonic aspects of the speech signal. This impairment may

be due to maturation of the late auditory pathway when compared to healthy children and without risk indicators for hearing impairment of the same age group.

Although this research has observed a delay in the neural coding of complex sounds, it is not possible to infer that these results reflect on the acquisition of spoken language. Because we have studied infants only 29 to 90 days old, we do not yet have data regarding the language performance of this population. However, it is known that the successful coding of both consonants and vowels make speech intelligibility possible and relate to temporal resolution abilities. Changes in the neural conduction time of the encoding of short and long duration stimuli will directly affect a subject's ability to perceive the linguistic structure of a complex signal, since we know that the perception of speech is related to temporal resolution ability.²⁹ Thus, monitoring the hearing and language performance of infants with CTP is extremely important. It can give guidance to those responsible for a child's development.

The slope value is a measure of the temporal synchrony of the neural response generators. The slope reflects the relationship between the latency and amplitude values of the V and A waves²⁶. For the CTP group, the reduced slope values indicate that this pathology may give rise to a delay in the functioning of the neural structures responsible for the generating these waves. This result points to possible negative consequences in the processing of short acoustic signals. The data for 11 infants with CTP show that they do not respond in a synchronized and organized way to complex stimuli. This disorganization in the synchronization of the response generators might result in an impairment in the processing of linguistic and paralinguistic information¹⁷.

The slope of FFR responses between onset (A) and offset (O) indicates the speed of temporal processing. This measure can be used to identify possible physiological modifications of the auditory pathway in terms of the conduction velocity of the neural responses.²⁹ In this study, conduction velocity was seen in measures of FFR wave latency. In addition to absolute

delayed FFR wave latencies, infants with CTP also presented a delay in the time between A and O. The high values of this measure also demonstrate that the conduction velocity of neural responses is prolonged in infants with CTP.

CTP deserves the attention of public health programs. This study confirms that not only is the peripheral portion of hearing affected but that it is also important to assess the processing and functionality of the central auditory system. For this reason, it is important that NHS programs include procedures that can monitor the child's auditory and language skills. In this way, the global development of children with CTP can be monitored. Depending on the peculiarities of each case, complementary assessments and referrals to specialists should also be considered, the aim being to minimise and/or prevent future changes.

Conclusion

The results of this research demonstrate that the neurophysiological responses of Frequency-Following Response are influenced by congenital toxoplasmosis. Since the group of infants with toxoplasmosis presented prolongation of V, A, E, F and O waves and decreased amplitude for waves A and F. This research provides support for the differential diagnosis and for the therapeutic intervention of infants with toxoplasmosis congenital.

References

1. Joint Committee on Infant Hearing. Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007; 120: 898-921. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2333>
2. Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76:121-8.
3. Boudaouara Y, Aoun K, Maatoug R, Souissi O, Bouratbine A, Abdallah RB. Congenital toxoplasmosis in Tunisia: prenatal and neonatal diagnosis and postnatal follow-up of 35 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 98: 1722-26. doi: 10.4269/ajtmh.17-0580.
4. Corrêa CC, Maximino LP, Weber SAT. Hearing disorders in congenital toxoplasmosis: a literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018; 22:330-33. doi: 10.1055/s-0037-1605377.
5. Li X, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS One* 2014; 15:e97775. doi: 10.1371/journal.pone.0097775.
6. Soares JAS, Caldeira AP. Congenital toxoplasmosis: the challenge of early diagnosis of a complex and neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; 11: e20180228. doi: 10.1590/0037-8682-0228-2018.
7. Castro Zacche-Tonini A, Fonseca GSF, de Jesus LNNP, Barros GB, Coelho-Dos-Reis JGA, Béla SR *et al.* Establishing tools for early diagnosis of congenital toxoplasmosis: flow cytometric IgG avidity assay as a confirmatory test for neonatal screening. *J Immunol Methods* 2017; 451:37-47. doi: 10.1016/j.jim.2017.08.005.
8. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: an overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int* 2018; 67:715-21. doi: 10.1016/j.parint.2018.07.004.

9. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 707-11. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.01.012.
10. Andrade GMQ, Resende LM, Goulart EMA, Siqueira AL, Almeida Vitor RW, Januario JN. Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74: 21-8.
11. Noorbakhsh S, Memari F, Farhadi M, Tabatabaei A. Sensorineural hearing loss due to *Toxoplasma gondii* in children: a case-control study. *Clin Otolaryngol* 2008; 33: 269-73. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01687.x.
12. Resende LM, Andrade GMQ, Azevedo MF, Perissinoto JP, Vieira ABC. Congenital toxoplasmosis: auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2010; 20: 13-19.
13. Leite Filho CA, Lagreca LCC, Jesus NO, Corvaro CP, Ferrarini MAG, Monteiro AIMP *et al.* Hearing loss in children exposed to toxoplasmosis during their gestation. *Rev CEFAC* 2017; 19: 330-39.
14. Fontes AA, Carvalho SADS, Andrade GMQ, Carellos EV, Romanelli RC, Resende LM. Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 22: S1808-8694(18)30126-5. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.03.012.
15. Skoe E, Kraus N. Auditory brainstem response to complex sounds: a tutorial. *Ear Hear.* 2010; 31: 302. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181cdb27
16. Kraus N, Samira A, White-Schwoch T. The frequency-following response: window into human communication. In: Kraus N, Samira A, White-Schwoch T, Fay RR, Popper AR. Springer International Publishing; 2017. p. 1-15.

17. Sanfins MD, Borges LR, Ubiali T, Colella-Santos MF. Speech auditory brainstem response (speech ABR) in the differential diagnosis of scholastic difficulties. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017; 83:112-6. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.05.014
18. Governo do estado do Rio Grande do Sul – Secretária de Saúde [homepage on Internet]. Relatório de atualização de investigação de surto. Disponível em: <http://www.santamaria.rs.gov.br/docs/noticia/2018/10/D19-1566.pdf>.
19. Mitsuka-Breganó R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: Eduel; 2009.
20. Costa TVS, Aurélio FS, Silva VB, Rodrigues LB. Standardization of the auditory brainstem response in newborns. *Rev CEFAC* 2013; 15:1482-91.
21. Gabriel LB, Vernier LS, Ferreira MIDC, Silveira AL, Machado MS. Parameters for applying the brainstem auditory evoked potential with speech stimulus: systematic review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018; 22: 460–8 doi:10.1055/s-0037-160559
22. Sanfins M, Colella-Santos M. A review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. *J Hear Sci* 2016; 6: 9-16. doi: 10.17430/897811
23. Leite RA, Magliaro FCL, Raimundo JC, Gândara M, Garbi S, Bento RF *et al*. Effect of hearing aids use on speech stimulus decoding through speech-evoked ABR. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 66-73. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.11.002
24. Holt LL, Lotto AJ. Speech perception as categorization. *Atten Percept Psychophys* 2010; 72:1218-27. doi: 10.3758/APP.72.5.1218.
25. Long P, Wan G, Roberts MT, Corfas G. Myelin development, plasticity, and pathology in the auditory system. *Dev Neurobiol* 2018; 78:80-92. doi: 10.1002/dneu.22538.
26. Russo N, Nicol T, Musacchia G, Kraus N. Brainstem responses to speech syllables. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2021-30.

27. Skoe E, Krizman J, Anderson S, Kraus N. Stability and plasticity of auditory brainstem function across the lifespan. *Cereb Cortex* 2013; 25:1415-26. doi:10.1093/cercor/bht311
28. Sanfins MD, Colella-Santos MF. Frequency-following response. In: Menezes PL; Andrade KCL; Frizzo ACF; Carnáuba ATL; Lins OG. *Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia*. Book Toy. 2018. p. 97-116.
29. Anderson S, Parbery-Clark A, White-Schwoch T, Kraus N. Development of subcortical speech representation in human infants. *J Acoust Soc Am* 2015; 137: 3346-55. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1121/1.492103>

6. DISCUSSÃO

De modo geral, as descobertas deste estudo esclarecem sobre a avaliação do FFR em lactentes e apoiam o avanço de pesquisas para a utilização desse Potencial Evocado Auditivo na prática clínica. Respostas neurofisiológicas evocadas pela avaliação do FFR foram verificadas nos primeiros 45 dias de vida do lactente. A pesquisa permitiu observar modificações fisiológicas no tempo de condução da resposta neural, na magnitude da resposta e no sincronismo neural dos geradores temporais com o avanço dos dias iniciais de vida. Além disso, este estudo acrescenta evidências neuroeletrofisiológicas sobre como a toxoplasmose congênita afeta o sistema auditivo central, uma vez que houve modificações nos valores de latência e *slope* de lactentes com toxoplasmose congênita quando comparados a lactentes saudáveis da mesma faixa etária. Esses achados contribuem para os crescentes indicativos de que o FFR pode ser utilizado na prática clínica como um preditor para futuras alterações de linguagem.

Assim, os resultados confirmam a hipótese de que modificações fisiológicas resultantes do processo maturacional são refletidas nas respostas da avaliação do FFR. Eles também confirmam a hipótese de que lactentes com toxoplasmose congênita podem apresentar alterações quanto às respostas obtidas na avaliação do FFR.

Esta pesquisa reforça a evidência de que há presença das ondas do FFR desde os primeiros dias de vida (JENG *et al.* 2011; JENG, PERIS; HU, 2013; PINTO; MARTINELLI, 2018; RIBAS-PRATS *et al.*, 2019) e que essa avaliação pode ser utilizada no período neonatal quando necessário. A ilustração com o registro da onda do FFR nos primeiros dias de vida é apresentada no artigo 1.

A maturação do sistema auditivo central apresenta desenvolvimento prolongado e é condição necessária para um adequado desempenho do processamento dos sons que envolvem o desenvolvimento da linguagem. O processo de maturação do sistema nervoso auditivo pode ser verificado nas respostas da avaliação do FFR (JENG *et al.*, 2010; ANDERSON *et al.*, 2015; SKOE *et al.*, 2015; JENG *et al.*, 2018).

As pesquisas que envolvem o estudo do processo de maturação relatam que o mesmo pode ser observado por meio da avaliação do FFR em neonatos (JENG *et al.*, 2010; ANDERSON *et al.* 2015; SKOE *et al.*, 2015) e em crianças (SKOE *et al.*, 2015). Elas ainda trazem informações de que se observa uma diminuição do tempo de condução neural quando comparados aos registros de lactentes de um a três meses (JENG *et al.* 2010), de três a 10 meses de idade (ANDERSON *et al.* 2015) e de um a 11 anos (SKOE *et al.*, 2015). O artigo de pesquisa

1 também observa diminuição da latência e aumento da amplitude com o avanço da idade entre lactentes de zero a 45 dias.

Em conjunto, esses estudos, juntamente com a presente pesquisa, fornecem suporte para a ideia de que as modificações neurofisiológicas decorrentes do processo de maturação auditiva podem ser mensuradas por meio da avaliação do FFR.

Desde o período gestacional, a experiência auditiva já traz contribuições para o desenvolvimento infantil, em virtude de que a estimulação auditiva no período pré-natal influencia o desenvolvimento do sistema auditivo central (ANDERSON *et al.*, 2015; JENG *et al.*, 2017) e a percepção auditiva (MOON, LAGERCRANTZ; KUHL, 2013). Para confirmar tal hipótese, uma pesquisa observou que o cérebro do neonato com zero a três dias de vida apresenta ativações cerebrais diferentes quando estimulado com um sinal de fala familiar e um sinal de fala desconhecido, confirmando a hipótese de que durante a gestação o cérebro humano já recebe estimulações (MAIO *et al.*, 2011). Diante dessas informações, observa-se que as estimulações auditivas no período pré-natal impactam no processamento da fala do neonato.

A evidência exposta no artigo de pesquisa 1 de que a experiência auditiva tem efeito nas respostas neuroeletrofisiológicas do FFR se justifica pelo fato de que a velocidade da condução neural recebe contribuições da mielina e as experiências auditivas ao longo da vida aumentam a atividade neural das estruturas centrais, influenciando no processo de mielinização (LONG *et al.*, 2018). Assim, a exposição aos sons, garantida pela integridade do sistema auditivo periférico e central, possibilita mudanças neurais nas redes especializadas em codificar a fala (KUHL, 2004).

O artigo de pesquisa 1 apresenta a descoberta de que a influência da maturação e da experiência auditiva são verificadas já nos primeiros dias de vida do lactente, demonstrando que a plasticidade neural ocorre de forma extremamente rápida nesse período.

A existência de padrões de referência e de normalidade definidos para os valores de domínio do tempo e domínio da frequência, compatíveis com cada faixa etária, é de extrema importância para a aplicabilidade clínica do FFR. Apenas com padrões fortemente estabelecidos pela comunidade científica será possível a identificação de exames normais e alterados.

O artigo de pesquisa 1 apresentado nesta dissertação estabeleceu valores de referência para a análise da latência e amplitude da avaliação do FFR em lactentes de zero a 45 dias no módulo *Smart Ep* da *Intelligent Hearing Systems*® (IHS). Além disso, no artigo de pesquisa 2, os valores encontrados para o grupo controle também podem ser utilizados para nortear a normalização da avaliação do FFR. A comunidade científica apresenta valores semelhantes aos

valores encontrados nesta pesquisa para lactentes com diferentes idades no equipamento Navigator Pro AEP (ANDERSON *et al.*, 2015; SKOE *et al.*, 2015; PINTO *et al.*, 2019). Para compreensão e conhecimento desses valores, foi elaborado um quadro de comparação entre os valores observados na literatura consultada e na presente pesquisa.

Quadro 4: Comparação entre os valores de latências amplitude encontrados na avaliação do *Frequency-Following Response* em estudos internacionais e nacionais com neonatos e lactentes saudáveis.

Estudo	População	<i>Frequency-Following Response</i>													
		V		A		C		D		E		F		O	
		Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp
Anderson <i>et al.</i> 2015	3 a 5 meses	7,40	0,05	8,39	-0,20	-	-	23,20	-0,18	31,74	-0,11	40,07	-0,16	49,55	-0,12
Skoe <i>et al.</i> 2015	0 a 12 meses	7,22	-	8,22	-	-	-	23,14	-	31,51	-	39,91	-	49,64	-
Pinto <i>et al.</i> 2019	2 a 38 dias	7,67	0,04	8,73	-0,22	17,69	-0,12	22,92	-0,31	32,22	-0,18	40,62	-0,31	48,26	-0,38
Artigo 1	0 a 15 dias	8,20	0,14	9,58	-0,13	18,99	-0,04	24,85	-0,12	33,82	-0,17	41,76	-0,13	49,84	-0,12
Artigo 1	16 a 30 dias	7,78	0,16	9,16	-0,13	18,39	-0,08	24,16	-0,10	32,91	-0,16	40,75	-0,13	49,38	-0,15
Artigo 1	31 a 45 dias	7,57	0,22	8,66	-0,23	18,12	-0,09	23,86	-0,13	32,31	-0,19	40,52	-0,19	48,98	-0,20
Artigo 2	29 a 90 dias	7,34	0,25	8,34	-0,26	17,36	-0,12	23,93	-0,16	31,70	-0,22	40,11	-0,22	48,40	-0,21

Quadro 5: Comparação entre os valores da medida do *Slope* encontrados na avaliação do *Frequency-Following Response* em um estudo internacional com neonatos e lactentes saudáveis.

Estudo	População	<i>Slope</i>
Anderson <i>et al.</i> 2015	3 a 5 meses	0,260
Artigo 1	0 a 15 dias	0,214
Artigo 1	16 a 30 dias	0,240
Artigo 1	31 a 45 dias	0,429
Artigo 2	29 a 90 dias	0,565

Dada a importância da percepção da fala para o desenvolvimento de linguagem da população infantil (HOLT e LOTTO, 2010), identificação de crianças com alterações no processo de codificação dos sons da fala possibilita uma intervenção terapêutica apropriada, além de intervir nos impactos que essa alteração pode causar nas habilidades comunicativas (JENG *et al.*, 2011; KRAUS, ANDERSON e WHITE-SCHWOCH, 2017).

Nesse contexto, observa-se que a comunidade científica identificou a aplicabilidade clínica do FFR e relata que ele pode auxiliar no diagnóstico de processamento anormal do som

de crianças com diferentes patologias (ROCHA-MUNIZ, BEFI-LOPES e SCHOCHAT, 2014; KORAVAND *et al.*, 2017; OTTO-MEYER1 *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2018), com dificuldades no desenvolvimento (SANFINS *et al.*, 2017; SCHOCHAT, ROCHA-MUNIZ; FILIPPINI, 2017; SANFINS; COLELLA-SANTOS, 2018;) e em crianças com respostas comportamentais não confiáveis (JENG *et al.*, 2010). Dessa maneira, por fornecer um ponto de partida no diagnóstico dos distúrbios da comunicação (JENG *et al.*, 2010), o FFR é caracterizado como um biomarcador dos riscos de transtornos e alterações na comunicação (SKOE e KRAUS, 2010; JENG *et al.*, 2011; HORNICKEL, LIN e KRAUS, 2013; ROCHA-MUNIZ; BEFI-LOPES; SCHOCHAT, 2014; KRAUS, ANDERSON; WHITE-SCHWOCH, 2017).

Os dados observados na avaliação dos lactentes com toxoplasmose congênita concordam com a aplicabilidade clínica do FFR. Como já relatado anteriormente, esse potencial é descrito na literatura como um preditor precoce para problemas no desenvolvimento da linguagem e, conseqüentemente, na aptidão para o aprendizado. Assim, os resultados desta pesquisa fortalecem a ideia de que essa avaliação tem utilidade no diagnóstico diferencial de lactentes com riscos para alterações de linguagem.

Os resultados expostos no artigo 2 revelaram as conseqüências funcionais da toxoplasmose congênita para a percepção da fala. Os dados sugerem que tal infecção afeta negativamente o processo de codificação da fala, influenciando uma desorganização neural, pois se observou aumento das ondas V, A, E, F, O e diminuição da amplitude da onda A no GTC. Desse modo, a partir das diferenças eletrofisiológicas encontradas entre lactentes com toxoplasmose congênita e lactentes saudáveis, o artigo de pesquisa 2 contribui com o entendimento de que o FFR tem utilidade como biomarcador de alterações de aspectos que envolvem o contexto linguístico.

Valores médios de latência aumentados são verificados na avaliação do FFR em crianças com diferentes patologias (ROCHA-MUNIZ; BEFI-LOPES; SCHOCHAT, 2014; KORAVAND *et al.*, 2017; OTTO-MEYER1 *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2018) quando comparados aos registros de crianças com desenvolvimento típico da mesma faixa etária. Isso pode ser justificado porque a funcionalidade íntegra e adequada do processamento dos sons complexos ativa uma quantidade maior de neurônios (LEITE *et al.*, 2018). Essa diferença na ativação neural resulta em uma condução mais rápida da resposta eletrofisiológica.

As diferenças observadas nas respostas neuroeletrofisiológicas do FFR de crianças com diferentes patologias e crianças com desenvolvimento típico merecem atenção, pois qualquer alteração no processamento e na percepção do sinal acústico pode trazer conseqüências para a comunicação, uma vez que o desenvolvimento da linguagem depende da integridade das

funções auditivas. Para um desenvolvimento de linguagem adequado, a criança necessita de precisão no processamento das mudanças temporais e espectrais dos estímulos complexos e de um tempo de condução neural ao longo das estruturas centrais cronometrado. Isso ocorre porque qualquer perda rápida da precisão temporal pode distorcer a percepção auditiva (LONG *et al.*, 2018) e levar a criança a perder informações necessárias para o entendimento do discurso.

Assim, pesquisas que apoiam a descoberta de uma avaliação eletrofisiológica que se relaciona com o desenvolvimento da linguagem infantil são de grande importância. Juntamente com avaliações comportamentais da audição e da linguagem, as avaliações eletrofisiológicas da audição podem trazer direções objetivas para o diagnóstico diferencial. Para lactentes menores de seis meses, que apresentam limitações nas avaliações comportamentais, o FFR é uma avaliação de grande valia para auxiliar na detecção e na intervenção precoce de lactentes com possíveis alterações no desenvolvimento linguístico. Além disso, o FFR pode auxiliar como biomarcador da evolução e da maturação da via auditiva infantil.

7. CONCLUSÃO

Esta pesquisa alcançou o seu objetivo e trouxe contribuições científicas a respeito da avaliação do FFR, que é uma ferramenta útil para a prática clínica.

Em conjunto, os dados deste estudo fornecem evidências de que a avaliação do FFR pode ser utilizada como um biomarcador do processo de plasticidade neural da codificação dos sons complexos. Este trabalho verificou que as modificações fisiológicas decorrentes da maturação auditiva no processo de codificação dos sons complexos são refletidas nas respostas do FFR nos primeiros 45 dias de vida. O estudo também evidenciou que a toxoplasmose congênita tem influência nas respostas da avaliação do FFR, mostrando que lactentes com essa patologia apresentam desorganização na codificação neural dos sons complexos. Essa evidência traz a possibilidade da avaliação do FFR ser utilizada como um biomarcador para a identificação de anormalidades que envolvem a habilidade de codificação de fala, além de auxiliar no diagnóstico diferencial e nortear a intervenção terapêutica.

Este estudo indicou padrões de referência para a avaliação do FFR de lactentes até 45 dias de vida.

Considerando os objetivos específicos desta pesquisa, pode-se concluir que:

- 1- Na análise da avaliação do FFR em lactentes saudáveis observou-se aumento dos valores médios da variável latência de todas as ondas do potencial com o avanço da idade, sendo encontradas diferenças estatisticamente significantes para as ondas V, A, E, F e O. Os valores médios da variável amplitude demonstraram diferença estatisticamente significativa na onda V. Verificou-se também que a medida do *slope* se elevou no decorrer de 45 dias de vida, apresentando diferença estatisticamente significativa.
- 2- Foram estabelecidos valores normativos do *Frequency-Following Response* em lactentes a termo e sem risco audiológico até 45 dias de vida.
- 3- Quando comparados lactentes com toxoplasmose congênita e lactentes sem IRDAs, observou-se que o grupo com toxoplasmose congênita apresentou aumento dos valores médios da latência para todas as ondas do FFR, com diferença estatisticamente significativa nas ondas V, A, E, F e O e diminuição da amplitude para a onda A. Os lactentes com toxoplasmose congênita apresentam redução da medida do *slope* e valores mais elevados para a medida entre *onset* (A) e *offset* (O).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Position Statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v.120, n.4, p. 898-921, 2007 <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2333>

ANDERSON, S., *et al.* Auditory brainstem response to complex sounds predicts self-reported speech-in-noise performance. **J Speech Lang Hear Res** v. 56, n.1, p. 31-43.2013. doi: 10.1044/1092-4388(2012/12-0043)

ANDERSON, S., *et al.* Development of subcortical speech representation in human infants. **J Acoust Soc Am**, v.137, n.6, p.3346-3355. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1121/1.4921032>

ANDRADE GMQ, *et al.* Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.74, p. 21-8, 2008.

AVELINO, M.M. *et al.* Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. **BMC Infect Dis**, v. 18, n. 14 p. 33, 2014.doi: 10.1186/1471-2334-14-33.

BICK, J., NELSON, C.A. Early experience and brain development. **Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci**, v.8, p.1-2, 2017. doi: 10.1002/wcs.1387

BOUDAOUARA, *et al.* Congenital Toxoplasmosis in Tunisia: Prenatal and Neonatal Diagnosis and Postnatal Follow-up of 35 Cases. **Am J Trop Med Hyg**, v. 98, p. 1722-26, 2018. doi: 10.4269/ajtmh.17-0580.

BROWN, E.D., *et al.* A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 73 p. 707-11, 2009. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.01.012.

CAREW, P *et al.* Mild–moderate congenital hearing loss: secular trends in outcomes across four systems of detection. **Child Care Health Dev**, v.44, n.1, p. 71-82, 2017. doi: 10.1111/cch.12477.

COFFEY, E. B. *et al.* Cortical contributions to the auditory frequency-following response revealed by MEG. **Nat Commun**, v. 7. 2016. doi: 10.1038/ncomms11070

COORAY, G.K. *et al.* The maturation of mismatch negativity networks in normal adolescence. **Clin Neurophysiol**, v. 127, n. 1, p. 520-9, 2016. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.026.

CORRÊA, C.C., MAXIMINO, L.P., WEBER, S.A.T. Hearing Disorders in Congenital Toxoplasmosis: A Literature Review. **Int Arch Otorhinolaryngol**, v. 22, p. 330-33, 2018. doi: 10.1055/s-0037-1605377.

COSTA, T.V.S *et al.* Standardization of the Auditory Brainstem Response in newborns. **Rev. CEFAC**, v.15, p.1482-91, 2013

DEHAENE-LAMBERTZ, G., DEHAENE, S., HERTZ-PANNIER, L., Functional neuroimaging of speech perception in infants. **Science** v. 6, p. 2013-2015, 2002.

FERNANDES, D.M.Z. *et al.* Acompanhamento do desenvolvimento da linguagem de lactentes de risco para surdez. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**, v.16, n.1, p.30-6, 2011.

FERREIRA L. *et al.* Analysis of the components of Frequency-Following Response in phonological disorders. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 2, p. 47-51, 2019. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.03.035.

FILIPPINI, R.; SCHOCHAT, E. Brainstem evoked auditory potentials with speech stimulus in the auditory processing disorder. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 75, n. 3, p. 449-55. 2009.

FONTES, A.A., *et al.* Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of congenital toxoplasmosis. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 22, S1808-8694(18)30126-5, 2018. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.03.012.

GABRIEL, L.B. *et al.* Parameters for Applying the Brainstem Auditory Evoked Potential with Speech Stimulus: Systematic Review. **Int Arch Otorhinolaryngol**, 2017. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1605598>.

GAMA N., PERETZ I., LEHMANN A. Recording the human brainstem frequency-following-response in the free-field. **J Neurosci Methods**. v. 280, p.47-53. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.01.016>

GARDI, J., MERZENICH, M., MCKEAN, C. Origins of the scalp-recorded frequency-following response in the cat. **Audiology**. v. 18 n. 5, p. 353–380. 1979.

GIL, A.C., 2002. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 4a ed.

GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL – SECRETÁRIA DE SAÚDE [homepage na Internet]. **Relatório de atualização de investigação de surto**. Disponível em: <http://www.santamaria.rs.gov.br/docs/noticia/2018/10/D19-1566.pdf>.

HATTON, J.; HYDE, M.; STAPELLS, D. BC Early Hearing Program. **Audiology Assessment Protocol**. Verson, v. 4, 2012.

HOLT, L.L., LOTTO, A.J. Speech perception as categorization. **Atten Percept Psychophys**, v. 72, p. 1218-27, 2010. doi: 10.3758/APP.72.5.1218.

HORNICKEL, J.; KNOWLES, E.; KRAUS, N. Test-retest consistency of speech-evoked auditory brainstem responses in typically-developing children. **Hear Res**, v. 284, n. 1, p. 52-8. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.12.005>

HORNICKEL, J.; LIN, D.; KRAUS, N. Speech-evoked auditory brainstem responses reflect familial and cognitive influences. **Dev Sci**, v. 16, n. 1, p. 101-110. 2013. doi: 10.1111 / desc.12009

HRAPCAK, S. *et al.* Hearing Loss in HIV-Infected Children in Lilongwe, Malawi. **PLoS One**, v.11, n.8, e0161421, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0161421

JASPER, H.H. The ten-twenty electrode system of the international federation. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol**, 0-367–380, 1958

JENG, F. C. *et al.* K. Early maturation of frequency-following responses to voice pitch in infants with normal hearing. **Percept Mot Skills**, v. 111, n. 3, p. 765-784. 2010. doi: 10.2466/10.22.24.PMS.111.6.765-784

JENG, F.C, *et al.* Cross-linguistic comparison of frequency-following responses to voice pitch in American and Chinese neonates and adults. **Ear hear**. v. 32, n. 6, p. 699-707. 2011 doi: 10.1097/AUD.0b013e31821cc0df

JENG, F.C, PERIS K.S., HU, J. Evaluation of an automated procedure for detecting frequency-following responses in American and Chinese neonates. **Percept Mot Skills**, v.116, n.2, p. 456-465. 2013. doi: 10.2466/24.10.PMS.116.2.456-465

JENG, F.C. *et al.* Development of Subcortical Pitch Representation in Three-Month-Old Chinese Infants. **Percept Mot Skills**, v. 122, n. 1, p. 123-35. 2016.

JENG, F.C. Infant and Childhood Development: Intersections Between **Development and Language Experience**. In: Kraus, N., Samira A., White-Schwoch T, Fay RR, Popper AR. The Frequency-following response: A window into human communication. Springer International Publishing. p.17-43. 2017

JERGER, S., JERGER, J. **Alterações auditivas: um manual para avaliação clínica**. São Paulo: Atheneu, 1989.

KHAN, K., KHAN, W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. **Parasitol Int**, v.67, p. 715-21, 2018. doi: 10.1016/j.parint.2018.07.004.

KORAVAND, A. *et al.* Speech-evoked auditory brainstem responses in children with hearing loss. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**. v. 99, p. 24-29. 2017. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.05.010

KRAUS, N., SAMIRA A., WHITE-SCHWOCH T. **The Frequency-following response: A window into human communication**. In: Kraus, N., Samira A., White-Schwoch T, Fay RR, Popper AR. The Frequency-following response: A window into human communication. Springer International Publishing. p. 1-15. 2017.

KRIZMAN, J. *et al.* Continued maturation of auditory brainstem function during adolescence: A longitudinal approach. **Clin Neurophysiol**, v. 126, n. 12, p. 2348-55, 2015. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.026.

KUHL, P.K. Early language acquisition: Cracking the speech code. **Nat Rev Neurosci** v.5, p. 831–843, 2004.

LEITE FILHO, C.A., *et al.* Hearing loss in children exposed to toxoplasmosis during their gestation. **Rev CEFAC**, v.19, p. 330-39, 2017.

LEITE, R.A., *et al.* Effect of hearing aids use on speech stimulus decoding through speech-evoked ABR. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 84, p. 66-73, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.11.002>

LEITE, J.N., SILVA V.S., BUZO, B.C. Otoacoustic emissions in newborns with mild and moderate perinatal hypoxia. **CoDAS**, v. 28, n.2, p. 93-98. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/2317-1782/20162015086>

LEWIS, D.R., MARONE, S.A.M., MENDES, B.C.A, CRUZ, O.L.M., NÓBREGA, M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 76n.1, p.121-8. 2010.

Li, X., *et al.* A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in *Toxoplasma gondii* infection. **PLoS One**, v. 15, e97775, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0097775.

LI, M. *et al.* Maturation of auditory brainstem response in early term infants at 6 weeks and 9 months. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v.116, p. 70-4, 2019. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.025.

LONG, P., *et al.* Myelin Development, Plasticity, and Pathology in the Auditory System. **Dev Neurobiol**, v. 78, p. 80-92, 2018. doi: 10.1002/dneu.22538.

LOPES-MORI, F.M. *et al.* Programs for control of congenital toxoplasmosis. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 5, p. 594-9, 2011

LUIZ, C.B.L. *et al.* Relation between auditory abilities in the first year of life and language diagnosis in pre-terms. **Rev CEFAC**, v.18, n.6, p.1316-22, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-021620161864616>.

MAY, L., *et al.* Language and the newborn brain: does prenatal language experience shape the neonate neural response to speech? **Front Psychol**, v. 21, p. 222, 2011. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00222.

MCPHERSON D.L., BALLACHANDA B.B., KAF W. **Middle and long latency evoked potentials**. In: Roeser RJ, Valente M, Dunn HH. Audiology: diagnosis. 2nd ed. New York: Thieme. p. 443- 77. 2008

MELO, A. *et al.* Cortical auditory evoked potentials in full term and preterm neonates: gender and risk factors for hearing impairment. **Audiol Commun Res**, v. 21, e1645 p. 1-7, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/2317-6431-2015-1645>

MITSUKA-BREGANÓ, R., LOPES-MORI, F.M.R., NAVARRO, I.T. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: Eduel; 2009.

MOON, C. LAGERCRANTZ, H., KUHL, P.K.. Language experienced in utero affects vowel perception after birth: a two-country study. **Acta Paediatr**, v. 102, p. 156-160, 2013 doi: 10.1111/apa.12098

MOORE, J.K., LINTHICUM, F.H. JR. The human auditory system: a timeline of development. **Int J Audiol**, v. 46, n.9, p.460-78, 2007

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

NETO, O.M.S.; MARÇAL, G.M. **Nova era para identificação e tratamento das perdas auditivas: Evolução do diagnóstico etiológico e topográfico**. In: Levy CCAL. Manual de Audiologia Pediátrica. 1ª ed. Editora Monole Ltda. p. 25-46. 2015

NOORBAKHS S, *et al.* Sensorineural hearing loss due to *Toxoplasma gondii* in children: a case-control study. **Clin Otolaryngol**, v. 33, p. 269-73, 2008. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01687.x.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO/PDH/97.3 Geneva: WHO;1997

OTTO-MEYER, S. *et al.* Children with autism spectrum disorder have unstable neural responses to sound. **Exp Brain Res**. v.236, n. 3, p.733-743, 2018. doi: 10.1007/s00221-017-5164-4. 2017

PERSZYK, D.R., WAXMAN, S.R. Infants' advances in speech perception shape their earliest links between language and cognition. **Sci Rep**, v.9, p.3293, 2019 doi: 10.1038/s41598-019-39511-9.

PICTON, T.W. *et al.* Evoked Potential Audiometry. **J Otolaryngol**, v. 2 n. 6. 1977.

PINTO, E.S.M., MARTINELLI, M.C.. Brainstem auditory evoked potentials with speech stimulus in neonates. **Braz J Otorhinolaryngol**, pii: S1808-8694(18)30206-4, 2018 doi: 10.1016/j.bjorl.2018.11.006.

PONTON, C.W. *et al.* Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. **Clin Neurophysiol**, v. 111, n.2, p.220-36, 2000

RECHIA, I.C. *et al.* Intensive care unit: results of the Newborn Hearing Screening. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 82, n. 1, p. 76-81, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.06.004>

REDONDO, M.D.C.; BRUNNER, A.P. **Avaliação clínica da audição da criança: procedimentos e interpretação de resultados**. In: Levy CCAL. Manual de Audiologia Pediátrica. 1ª ed. Editora Monole Ltda. p. 57-82. 2015

REIS, A.C.M.B., FRIZZO, A.C.F. **Potencial Evocado Auditivo Cognitivo**. In: Boechat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART, editors. Tratado de Audiologia. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. P. 140-50. 2015.

REMINGTON, J.S., *et al.* **Toxoplasmosis**. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 947-1091, 2006.

RESENDE, L.M., *et al.* Congenital toxoplasmosis: Auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. **Scientia Medica** (Porto Alegre), v. 20, p. 13-19, 2010.

RIBAS-PRATS, T. *et al.*, The frequency-following response (FFR) to speech stimuli: A normative dataset in healthy newborns. **Hear Res**, v. 371, p. 28-39, 2019. doi: 10.1016/j.heares.2018.11.001.

ROCHA, C.N., *et al.* Potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo de fala. **Pró-Fono R Atual Cient**, v.22, n.4, p. 479-84. 2010.

ROCHA-MUNIZ *et al.* Can speech-evoked Auditory Brainstem Response become a useful tool in clinical practice? **CoDAS**, v. 28, n.1, p.77-80. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/2317-1782/20162014231>

ROCHA-MUNIZ, C.N, BEFI-LOPES, D.M., SCHOCHAT, E. Sensitivity, specificity and efficiency of speech-evoked ABR. **Hear Res**, v. 317, p. 15-22. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2014.09.004>

ROMERO, A.C.L. *et al.* Cortical auditory evoked potential in babies and children listeners. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. S1808-8694, n. 18, p.30479-8, 2019 doi: 10.1016/j.bjorl.2019.01.007.

ROMERO, A.C.L., *et al.* Potencial evocado auditivo de tronco encefálico em crianças encaminhadas de um programa de triagem auditiva neonatal. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v.12, n.2. p. 145-153. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292012000200005>

RUSSO, N., *et al.* Brainstem responses to speech syllables. **Clin Neurophysiol**, v. 115, n. 9, p. 2021-30, 2004.

SANFINS, M.; COLELLA-SANTOS, M. A review of the clinical applicability of speech-evoked auditory brainstem responses. **J Hear Sci**, v. 6, p. 9-16, 2016. doi: 10.17430/897811

SANFINS, M.D., *et al.* Speech auditory brainstem response (speech ABR) in the differential diagnosis of scholastic difficulties. **Braz J Otorhinolaryngol**. v. 83, n.1, p. 112-116. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.05.014>

SANFINS, M.D., GARCIA, M.V., BIAGGIO, E.P.V., SKARZYNSKI, P.H. **The Frequency Following Response: Evaluations in Different Age Groups** [Online First], IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85076. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/the-frequency-following-response-evaluations-in-different-age-groups>

SANFINS, M.D.; COLELLA-SANTOS, M.F. **Frequency-Following Response**. In: Menezes PL; Andrade KCL; Frizzo ACF; Carnaúba ATL; Lins OG. *Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia*. Book Toy. 2018: 97-116.

SANO, M., *et al.* Early myelination patterns in the central auditory pathway of the higher brain: MRI evaluation study. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, p. 1479-1486, 2008 doi: 10.1016/j.ijporl.2008.06.011.

SANO, M. *et al.* Early myelination patterns in the brainstem auditory nuclei and pathway: MRI evaluation study. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 71, n.7, p. 1105-15. 2007. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.04.002>

SEETHAPATHY, J. *et al.* Changes in Auditory Brainstem Response in very preterm and late preterm infants. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v.121, p. 88-94, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.03.008>

SKOE, E., KRAUS, N. Auditory brainstem response to complex sounds: a tutorial. **Ear Hear**, v. 31, n. 3, p.302. 2010. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181cdb272

SKOE, E., *et al.* Stability and Plasticity of Auditory Brainstem Function Across the Lifespan. **Cereb Cortex**, v. 25, n. 6, p. 1415-26. 2015. doi:10.1093/cercor/bht311

SOARES, J.A.S., CALDEIRA, A.P. Congenital toxoplasmosis: the challenge of early diagnosis of a complex and neglected disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, 11:e20180228, 2019. doi: 10.1590/0037-8682-0228-2018.

SONG, J.H., NICOL, T., KRAUS, N. Test-retest reliability of the speech-evoked auditory brainstem response. **Clin Neurophysiol**, v.122 n. 2 p. 346–55.2011

TOGA, A.W., THOMPSON, P.M., SOWELL, E.R. Mapping brain maturation. **Trends Neurosci**, v. 29, p.148-159, 2006.

VAN DYKE, K.B., LIEBERMAN R., PRESACCO A., ANDERSON S. Development of Phase Locking and Frequency Representation in the Infant Frequency-Following Response. **J Speech Lang Hear Res**, v. 60, n. 9, p. 2740-51. 2017 doi: 10.1044 / 2017_JSLHR-H-16-0263

WHITE-SCHWOCH, T., *et al.* Auditory-neurophysiological responses to speech during early childhood: Effects of background noise. **Hear Res**, v. 328, p. 34-47, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2015.06.009>

WORDEN, F.G., MARSH, J.T. Frequency-following (microphonic-like) neural responses evoked by sound. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 25, p. 42–52. 1968.

ZACCHE-TONINI, A.C. *et al.* Establishing tools for early diagnosis of congenital toxoplasmosis: Flow cytometric IgG avidity assay as a confirmatory test for neonatal screening. **J Immunol Methods**, v. 451, p. 37-47, 2017. doi: 10.1016/j.jim.2017.08.005.

ZHAO, T.C., KUHL, P.K.. Linguistic effect on speech perception observed at the brainstem. **PNAS**, v. 115, p. 8716-8721, 2018 Doi: [10.1073 / pnas.1800186115].

APÊNDICE

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
 Universidade Federal de Santa Maria/RS
 Centro de Ciências da Saúde
 Departamento de Fonoaudiologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Projeto: Registro e análise dos Potenciais Evocados Auditivos do período neonatal à adolescência

Pesquisadora Responsável: Prof.^a Dr.^a Eliara Pinto Vieira Biaggio

Telefone para contato: (55) 981310988

E-mail para contato: eliarapv@yahoo.com.br

Local da Coleta: Hospital Universitário de Santa Maria - Setor de Triaagem Auditiva

Eu, Eliara Pinto Vieira Biaggio responsável pela pesquisa “Registro e análise dos Potenciais Evocados Auditivos do período neonatal à adolescência”, convidamos seu filho (a) a participar como voluntário (a) deste nosso estudo. Destaca-se que esse termo será assinado em duas vias, uma de posse do pesquisador e outra do participante.

Esta pesquisa pretende avaliar a audição de neonatos, lactentes, crianças e adolescentes, com suspeita ou não de deficiência auditiva, por meio de diferentes procedimentos. Acreditamos que ela seja importante porque permite investigar a utilidade de novos estímulos e procedimentos para a avaliação auditiva.

Nesta pesquisa seu filho (a) será submetido a diferentes procedimentos, os quais poderão causar mínimos desconfortos de ordem física, como leve desconforto durante a limpeza da pele para a colocação dos eletrodos e durante a colocação do fone para a realização de alguma das avaliações. Além disso, eventualmente pode se sentir cansada durante a realização dos exames, trazendo algum desconforto em função do tempo do procedimento.

Esta pesquisa é isenta de despesas e seu filho receberá uma avaliação audiológica diferencial, não usual na prática clínica. Caso haja qualquer alteração no exame seu filho será encaminhado para atendimento adequado no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), ficando sobre responsabilidade da pesquisadora Prof.^a Dr.^a Eliara Pinto Vieira Biaggio. Além disso, os resultados deste estudo podem ajudar os pesquisadores a realizar o diagnóstico diferencial de sujeitos com alterações de audição a melhor conduzir o tratamento.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM: Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS - 2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com.

Fica claro que sua participação é voluntária, não sendo obrigado a realizar o exame se não quiser, mesmo que já tenho assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Se desejar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e isto não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento. Durante todo o período da pesquisa você terá a possibilidade de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento. Para isso, entre em contato com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa. Os dados serão mantidos em sigilo e as informações desta pesquisa serão confidenciais e poderão ser divulgadas, apenas, em eventos ou publicações científicas, sem a identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica, também, garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

Os procedimentos citados abaixo serão realizados com crianças a partir de 6 anos e adolescentes. Crianças menores de 6 anos e lactentes passaram apenas pela avaliação eletrofisiológica.

Descrição dos procedimentos: Antes de iniciar as avaliações com a criança, será realizada uma entrevista (anamnese) e umas perguntas sobre o comportamento da criança no dia-a-dia (Escala de Funcionamento Auditivo - Scale Of Auditory Behavior (SAB)) Questionário *Auditory Behavior in Everyday Life* (ABEL) com o senhor (a). Dando início aos procedimentos, primeiramente, vai ser realizada a nomeação de figuras pela criança utilizando o Teste de Nomeação infantil (versão reduzida) e o Teste de Avaliação de Linguagem- ABFW- Fonologia. Em seguida, vou olhar o ouvido da criança (Inspeção visual do meato acústico externo) utilizando um otoscópio. Logo após faremos a Audiometria Tonal Liminar (ATL) dentro de uma cabine acústica, neste exame, a criança irá colocar um fone e escutará uns apitos (tom puro) e cada vez que ouvi-lo, deverá levantar a mão, ainda dentro da cabine serão realizados os testes de fala (Logaudiometria) em que a criança deverá repetir as palavras como ouvi-las. Em seguida, a criança terá que levantar a mão toda vez que detectar os sons /a/, /i/, /u/, /s/, /ʃ/, /m/ (Sons do Ling) que serão apresentados por meio do audiômetro.

Depois, iremos realizar fora da cabine as Medidas de Imitância Acústica (MIA) que irá ser introduzida uma borrachinha (sonda) dentro do ouvido da criança, em que sentirá apenas uma leve pressão no ouvido e deverá ficar quieta e em silêncio. Após esta avaliação, vamos retornar a cabine acústica para realizar alguns testes de Processamento Auditivo, tais como: Teste Dicótico de Dígitos (TDD) e Teste de Inteligibilidade de Fala Pediátrica (Pediatrics speech intelligibility) (PSI) para a execução destes testes a criança permanecerá sentada utilizando fones de ouvido e deverá responder os estímulos auditivos que serão apresentados por meio do audiômetro. Ressalta-se que os testes podem ser respondidos oralmente e por apontamento.

Por fim, será realizada a avaliação eletrofisiológica no qual a criança permanecerá sentada em uma poltrona confortável. Para iniciar esta avaliação, será realizada a higienização da pele com uma pasta (pasta abrasiva) e logo após, serão colocados alguns fios (eletrodos) na cabeça da criança, colados com fita adesiva. Para a transmissão do som a criança vai usar um fone de inserção (fones dentro do ouvido).

Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM: Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS - 2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com.

Estou ciente que:

- Receberei todos os resultados das avaliações realizadas, bem como, informações quanto aos riscos e benefícios deste estudo;
- Os dados obtidos serão divulgados apenas em âmbito da pesquisa, sendo preservado o sigilo sobre a identidade do meu filho (a);
- Posso desistir da participação do meu filho (a) sem sofrer penalizações;
- Assinarei este termo em duas vias, uma de posse do pesquisador e outra do participante.
- Não terei quaisquer gastos, assim como, não receberei benefícios financeiros para participar deste estudo;

Autorização

Eu, _____ após a leitura ou a escuta da leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, estou suficientemente informado, ficando claro para que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade, bem como de esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto e de espontânea vontade, expresso minha concordância em participar deste estudo.

Nome do paciente

Assinatura do responsável

Declaro que obtive apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste responsável para a participação neste estudo.



Profª Drª Eliara Pinto Vieira Biaggio
Pesquisadora responsável pelo estudo

Santa Maria, _____ de _____ de 20____.

APÊNDICE B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE



Termo de Confidencialidade
 Universidade Federal de Santa Maria/RS
 Centro de Ciências da Saúde
 Departamento de Fonoaudiologia

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do Projeto: Registro e análise dos Potenciais Evocados Auditivos do período neonatal à adolescência

Pesquisadora Responsável: Prof.^a Dr.^a Eliara Pinto Vieira Biaggio

Telefone para contato: (55) 981310988

E-mail para contato: eliarapv@yahoo.com.br

Local da Coleta: Hospital Universitário de Santa Maria - Setor de Triaagem Auditiva

Os pesquisadores do presente estudo se comprometem a preservar a privacidade dos participantes. Os dados coletados serão utilizados somente para este estudo e mantidos em prontuários digitais (planilhas de *excel*) no Ambulatório de Eletrofisiologia da Audição, no Serviço de Atendimento Fonoaudiológico (SAF), localizado na Rua Floriano Peixoto nº 1751, Bairro Centro, CEP 97015-372, sala 7, por um período de 5 anos, conforme resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, por um período de 5 anos sob a responsabilidade da Prof.^a Dr.^a Eliara Pinto Vieira Biaggio e após este período serão destruídos (excluídos inclusive do lixo eletrônico).

No momento da publicação, não será realizada associação entre os dados publicados e os participantes, mantendo a identidade dos mesmos sob sigilo. E, além disso, estes dados serão exclusivamente usados para os fins científicos.

Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ___/___/___, com o número do CAAE _____.

Santa Maria, dezembro de 2017.

Prof.^a Dr.^a Eliara Pinto Vieira Biaggio

Pesquisadora responsável pelo estudo

Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM: Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS - 2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com.

ANEXO

ANEXO A - ANAMNESE TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE SAÚDE AUDITIVA
TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL

Nº protocolo: _____

Nome do bebê: _____ Gênero: () F () M

DN: ____/____/____ Nome da mãe: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefones: () _____

Nº cartão SUS: _____ Same: _____

Informações do neonato:

Peso: _____ Apgar: _____' _____' Prematuro? Não () Sim () _____ semanas de gestação

Maternidade: () HUSM () Outro: _____ Tipo de parto: () normal () cesáreo

Indicadores de risco para deficiência auditiva (Lewis et al., 2010 - COMUSA):

SIM	NÃO	IRDA	
		Preocupação dos pais com o desenvolvimento da criança, da audição, fala ou linguagem	
		História de casos de surdez permanente na família, com início desde a infância, sendo assim considerado como risco de hereditariedade. Os casos de consanguinidade devem ser incluídos neste item;	
		UTI-Neonatal (tempo superior a 5 dias) OU qualquer condição abaixo:	Dias?
		1) Medicação ototóxica	Qual?
		2) Ventilação extracorpórea; ventilação assistida	
		3) Hiperbilirubinemia que exija exsanguineotransfusão	
		4) Anóxia peri-natal grave; Apgar de 0 a 4 no 1º minuto, ou 0 a 6 no 5º minuto;	
		5) Peso ao nascer inferior a 1.500 gramas	
		6) Nascimento pré-termo ou pequeno para idade gestacional (PIG)	
		Infecções congênicas (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalo-vírus, Herpes, Sífilis, HIV);	Qual?
		Anomalias crânio-faciais envolvendo orelha e osso temporal.	Qual?
		Síndromes genéticas que usualmente expressam deficiência auditiva (como Wardenburg, Alport, Pendred, entre outras);	Qual?
		Distúrbios neurodegenerativos (ataxia de Friedreich, síndrome de Charcot-Marie-Tooth);	Qual?
		Infecções bacterianas ou virais pós-natais como citomegalo-vírus, herpes, sarampo, varicela e meningite	
		Traumatismo craniano	
		Quimioterapia	
		Alcoolismo ou uso de drogas durante a gestação (Azevedo, 1996)	Qual DROGA?

Apresenta indicadores de risco para deficiência auditiva?

() SIM - Procedimento PEATE-A

() NÃO - Procedimento EOAT

TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL: DATA: ____/____/____ Idade: _____ (dias)

Qual equipamento onde o procedimento foi realizado? () IHS () Otoread () Accuscreen () Titan

OD: () Presente () Ausente OE: () Presente () Ausente Curva timpanométrica (1kHz): _____

Conclusão: () Passou () Falhou

Conduta: () Reteste em 15 dias. Data agendamento: ____/____/____

() Encaminhado para ORL

() Acompanhamento audiológico (crianças com IRDA) Retorno aos ____ meses.

() Alta audiológica

Examinador (a): _____