



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FONOAUDIOLOGIA

Fabiane Zimmermann

Achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico em lactentes com Síndrome de Down: uma revisão sistemática com metanálise.

Florianópolis

2024

Fabiane Zimmermann

Achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico em lactentes com Síndrome de Down: uma revisão sistemática com metanálise.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Fonoaudiologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Daniela Polo Camargo da Silva.

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Zimmermann, Fabiane

Achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico em lactentes com Síndrome de Down : uma revisão sistemática com metanálise. / Fabiane Zimmermann ; orientadora, Daniela Polo Camargo da Silva, 2024.

121 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Fonoaudiologia. 2. Síndrome de Down. 3. audição. 4. potenciais evocados auditivos. 5. revisão sistemática. I. Silva, Daniela Polo Camargo da. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia. III. Título.

Fabiane Zimmermann

Achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico em lactentes com Síndrome de Down: uma revisão sistemática com metanálise.

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 05 de setembro de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Daniela Polo Camargo da Silva, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Renata Coelho Scharlach, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Jair Cortez Montovani Dr.
Universidade Estadual Paulista

Prof.^a Simone Manso de Carvalho Pelicia, Dr.^a
Universidade Estadual Paulista

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Fonoaudiologia

Prof.^a Ana Carolina de Assis Moura Ghirardi, Dr.^a
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia

Prof.^a Daniela Polo Camargo da Silva, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina
Orientadora

Florianópolis, 2024.

Dedico este trabalho aos meus pais, os quais honraram minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a ciência da fonoaudiologia, através da qual pude tocar tantos bebês e suas famílias.

Agradeço também às professoras Daniela Polo Camargo da Silva, Georgea Espindola Ribeiro e Josiane Hoffmann.

RESUMO

Introdução: Os achados dos exames eletrofisiológicos em lactentes com Síndrome de Down (SD) são variados, sendo observado desde alterações por comprometimento de orelha média até orelha interna e alterações relacionadas à maturação da via auditiva. **Objetivo:** sintetizar as evidências sobre os achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) em lactentes com SD. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, cujo protocolo foi registrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO CRD42023424139) e conduzido conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foram incluídos estudos observacionais: transversais e coorte que realizaram avaliação do PEATE, em lactentes com SD até dois anos de idade, que tiveram seus resultados comparados com lactentes sem SD, da mesma faixa etária. A busca dos estudos foi feita nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, Scopus, CINHAL, Web of Science, Scielo, Embase e LIVIVO, e na literatura cinzenta: Google Scholar e Proquest. Não houve restrição de idioma e data de publicação. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi feita por meio do *checklist* JBI (Joanna Briggs Institute). As fases 1 (leitura de títulos e resumos) e 2 (leitura na íntegra), a extração dos dados, a avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência foram realizadas de forma independente pelos revisores. As discordâncias existentes foram resolvidas em uma reunião de consenso. **Resultados:** Foram obtidos 494 artigos, que após remoção dos duplicados e análise independente dos revisores, foram selecionados dez trabalhos para a síntese qualitativa e quatro estudos foram selecionados para a metanálise. Houve heterogeneidade entre os efeitos observados nos parâmetros do PEATE ($I^2=78\%$) e obtendo uma estimativa global de -0,05 (intervalo de confiança de 95% de -0,13-0,03; $p=0,22$). A certeza da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada muito baixa devido à inconsistência e imprecisão. **Conclusão:** Os resultados indicam que, embora os lactentes com SD possam apresentar um intervalo interpico I-V encurtado, sugerindo uma condução neural mais rápida, as latências absolutas das ondas I, III e V não diferem significativamente quando comparados aos lactentes sem SD até os dois anos de idade. No entanto, as limitações encontradas, como heterogeneidade metodológica, amostras pequenas e variabilidade na faixa etária dos participantes, gerou incertezas nos resultados. Por isso, a certeza da evidência foi classificada como baixa, conforme a metodologia GRADE.

Palavras-chave: Síndrome de Down; audição; potenciais evocados auditivos; revisão sistemática

ABSTRACT

Introduction: The findings of electrophysiological examinations in infants with Down Syndrome (DS) are varied, with changes ranging from middle ear involvement to inner ear involvement and changes related to the maturation of the auditory pathway being observed. **Objective:** to summarize the evidence on the electrophysiological findings in the brainstem auditory evoked potential (BAEP) in infants with DS. **Methods:** This is a systematic review study, whose protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO CRD42023424139) and conducted in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Observational studies were included: cross-sectional and cohort studies that performed BAEP evaluation in infants with DS up to two years of age, which had their results compared with infants without DS, of the same age group. The search for studies was performed in the following databases: PubMed, LILACS, Scopus, CINHALL, Web of Science, Scielo, Embase and LIVIVO, and in the gray literature: Google Scholar and Proquest. There were no restrictions on language or publication date. The methodological quality of the included studies was assessed using the JBI (Joanna Briggs Institute) checklist. Phases 1 (reading of titles and abstracts) and 2 (reading in full), data extraction, assessment of methodological quality and certainty of evidence were performed independently by the reviewers. Existing disagreements were resolved in a consensus meeting. **Results:** A total of 494 articles were obtained, which after removal of duplicates and independent analysis by the reviewers, ten studies were selected for qualitative synthesis and four studies were selected for meta-analysis. There was heterogeneity between the effects observed in the BAEP parameters ($I^2=78\%$) and an overall estimate of -0.05 (95% confidence interval of $-0.13-0.03$; $p=0.22$) was obtained. The certainty of the evidence assessed by GRADE was considered very low due to inconsistency and imprecision. **Conclusion:** The results indicate that, although infants with DS may present a shortened I-V interpeak interval, suggesting faster neural conduction, the absolute latencies of waves I, III and V do not differ significantly when compared to infants without DS up to two years of age. However, the limitations found, such as methodological heterogeneity, small sample sizes and variability in the age range of the participants, generated uncertainty in the results. Therefore, the certainty of the evidence was classified as low, according to the GRADE methodology.

Keywords: Down syndrome; hearing; auditory evoked potentials; systematic review

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Entre 1500 a.C. e 300 d.C. (depois de Cristo) – Pequenas esculturas Olmecas – Mesoamérica.....	16
Figura 2 - Diagrama de fluxo de critérios de pesquisa e seleção de literatura. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2024	27
Figura 3 - Análise do risco de viés dos estudos transversais incluídos	33
Figura 4 - Análise do risco de viés dos estudos de coorte incluídos	34
Figura 5 - Metanálise das latências absolutas das ondas I, III e V e do interpico I – V entre o grupo com Síndrome de Down e grupo controle	38
Figura 6 – Avaliação de certeza da evidência	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pergunta-chave elaborada pela estratégia PECOS.....	23
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos (n=10)	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	PROBLEMA	15
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	Objetivo geral	15
1.2.2	Objetivos específicos	15
1.3	JUSTIFICATIVA	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	HISTÓRICO DA SÍNDROME DE DOWN	16
2.2	A SÍNDROME DE DOWN: SUAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E FENOTÍPICAS	17
2.3	SÍNDROME DE DOWN E PERDA AUDITIVA	18
2.4	SÍNDROME DE DOWN E POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO	19
3	METODOLOGIA	22
3.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
3.2	FONTES DE INFORMAÇÃO	22
3.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
3.5	PROCESSO DE SELEÇÃO	23
3.6	PROCESSO DE COLETA DOS DADOS	24
3.7	ITENS DE INFORMAÇÃO	24
3.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	25
3.9	SÍNTESE DO MÉTODO	25
3.10	CERTEZA DA EVIDÊNCIA	26
4	RESULTADOS	27
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	28
4.3	RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS	32
4.4	RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS	34
4.5	SÍNTESE DOS RESULTADOS	37
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46

ANEXO A - PRISMA 2020 FOR ABSTRACTS CHECKLIST	52
ANEXO B - PRISMA 2020 CHECKLIST	53
ANEXO C - REGISTRO PROSPERO	56
APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS	68
APÊNDICE B - ARTIGOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DAS EXCLUSÕES (N= 29)	72
APÊNDICE C - ARTIGO CIENTÍFICO	76

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma das anomalias cromossômicas mais comuns, caracterizada por uma cópia extra do cromossomo 21 ou excesso de material genético deste cromossomo (Presson; Partyka; Jensen; Devine; Rasmussen; McCabe, 2013).

Esses indivíduos apresentam características morfológicas que dificultam o pleno funcionamento das estruturas auditivas, dentre elas destaca-se a estenose do conduto auditivo externo, com aumento das taxas de obstrução por cerume, anormalidades de orelha média, que inclui a disfunção da tuba auditiva, bem como malformações ossiculares, que contribuem para a alta ocorrência de perda auditiva condutiva (Balkany, 1990; Driscoll; Kei; Bates; Mcpherson, 2003).

Ainda são relatadas hipoplasia da orelha interna, malformações vestibulares, aqueduto vestibular alargado e aumento da fossa do saco endolinfático, hipoplasia do canal do nervo coclear, além de estenose ou duplicação do canal auditivo interno, o que favorece a perda auditiva sensorineural (Blaser; Propst; Martin; Feigenbaum; James; Shannon; Papsin, 2006).

Assim, a investigação da perda auditiva nesses indivíduos é extremamente importante e em neonatos ela ocorre por meio dos programas de triagem auditiva neonatal universal (TANU) (Gregory; Rosa; Zen; Sleifer, 2017; Vos; Noll; Pigeon; Bagatto; Fitzpatrick, 2019).

A SD é considerada um indicador de risco para deficiência auditiva, desta forma esses indivíduos devem realizar avaliação por meio do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), logo após o nascimento e realizar o monitoramento da função auditiva (Jcih, 2007, Jcih 2019; Vos; Noll; Pigeon; Bagatto; Fitzpatrick, 2019).

Diferentes procedimentos podem ser realizados para avaliar a audição, com objetivos diferentes, mas que refletem o funcionamento das estruturas ao longo da via auditiva, bem como a habilidade auditiva do indivíduo frente a estímulos sonoros.

O exame de PEATE é um procedimento eletrofisiológico, reconhecido como referência para diagnosticar a integridade do nervo auditivo e da via auditiva do sistema nervoso central em neonatos. Possibilitando a avaliação contínua do desenvolvimento ao longo do tronco encefálico, acompanhando o processo maturacional dessa via (Jcih, 2007).

Sabe-se que o tempo de surgimento das respostas do PEATE diminui com o desenvolvimento típico, provavelmente devido ao aumento da eficiência sináptica por conta da mielinização e maior diâmetro axonal e atingem valores similares aos encontrados em adultos por volta dos dois anos de idade (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Jiang; Wu; Liu, 1990).

Em relação a este exame nos lactentes com SD, alguns estudos mostram que os parâmetros de PEATE podem estar atrasados já desde a onda I, frequentemente atribuído à existência de uma perda auditiva condutiva ou ainda devido a um atraso na maturação dos elementos periféricos da via auditiva (Jiang; Wu; Liu, 1990). Entretanto, achados como diminuição da latência da onda V e do interpico I - V, foram atribuídos ao encurtamento da transmissão do estímulo no sistema nervoso central em lactentes com SD causado pela microcefalia, despolarização e repolarização acelerada dos neurônios, sendo que a menor amplitude de resposta nesses pacientes é atribuída ao menor número de neurônios ativados na atividade elétrica do nervo auditivo (Kaga; Marsh, 1986).

Essas latências mais precoces observadas no PEATE em lactentes com SD foram consistentemente relatadas em várias idades, o que sugere uma característica consistente dessa população (Jiang; Wu; Liu, 1990; Kakigi; Kuroda, 1992; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005). Estender essas descobertas para os neonatos implica que as bases subjacentes para essas diferenças já ocorrem antes do nascimento, o que sugere uma possível influência de fatores pré-natais no desenvolvimento das vias auditivas nas respostas elétricas medidas pelo PEATE (Kakigi; Kuroda, 1992).

Por tanto, os padrões observados no PEATE desses lactentes com SD foram semelhantes aos padrões encontrados em relatos de recém-nascidos que tiveram restrição de crescimento intrauterino, indicando possíveis semelhanças nos processos subjacentes a esses dois cenários distintos. Isso pode ter implicações importantes para a compreensão dos mecanismos atrelados às diferenças nas respostas auditivas em lactentes com SD (Sersen; Heaney; Clausen; Belser; Rainbow, 1990; Jiang; Wu; Liu, 1990).

Ademais, devido às altas taxas de perda auditiva da população infantil com SD, este exame também é utilizado na detecção do limiar eletrofisiológico, por estímulo clique e *tone burst* e na determinação do tipo da perda quando realizado por estimulação óssea.

Desta forma, compreender o padrão de resposta do PEATE em lactentes com SD revela-se uma peça-chave não apenas na busca pela investigação neurodiagnóstica, mas também na definição precisa dos limiares eletrofisiológicos. Esse entendimento surge como o fio condutor na complexa jornada do diagnóstico audiológico na população infantil.

1.1 PROBLEMA

Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Sintetizar as evidências sobre os achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) em lactentes com Síndrome de Down por meio de uma revisão sistemática.

1.2.2 Objetivos específicos

Analisar as eventuais diferenças encontradas no neurodiagnóstico entre os lactentes com SD comparados a um grupo controle.

1.3 JUSTIFICATIVA

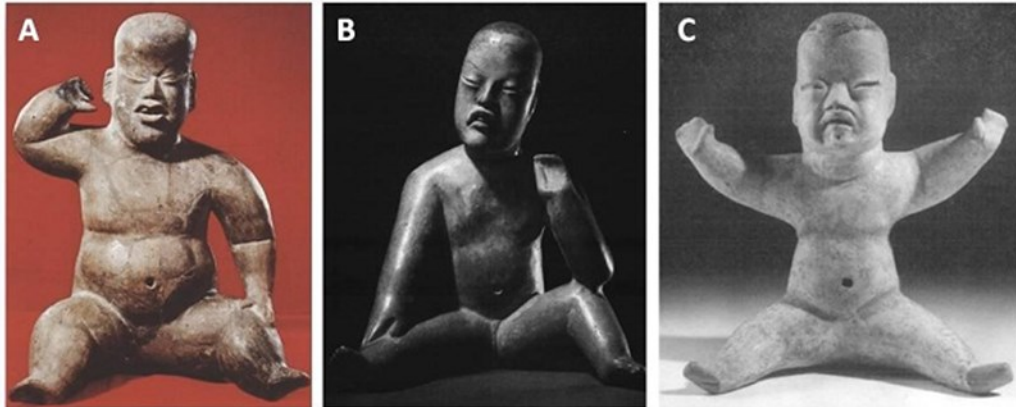
Devido à alta ocorrência de alterações auditivas em lactentes com SD, logo ao nascimento, este estudo pretende sintetizar as evidências científicas dos achados do PEATE nesta população para estabelecer um padrão de possíveis achados identificados neste exame, seja na ocorrência de alterações de orelha média e/ou interna para nortear o audiologista na melhor conduta diagnóstica favorecendo o tratamento precoce dos distúrbios auditivos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRICO DA SÍNDROME DE DOWN

Na Mesoamérica, apareceram por meio da arte (figura 1), as primeiras evidências de pessoas com Síndrome de Down (SD), no entanto, a partir de 1800, a SD foi descrita em aspectos clínicos por cientistas franceses e ingleses. Quanto à etiologia, data-se que por volta de 1959, houve a descrição da base genética, sendo nomeada como trissomia do 21 (Bogunovic, 2020).

Figura 1 - Entre 1500 a.C. e 300 d.C. (depois de Cristo) – Pequenas esculturas Olmecas – Mesoamérica



Fonte: da autora

O nome da síndrome remete a John Langdon Down que em 1866 publicou um texto intitulado: *Observations on an Ethnic classification of Idiots*. Este texto trouxe relatos das experiências de John Langdon Down de seu convívio com pessoas com SD no hospital *The Asylum for Idiots*. Down era médico e foi influenciado pela corrente teórica de Morel, chamada de teoria das degenerescências, que presumia que a causa da idiotia mongolóide (primeira nomenclatura da SD) era hereditária e que os casos de degeneração advinham da tuberculose nos pais (Streda; Vasques, 2022).

Em 1954, Clemens Benda publicou o livro *“Mongolism and Cretinism”*, no qual associou a SD com alterações endócrinas, como por exemplo o cretinismo devido uma insuficiência da tireóide. No entanto, o cientista Lionel Penrose em 1949, publicou um estudo com 1300 casos clínicos de SD, no qual elucidou que haveria relação da SD com fatores genéticos e ambientais e a maioria dos casos de mongolismo havia associação da idade materna tardia (acima dos 35 anos) como fator de risco. Além

disso, Penrose descreveu a SD como uma malformação fetal (Streda; Vasques, 2022).

Por fim, em 1969, os geneticistas Raymond Turpin e seu aluno Jérôme Lejeune publicam o primeiro artigo intitulado *Human afflictions and chromosomal aberrations*, que revela a existência de um cromossomo extra, totalizando 47 cromossomos, com a tese de que a SD é um distúrbio em decorrência do excesso de material genético, sendo a mais frequente malformação congênita. Turpin e Lejeune foram os pioneiros em utilizar as seguintes terminologias: oligofrênico, debilidade mental, deficiência mental (Streda; Vasques, 2022).

2.2 A SÍNDROME DE DOWN: SUAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E FENOTÍPICAS

A SD tem como causa a presença de três cópias do cromossomo 21 do Homo sapiens (HSA21), em vez de duas. Ela pode se apresentar de três formas: Trissomia 21, SD com translocação e SD em mosaico. A forma clássica é a Trissomia do 21, com 95% dos casos. A trissomia do 21 ocorre quando durante a divisão meiótica, ocorre uma não disjunção. Este processo celular normalmente ocorre antes ou no momento da concepção; em virtude do esperma ou o óvulo não separar sua HSA21. Com este processo, o embrião terá três cópias do HSA21, em vez de duas. A SD de translocação, com frequência de 3%, ocorre antes ou no momento da concepção, uma vez que uma parte do HSA21 é translocada para um cromossomo diferente. Assim, as crianças com este tipo de SD terão as duas cópias normais, mas também ganharão o material genético do outro HSA21 que está ligado a um cromossomo diferente. A forma menos frequente da SD é a em mosaico (frequência de 2%). O termo mosaico implica uma mistura de células geneticamente diferentes que se desenvolveram a partir de um único zigoto. Esses indivíduos terão algumas células com três cópias do cromossomo 21 e outras com contagem normal de dois cromossomos. Haja vista, os indivíduos com a forma mosaico da SD tendem a apresentar menos características fenotípicas da SD (Abukhaled; Hatab; Awadhalla; Hamdan, 2024)

Quanto às características fenotípicas, estas incluem: baixa estatura, fenda palpebral oblíqua, prega palmar transversa única, dismorfia facial, orelhas com baixa implantação e hipotonia muscular generalizada (Coutinho *et al*, 2021). Entretanto, outras manifestações podem surgir, incluindo hipotireoidismo, doenças autoimunes,

cardiopatias, deficiência intelectual, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, apneia obstrutiva do sono, alterações visuais e perda auditiva (Abukhaled; Hatab; Awadhalla; Hamdan, 2024).

2.3 SÍNDROME DE DOWN E PERDA AUDITIVA

A incidência de perda auditiva em crianças com SD é significativamente maior, chegando a 78%, com a maioria apresentando perda auditiva condutiva. As estimativas de perda auditiva congênita em crianças com SD variam de 15% a 20% (Tedeschi; Roizen; Taylor; Murray; Curtis; Parikh, 2015; Schrijver; Topsakal; Wojciechowski; Heyning; Boudewyns, 2019).

Embora as crianças com SD apresentem uma incidência maior de diversos tipos de perda auditiva, incluindo sensorineural, condutiva e mista, quando comparadas à população em geral (Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Nightengale; Yoon; Wolter-Warmerdam; Daniels; Hickey, 2017), também há evidências de que essa condição está associada a um início precoce de perda auditiva relacionada à idade (Buchanan, 1990). Um estudo com uma amostra de 1088 crianças com SD detectou que 921 apresentaram perda auditiva em pelo menos uma orelha, em torno de 19% apresentaram grau moderado ou maior, sendo a condutiva o tipo mais comum, seguidas pela perda auditiva mista e sensorineural (KREICHER; WEIR; NGUYEN; MEYER, 2018).

Como visto, a perda auditiva sensorineural apresenta uma baixa prevalência em crianças com SD (Schrijver; Topsakal; Wojciechowski; Heyning; Boudewyns, 2019). Entretanto, a investigação etiológica pode permitir identificar uma causa subjacente específica, como por exemplo uma deficiência do nervo coclear que foi encontrada em quatro crianças com SD e surdez unilateral (Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005).

A perda auditiva congênita ou adquirida no início da vida impacta significativamente no desenvolvimento global da criança. Está associada a alterações na linguagem, desenvolvimento cognitivo, psicossocial e educacional. Há evidências contundentes de que a TANU reduz sobremaneira a idade de diagnóstico e intervenção de perda auditiva e que crianças que são diagnosticadas e reabilitadas precocemente com dispositivos eletrônicos aplicados à surdez apresentam melhor desempenho no desenvolvimento da linguagem, vocabulário e qualidade de vida do

que crianças que não foram submetidas a TANU (Neumann; Mathmann; Chadha; Euler; White, 2022).

Especialmente na SD as habilidades de linguagem expressiva ficam aquém das habilidades cognitivas (Shott; Joseph; Heithaus, 2001). Assim, o diagnóstico e tratamento precoce da perda auditiva têm o potencial de melhorar essas habilidades de linguagem que podem afetar indiretamente os custos educacionais e profissionais requeridos por esses indivíduos (Chapman; Hesketh, 2001).

Neste contexto da TANU, elevadas taxas de falha nos testes são relatadas em neonatos com SD e mais da metade dessas falhas confirmam a perda auditiva condutiva (Carvalho; Couto; Costa; Hein; Santos, 2016).

Ter ao menos um indicador de risco para a perda auditiva, seja por malformação craniofacial ou por síndrome genética pode aumentar de maneira expressiva as falhas nos programas de TANU (Kumar, 2015; Silva; Lopez, Montovani, 2016).

Sendo assim, a avaliação e o monitoramento da audição dos indivíduos com SD, em qualquer faixa etária, se faz necessária para a melhora de sua qualidade de vida de uma forma geral.

2.4 SÍNDROME DE DOWN E POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO

O exame de PEATE é amplamente reconhecido como uma ferramenta de referência para a detecção de perda auditiva e monitoramento da função auditiva nos primeiros anos de vida. Sua aplicabilidade no diagnóstico audiológico de indivíduos com SD tem sido investigada em diferentes faixas etárias ao longo de muitos anos, revelando aspectos importantes sobre o desenvolvimento auditivo nessa população.

Em crianças com SD, diversos estudos demonstram variações significativas nas latências das ondas obtidas no PEATE. Kaga e Marsh (1986) examinaram 37 crianças com SD e observaram ausência de respostas auditivas em 38% (n=12) dos casos. Entre aquelas que tiveram presença de resposta, houve tanto encurtamento quanto prolongamento nas latências das ondas I (n=2, 5%) e V (n = 7, 19%) e , intervalo interpico I - V mais curto (n = 8, 22%), em relação ao grupo controle. Em contrapartida, também foi observado o prolongamento da onda I (n = 13, 35%), prolongamento da onda V (n = 5, 14%), indicando uma alta incidência de perda

auditiva em níveis de orelha média e interna, além de possíveis anomalias no sistema auditivo.

Complementando esses achados, Jiang, Wu e Liu (1990) estudaram 14 crianças com SD, de um mês a três anos, e constataram limiares eletrofisiológicos elevados e pequena diferenciação da onda I, especialmente em crianças menores de dois anos. À medida que as crianças envelheciam, houve uma melhora na diferenciação da onda I e uma redução gradual dos limiares elevados, sugerindo um atraso no desenvolvimento da audição periférica, embora a possibilidade de déficits auditivos persistentes e anomalias na via auditiva do tronco encefálico não possa ser descartada.

Adicionalmente, Kręcicki, Zalesska-Kręcicka, Kubiak, Gawron (2005) analisaram 70 crianças e adolescentes com SD sem alterações de orelha média e encontraram latências do intervalo interpico I-III significativamente encurtadas em crianças menores de um ano. Em contraste, crianças mais velhas com SD apresentaram latências da onda III e do intervalo interpico I-III significativamente maiores em comparação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que os valores de latência estabelecidos para crianças sem SD podem não ser adequados para indivíduos com SD.

Nos adultos com SD, os estudos também apontam para características distintas nas respostas do PEATE. Kakigi e Kuroda (1992) investigaram 37 adultos com SD e observaram que, exceto pelo intervalo IV-V, as latências absolutas e interpicos eram mais curtas quando comparadas ao grupo controle. A amplitude da onda V e a relação de amplitude V/I foram menores, o que foi atribuído ao menor tamanho do tronco cerebral ou a uma velocidade de condução mais rápida. Ainda assim, a latência prolongada IV-V e a menor onda V sugerem possíveis disfunções fisiológicas entre a ponte superior e o mesencéfalo inferior. Em um estudo semelhante, Forti *et al.* (2008) relataram que, em 19 adultos com SD e audição normal confirmada pela audiometria tonal liminar, as latências das ondas III e V, assim como os intervalos interpicos III-V e I-V, foram significativamente encurtados em comparação com controles normais. Esses achados foram associados ao menor tamanho do cérebro e às vias auditivas aferentes mais simplificadas em indivíduos com SD.

Esses estudos, coletivamente, indicam que, independentemente da faixa etária, indivíduos com SD tendem a apresentar um encurtamento das latências absolutas do PEATE em comparação a indivíduos sem SD, diante da ausência de

alterações de orelha média. Essas evidências sugerem que as diferenças estruturais e funcionais no sistema auditivo de indivíduos com SD influenciam as respostas auditivas ao longo da vida.

3 METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada de acordo com o protocolo registrado no PROSPERO (CRD42023424139) e foi relatada segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 (Page; Mckenzie; Bossuyt; Boutron; Hoffmann; Mulrow; Shamseer; Tetzlaff; Brennan, 2021).

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos observacionais (transversais, coorte e caso-controle) que realizaram avaliação do PEATE em lactentes com SD até dois anos de idade, que tiveram seus resultados comparados com lactentes sem SD, da mesma faixa etária.

Foram excluídos da pesquisa: (1) cartas ao editor, diretrizes, revisões sistemáticas, metanálises e resumos; (2) estudos que não aplicaram o PEATE para investigação da integridade da via auditiva; (3) não analisou os parâmetros do PEATE; (4) não comparou lactentes com e sem SD; (5) estudos indisponíveis e que não foram resgatados após o contato com o autor correspondente; (6) não avaliaram lactentes com SD; (7) analisou em conjunto os dados dos grupos com SD que incluiu lactentes e crianças ou adolescentes ou adultos.

3.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

A busca foi conduzida no dia 10 de outubro de 2023, nas principais bases de dados da saúde, incluindo a literatura cinzenta (PubMed, LILACS, Scopus, Web of Science, Embase, Proquest, Livivo e Google Scholar), sem restrição de idioma e ano de publicação. Busca manual e investigação da lista de referências dos estudos incluídos também foi realizada para verificar possíveis artigos relevantes que não foram identificados na busca principal.

3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A questão norteadora responsável por conduzir as estratégias de buscas foi elaborada com base no tema de pesquisa e orientada pela estratégia PECOS (*Patient, Exposure, Comparison, Outcomes, Studies*). Assim foi estabelecida a seguinte pergunta: “Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?” (Tabela 1).

Tabela 1 - Pergunta-chave elaborada pela estratégia PECOS

	“Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?”
P	Lactentes com síndrome de Down
E	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
C	Lactentes sem síndrome de Down
O	Alteração no potencial evocado auditivo de tronco encefálico
S	Estudos observacionais

Fonte: elaborado pela autora

A estratégia de busca foi elaborada a fim de identificar os registros potencialmente elegíveis. A seleção dos unitermos foi realizada a partir do vocabulário de indexação da PubMed, *Medical Subject Headings* (MeSH Terms) e na biblioteca de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), no idioma inglês e português. A partir disto os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

O Apêndice 1 mostra informações adicionais sobre estratégias de busca para todas as bases de dados.

3.5 PROCESSO DE SELEÇÃO

A etapa de seleção foi realizada em duas fases. Na fase um, os títulos e resumos de todas as citações coletadas do banco de dados foram triados de forma

independente e cega por três revisores (FZ; GER; DPCS). Os estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade foram excluídos. Na fase dois, os mesmos três revisores aplicaram os critérios de elegibilidade ao texto completo dos estudos. Os conflitos foram resolvidos em uma discussão de consenso entre os revisores.

Foram utilizados dois *softwares* gerenciadores de referências (*EndNote Web®* e *Rayyan - Intelligent Systematic Review*) para coletar as referências, excluir as duplicatas e garantir a etapa independente e cega de análises pelos revisores em ambas as fases.

3.6 PROCESSO DE COLETA DOS DADOS

Dois revisores coletaram as informações dos artigos incluídos (FZ e GER). Os dados coletados consistem em características do estudo (autor, ano de publicação, país e desenho do estudo), características da população (tamanho da amostra e idade média dos participantes), características de exposição (parâmetros de registro e avaliação do PEATE) e as características de desfecho (resultados da avaliação do PEATE e os principais achados eletrofisiológicos).

As divergências foram resolvidas através de discussão e acordo mútuo entre revisores.

Para os estudos que não foram encontrados na íntegra, foram realizadas três tentativas de contato com o autor correspondente com intervalo de tempo de uma semana entre as tentativas. Na ausência de resposta, o documento foi excluído com a devida justificativa. No Apêndice 2 foram relatados os artigos excluídos com as devidas justificativas.

3.7 ITENS DE INFORMAÇÃO

Nesta revisão, foram relatadas as medidas resumidas da comparação entre as respostas do PEATE de lactentes com e sem SD e a significância estatística quando presente. Os dados extraídos foram revisados e julgados por dois revisores independentes.

3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi feita por meio do Joanna Briggs Institute (JBI) – *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* (Munn; Moola; Lisy; Ritiano; Tufanaru, 2015) e *Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* (Moola; Munn; Sears; Sfetcu; Currie; Lisy; Tufanaru; Qureshi; Mattis; Mu, 2015). As ferramentas apresentam oito domínios para estudos transversais e 11 domínios para estudos de coorte. Esta avaliação foi realizada de forma independente e cega por dois revisores (DPSC e GER). As discordâncias existentes foram resolvidas em uma reunião de consenso.

As decisões sobre a pontuação da ferramenta utilizada foram acordadas entre os revisores antes da avaliação crítica, cada critério avaliado foi julgado em “sim” ou “não”. Se não fossem relatados detalhes suficientes no estudo, o risco de viés foi considerado “não claro” (Moola; Munn; Sears; Sfetcu; Currie; Lisy; Tufanaru; Qureshi; Mattis; Mu, 2015; Munn; Moola; Lisy; Ritiano; Tufanaru, 2015). Os estudos incluídos foram julgados como “alto risco”, “risco moderado” e “baixo risco” quando os domínios com respostas “sim” representavam 0–49%, 50–69%, 70% ou mais, respectivamente, para os domínios avaliados de cada *checklist* (Araujo; Schroder; Araujo; Cavalcante-Leão; Stechman-Neto; Zeigelboim; Santos; Guariza-Filho, 2019).

A figura da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi gerada pelo software *Revman 5 (Review Manager 5; The Cochrane Collaboration)*.

3.9 SÍNTESE DO MÉTODO

Para mensurar o tamanho do efeito entre os parâmetros do PEATE (latências absolutas das ondas I, III e V e do intervalo interpico I - V) entre os lactentes com e sem SD, foi realizada a metanálise. As estimativas de tamanho de efeito foram calculadas por meio de diferenças das médias (MD) para as latências absolutas e interpico do PEATE, considerando a disponibilidade dos dados. O modelo de efeito randômico foi considerado devido à heterogeneidade dos estudos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e Teste I^2 .

Todas as análises e gráficos foram realizados e elaborados no *software Revman 5 (Review Manager 5; The Cochrane Collaboration)* (Figura 2). O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%, e foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

3.10 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada usando a classificação *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, sendo analisada em todos os seus domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão. A certeza das evidências geradas foi julgada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando cinco domínios: risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação (Oxman Vist; Kunz; Falck-Yutter.; Alonso-Coello; Schünemann, 2008).

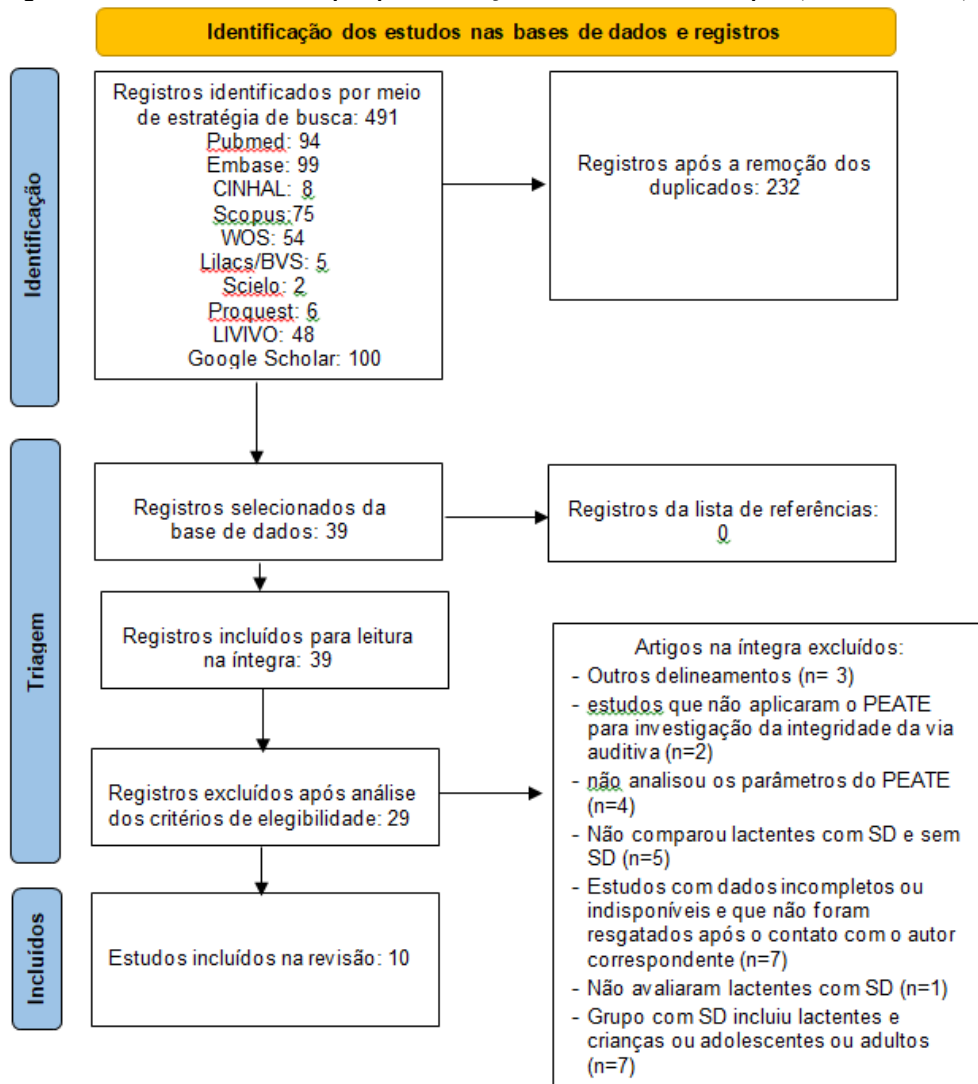
Dois investigadores independentes, previamente treinados, avaliaram a certeza das evidências e as divergências foram resolvidas por um consenso. Uma tabela com os resultados foi gerada usando o software online (GRADEpro GDT; the GRADE Working Group).

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia de busca realizada nas bases de dados científicas resultou em 491 artigos. Excluindo 259 artigos duplicados, foram selecionados 232 artigos para leitura do título e do resumo. Desses artigos, 39 foram selecionados para leitura na íntegra (fase 2), dos quais 29 foram excluídos (Apêndice 2), nenhum artigo foi incluído de forma manual, resultando assim em dez artigos incluídos para a síntese narrativa (Figura 2).

Figura 2 - Diagrama de fluxo de critérios de pesquisa e seleção de literatura. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2024



4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Um resumo das características dos estudos quanto à autoria, ano, país, dados da amostra, parâmetros e resultados eletrofisiológicos do PEATE, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos (n=10)

Autor, ano (país)	Desenho do estudo	Amostra	Parâmetros do PEATE	Desfecho Eletrofisiológico
Arão, 1991 (Japão)	Transversal	Grupo SD: 81 orelhas, idade: 3 meses a 16 anos; média de 3,3 anos Grupo controle: 160 orelhas, idade: 3 meses a 8 anos; média de 1,9 anos	Uso de Sedação Transdutor: não informado Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: 10 ms Intensidade: 80 dBnNA Limiar: até 30 dBnNA Varredura: 1024 estímulos Velocidade: não informada Filtro: 32-1500 Hz Analisado intervalo I – V entre os grupos Resultados apresentados por faixa etária (0, 6, 12, 18 e 24 meses)	Os resultados mostram que o intervalo interpico (intervalo I-V) em crianças com menos de 18 meses é significativamente menor na SD, mas não é encurtado em crianças mais velhas e em adultos jovens com SD em comparação com o grupo controle. Isto sugere que os casos de SD com audição normal apresentam tempos de condução neural semelhantes após a maturação do SNC. Esses achados indicam que o tempo de condução neural reduzido em bebês com SD está associado à maturação neurológica mais precoce.
Chen, 2005 (Taiwan)	Transversal	Grupo SD: 30, orelhas, idade média 3,4 meses (6 – 18 meses) Grupo Controle: 25 orelhas, idade média 2,8 meses (7 – 16 meses)	Sono natural Transdutor: TDH 49P Tipo de estímulo: clique Polaridade: alternada Janela: 20 ms Intensidade: 70 - 80 dBnNA Limiar: até 20 dBnNA Varredura: 2048 estímulos Velocidade: 13.1 cliques/s Filtro: 100-3000 Hz	Os resultados mostraram que, a latência da onda V e o intervalo interpico I-V em lactentes com SD foram menores do que nos controles, mas não foram estatisticamente significativos. Encontraram seis crianças com SD sem resposta a estímulos sonoros (limiar auditivo superior a 80 dBnNA) e três com latência prolongada da onda I. Esses resultados revelaram alta incidência de déficit auditivo periférico na SD durante o primeiro ano de vida.

Folsom, et al., 1983 (EUA)	Coorte	<p>Grupo SD: 38 crianças (avaliados com 3, 6 e 12 meses)</p> <p>Grupo controle: 35 crianças (avaliados com 3, 6 e 12 meses)</p>	<p>Sono natural</p> <p>Transdutor: supra-aural</p> <p>Tipo de estímulo: clique</p> <p>Polaridade: rarefeita</p> <p>Janela: não relatada.</p> <p>Intensidade: 60, 40 e 20 dBnNA</p> <p>Limiar: até 20 dBnNA</p> <p>Varredura: 1024 estímulos</p> <p>Velocidade: 13.3 cliques/s</p> <p>Filtro: 100-3000 Hz</p> <p>Compararam a latência da onda I e da onda V entre os grupos</p>	<p>Todos os participantes tiveram presença de PEATE a 20 dBnNA e valores normais de latência da onda I.</p> <p>Houve diferenças significativas nas latências da onda V entre os grupos e ao longo da idade, com uma tendência para intervalos I-V mais curtos no grupo com SD aos 12 meses, nas intensidades de 40 e 60 dBnNA.</p>
Hattori, et al. 1986 (Japão)	Transversal	<p>Grupo SD: 125 crianças (2 meses a 13 anos), dessas 55 tinham idade entre 2 meses a 2 anos)</p> <p>Grupo controle: 36 crianças (1 mês a 13 anos)</p>	<p>Uso de sedação</p> <p>Transdutor: fones de ouvido</p> <p>Tipo de estímulo: clique.</p> <p>Polaridade: não informada</p> <p>Janela: não informada</p> <p>Intensidade: 110 dBnPS</p> <p>Limiar: não pesquisado</p> <p>Varredura: 2000 estímulos</p> <p>Velocidade: 10 cliques/s</p> <p>Filtro: 1000 Hz</p>	<p>Em ambos os grupos a latência de cada onda diminuiu com a idade. Houve aumento da latência da onda I (nos grupos com perda auditiva periférica), e onda I mais encurtada na ausência de perda periférica, com encurtamento dos interpicos I-V entre seis meses até seis anos de idade.</p>
Jiang, Wu, Liu, 1990 (Austrália)	Coorte	<p>Grupo SD: 14 lactentes (1 mês a 3 anos)</p> <p>Grupo controle: 134 lactentes (1 mês a 3 anos)</p>	<p>Uso de sedação</p> <p>Transdutor: fones de ouvido com blindagem elétrica e magnética</p> <p>Tipo de estímulo: clique</p> <p>Polaridade: rarefeita</p> <p>Janela: não informada</p> <p>Intensidade: 80 dBnNA</p> <p>Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V</p> <p>Varredura: 1024 estímulos</p> <p>Velocidade: não informada</p> <p>Filtro: 100-2000 Hz</p>	<p>No grupo SD, três lactentes com menos de três meses de idade, a onda I não pôde ser detectada em dois lactentes e foi pouco diferenciada em um lactente. Os limiares foram acentuadamente elevados (maiores que 50 dBnNA) em todas as seis orelhas dos três lactentes.</p> <p>Em oito crianças de quatro a 15 meses de idade, os limiares de resposta foram elevados (maior que 20 dBnNA). Onda I pouco diferenciada quando o limiar era superior a 50 dBdBNNA. A amplitude da onda V foi ligeiramente menor. Houve também encurtamento da latência dos interpicos I-V quando comparados ao grupo controle. Duas crianças de 18 e 27 meses de idade apresentavam onda I bem reconhecida, limiar levemente elevado em três orelhas e limiar normal em uma orelha.</p>
Kaga, Marsh, 1986 (Japão)	Transversal	<p>Grupo SD: 17 lactentes (4 meses a 2 anos)</p> <p>Grupo controle: 78 lactentes (1-18 meses)</p>	<p>Uso de sedação</p> <p>Transdutor: TDH-39</p> <p>Tipo de estímulo: clique</p> <p>Polaridade: não informada</p> <p>Janela: não informada.</p> <p>Intensidade: 85 dBnNA</p> <p>Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V</p>	<p>Os resultados demonstram uma alta incidência de perda auditiva em decorrência a possíveis alterações na orelha média e interna, e os autores sugeriram alteração no tronco encefálico em crianças japonesas com SD.</p>

			Varredura: 2000 estímulos Velocidade: 10 cliques/s Filtro: não informado	
Kittler, <i>et al.</i> , 2009 (EUA)	Transversal	Grupo SD: 15 recém-nascidos (24 horas após o nascimento) Grupo controle: 15 recém-nascidos (24 horas após o nascimento)	Sono natural Transdutor: inserção Tipo de estímulo: clique Polaridade: rarefeita Janela: não informada. Intensidade: 80 dBnNA Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 2048 estímulos Velocidade: 12,9 cliques/s Filtro: não informado	O grupo de recém-nascidos com SD apresentou latências mais curtas para as ondas III e V e menores intervalos interpicos I-III e I-V.
Kreciki, <i>et al.</i> , 2005 (Polônia)	Transversal	Grupo SD: 70 crianças (2 meses a 17 anos) Grupo controle 1: 30 crianças até 1 ano Grupo controle 2: 30 crianças maiores de 1 ano	Uso de sedação ou sono natural Transdutor: não informado Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: não informada. Intensidade: 70 dBnNA ou até 105 dBnNA Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 1024 estímulos Velocidade: 20 cliques/s Filtro: 100-2000 Hz	Houve encurtamento das latências absolutas das ondas I e III e dos interpicos I-III em crianças com SD até um ano de idade, em comparação com crianças mais velhas com SD e com o grupo controle. O encurtamento das latências em crianças com SD com menos de um ano pode estar relacionado com a maturação acelerada do sistema nervoso ou com distúrbios anatômicos e/ou funcionais do sistema nervoso central
Miyanomae, <i>et al.</i> 1987 (Japão)	Transversal	Grupo SD: 48 crianças (1 mês a 7 anos), porém 35 foram comparadas ao grupo controle Grupo controle: crianças sem SD, não informado o tamanho da amostra	Uso de sedação ou sono natural Transdutor: não informado Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: 10ms. Intensidade: 100 dBNPS Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 1024 estímulos Velocidade: 10 cliques/s Filtro: 100-2000 Hz	O encurtamento do intervalo I – V tornou-se gradualmente perceptível entre os dez meses e um ano de idade, acredita-se que isso se deve principalmente ao encurtamento do intervalo I - III.
Sato & Suzuki, 2014 (Japão)	Transversal	Grupo SD: 23 recém-nascidos(40,1 ± 1,3 semanas) Grupo controle: 23 recém-nascidos(39,8 ± 1 semana)	Não informado os parâmetros do PEATE	Aumento da latência da onda I dos recém-nascidos com SD em comparação ao grupo controle, enquanto a onda V e as latências interpicos III-V e I - V foram mais curtas nos recém-nascidos com SD em relação ao controle.

Dos dez artigos incluídos, seis artigos foram publicados em inglês (Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Sato; Suzuki, 2014) e quatro foram publicados em japonês (Arão; Niwa, 1991; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987). Quanto ao local dos estudos, cinco estudos foram realizados no Japão, dois nos Estados Unidos, um na Polônia, um em Taiwan e um na Austrália. O período de publicação variou entre 1983 a 2014.

O tamanho da amostra variou entre 14 a 125 participantes, com idade entre recém nascidos a 18 anos, como é possível notar, alguns estudos incluíram adultos jovens em suas amostras, porém as análises e as comparações realizadas neste estudo foram feitas apenas com os desfechos de interesse, de lactentes até dois anos de idade.

Com relação ao desenho do estudo, oito estudos foram de delineamento transversal (Arão; Niwa, 1991; Chen; Fang, 2005; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Sato; Suzuki, 2014) e dois estudos de coorte (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Jiang; Wu; Liu, 1990).

Os dez estudos incluídos realizaram análises no PEATE de lactentes e ou crianças com SD, permitindo observar semelhanças e diferenças metodológicas. A divisão dos grupos em SD e controle foi feita em todos os estudos (Arão; Niwa, 1991; Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Sato; Suzuki, 2014). O uso do estímulo clique apareceu em nove deles (Arão; Niwa, 1991; Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Kręcicki *Et Al*, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987). A análise da latência e intervalo entre ondas foi realizada por todos. Além disso, sete estudos avaliaram limiares auditivos (Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Sato; Suzuki, 2014), desses seis tinham em sua amostra crianças

com SD com algum tipo e grau de perda auditiva (Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987). O uso da sedação foi relatado em quatro estudos (Arão; Niwa, 1991; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986), em três estudos, o exame foi feito durante o sono natural (Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Kittler; Phan; Gardner, 2009), dois estudos usaram ou a sedação ou o sono natural (Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987) e um estudo não informou o estado do paciente no momento da avaliação (Sato; Suzuki, 2014). Os transdutores, velocidade do estímulo e filtros variaram conforme o protocolo em cada centro de pesquisa (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005).

4.3 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

Os estudos foram avaliados quanto à qualidade metodológica seguindo o JBI (*Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*). Nas figuras 2 e 3 detalha-se as perguntas elencadas por duas revisoras no que concerne ao risco de viés dos estudos incluídos.

Dois revisores (GER e DPCS) realizaram a avaliação do risco de viés de forma independente e julgaram os artigos incluídos, marcando cada critério de avaliação como: “alto”, quando o estudo teve pontuação “sim” menor que 49%; “moderado”, quando o estudo teve entre 50% e 69% de pontuações “sim”; e “baixo”, quando o estudo teve mais de 70% das pontuações “sim” para questões de risco de viés. Quando necessário, as discordâncias foram resolvidas por meio de uma reunião de consenso.

Dentre os oito estudos transversais incluídos, dois (Arão; Niwa, 1991; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987) apresentaram moderado risco de viés, sendo o escore de 62% no estudo de Arão e Niwa (1991) e 50% para Miyanomae, Yoshida, Nomoto e Yoshioka (1987), os demais tiveram “baixo” risco de viés, ou seja, todos obtiveram o escore de 75% (Chen; Fang, 2005; Hattori; Murata;

Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Kręcicki; Zaleska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Sato; Suzuki, 2014) (Figura 3).

Figura 3 - Análise do risco de viés dos estudos transversais incluídos

	ARÃO 1991	CHEN 2005	HATTORI 1986	KAGA 1986	KITTLER 2009	KREČICKI 2005	MIYANOMAE 1987	SATO 2014	
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	+	+	+	+	+	+	+	+	
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	+	+	+	+	+	+	+	+	
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	+	+	+	+	+	+	?	+	
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	+	+	+	+	+	+	+	+	
5. Were confounding factors identified?	+	+	+	+	+	+	?	?	-
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	+	+	+	+	+	+	?	?	-
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	+	+	+	+	+	+	+	+	
8. Was appropriate statistical analysis used?	+	+	+	+	+	+	?	+	-

Fonte: Adaptado de JBI *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*

Dos estudos que apresentaram moderado risco de viés, os pontos negativos na qualidade metodológica foram atribuídos a não identificação de possíveis fatores de confusão na amostra, a não adoção de estratégias para lidar com os fatores de confusão nos grupos investigados e pela falta de manejo estatístico dos dados (Arão; Niwa, 1991, Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987) e a descrição pouco precisa da forma em que foi medida a exposição (Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987).

Nos dois estudos observacionais de coorte foi verificado que um deles apresentou alto risco de viés com escore de 45% (Folsom; Widen; Wilson, 1983) e o outro com baixo risco de viés apresentando a pontuação de 100% (Jiang; Wu; Liu, 1990) (Figura 4).

Figura 4 - Análise do risco de viés dos estudos de coorte incluídos

	Jiang 1990	Folsom 1983	
	+	+	1. Were the two groups similar and recruited from the same population?
	+	+	2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
	+	+	3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
	+	?	4. Were confounding factors identified?
	+	?	5. Were strategies to deal with confounding factors stated?
	+	?	6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?
	+	+	7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
	+	?	8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?
	+	?	9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?
	+	?	10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?
	+	+	11. Was appropriate statistical analysis used?

Fonte: adaptado de JBI *Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*

Para o estudo que apresentou alto risco de viés, os pontos negativos na qualidade metodológica foram atribuídos a pouca precisão na identificação dos fatores de confusão, nas estratégias em lidar com esses fatores, bem como se os grupos eram livres do desfecho no início do estudo, na descrição do tempo de acompanhamento para que os desfechos ocorressem, no seguimento da amostra investigada e no manejo estatístico (Folsom; Widen; Wilson, 1983).

4.4 RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS

Arão e Niwa (1991) avaliaram o PEATE de 81 crianças e 20 adultos com SD e audição normal, comparando-os com um grupo controle pareado por idade e sexo. Observou-se que o intervalo interpico I - V era significativamente mais curto nos lactentes com SD com menos de 18 meses de idade. No entanto, essa redução não foi detectada em crianças com mais de 18 meses e adultos jovens com SD. Esses achados sugerem uma maturação neurológica precoce no grupo com SD.

Chen e Fang (2005) investigaram as funções sensoriais das vias periféricas a centrais em lactentes com SD por meio de potenciais evocados sensoriais. A casuística foi composta por 30 lactentes com SD e 25 lactentes do grupo controle. Em relação ao PEATE, nove lactentes com SD tiveram resultados alterados: seis tiveram perda auditiva (limiar auditivo superior a 80 dB) e três tiveram aumento da latência absoluta da onda I. Nos 21 restantes, não houve diferença estatística significativa em

comparação ao grupo controle. Os autores sugerem acompanhamento audiológico nos primeiros seis meses de vida no intuito de identificar e intervir precocemente em possíveis problemas sensoriais para garantir um desenvolvimento saudável e adequado das crianças com SD.

Folsom, Widen, Wilson (1983) estudaram o PEATE de 38 lactentes com SD nas idades de três, seis e 12 meses, comparando-os com 35 lactentes com desenvolvimento típico. Verificaram que a latência absoluta da onda V foi significativamente mais curta com o aumento da idade em lactente com SD. Essas diferenças foram mais pronunciadas em níveis de intensidade mais altos (40 e 60 dBnHL) e concluem que as curvas de latência-intensidade de lactentes com desenvolvimento típico não servem como valores normativos para lactentes com SD e que a função coclear é diferente em lactentes com SD aos 12 meses de idade.

Hattori *et al.* (1986) avaliaram o PEATE de 125 crianças com SD, sendo dez menores que seis meses de idade, dez entre seis meses a um ano de idade, 31 com um ano de idade, 25 com dois anos de idade, 12 com três anos de idade, 25 entre quatro e sete anos de idade e 12 maiores de sete anos de idade. Os resultados foram comparados a um grupo de 36 crianças (um mês a 13 anos de idade) com audição normal e sem anormalidades neurológicas, além de seis adultos saudáveis. As crianças com SD apresentaram uma tendência de encurtamento da latência das ondas com o aumento da idade. A latência média da onda I foi maior nas crianças com SD dos zero aos seis anos, enquanto as ondas III e V não mostraram tendência consistente. A diferença média do intervalo interpico I - V foi significativamente menor dos seis meses aos seis anos, com uma diferença particularmente notável aos três anos de idade. Concluíram que o PEATE mostrou alterações características em crianças com SD e foi considerado útil para identificar crianças com alterações auditivas.

Jiang, Wu e Liu (1990) avaliaram 14 lactentes com SD entre um mês e três anos de idade. Todos os lactentes abaixo de dois anos apresentaram PEATE com limiar elevado em uma ou ambas as orelhas, sugerindo uma alta ocorrência de déficits auditivos periféricos. Com o aumento da idade até três anos, o limiar elevado diminuiu gradualmente e a diferenciação da onda I melhorou. O intervalo interpico I - V foi ligeiramente mais curto e a amplitude da onda V foi menor do que o grupo controle, sem mudanças com o avanço da idade. Os autores concluíram que o desenvolvimento da audição periférica é atrasado em lactentes com SD, evidenciado por limiares

elevados e ondas do PEATE mal definidas durante a infância. Embora haja uma melhora gradual nesses aspectos, com o aumento da idade até três anos, ainda persistem déficits auditivos que não podem ser excluídos. Além disso, sugerem que o funcionamento e o desenvolvimento da via auditiva do tronco encefálico também podem ser anormais no grupo com SD.

Kaga e Marsh (1986) avaliaram o PEATE de 37 lactentes e crianças japonesas com SD, comparando os resultados com a audiometria comportamental. Doze casos não apresentaram respostas em ambos os testes. Os demais achado do PEATE em relação ao controle, pareado por idade foram classificados em seis tipos: latências mais curtas da onda I (dois casos, 5%), latências mais curtas da onda V (sete casos, 19%), interpico I - V mais curtos (oito casos, 22%), prolongamento da onda I (13 casos, 35%), prolongamento da onda V (cinco casos, 14%) e não houve prolongamento do interpico I - V em nenhum caso. Os resultados demonstram uma alta incidência de perda auditiva nos níveis da orelha média e interna e sugerem alteração no tronco encefálico em crianças japonesas com SD.

Kittler, Phan, Gardner (2009) realizaram o PEATE em 15 recém-nascidos com SD (de 32 a 42 semanas de idade pós concepcional), comparados com 15 recém-nascidos pareados por sexo, idade e peso para controle. Observaram latências mais curtas para as ondas III e V e para os intervalos interpicos I-III e I-V nos recém-nascidos com SD, sugerindo um padrão diferente de maturação auditiva nesses casos.

Kręcicki, Zalesska-Kręcicka, Kubiak, Gawron (2005) avaliaram 70 crianças entre dois meses e 17 anos com SD, sem alterações de orelha média, por meio do PEATE observando um encurtamento das latências absolutas das ondas I e III e do intervalo interpico I-III em crianças com SD até um ano de idade, em comparação com crianças mais velhas com SD e com o grupo controle, sem SD. Em crianças maiores de um ano, houve prolongamento significativo da latência absoluta da onda III e do intervalo interpico I - III, sugerindo possíveis distúrbios anatômicos e/ou funcionais do sistema nervoso central.

Miyanomae, Yoshida, Nomoto, Yoshioka (1987) avaliaram o PEATE em 48 lactentes e crianças com SD com idades entre um mês e sete anos. Observaram um encurtamento do intervalo interpico I - V entre dez meses a um ano de idade devido ao encurtamento do intervalo interpico I - III e este se manteve significativamente mais

curtos nas crianças com SD após os dois anos de idade, possivelmente devido ao tamanho reduzido do tronco encefálico na SD.

Sato e Susuki (2014) constataram ao avaliar o PEATE de 23 recém-nascidos japoneses com SD, com idade média de 20,6 dias após o nascimento e comparados com recém-nascidos sem SD pareados por sexo, idade e peso que, a latência absoluta da onda I foi maior, enquanto as latências da onda V e os intervalos interpicos III-V e I - V foram mais curtos em comparação ao controle. Concluíram que há uma anormalidade no desenvolvimento da orelha interna de recém-nascidos com SD e que estudos com amostras maiores são necessários.

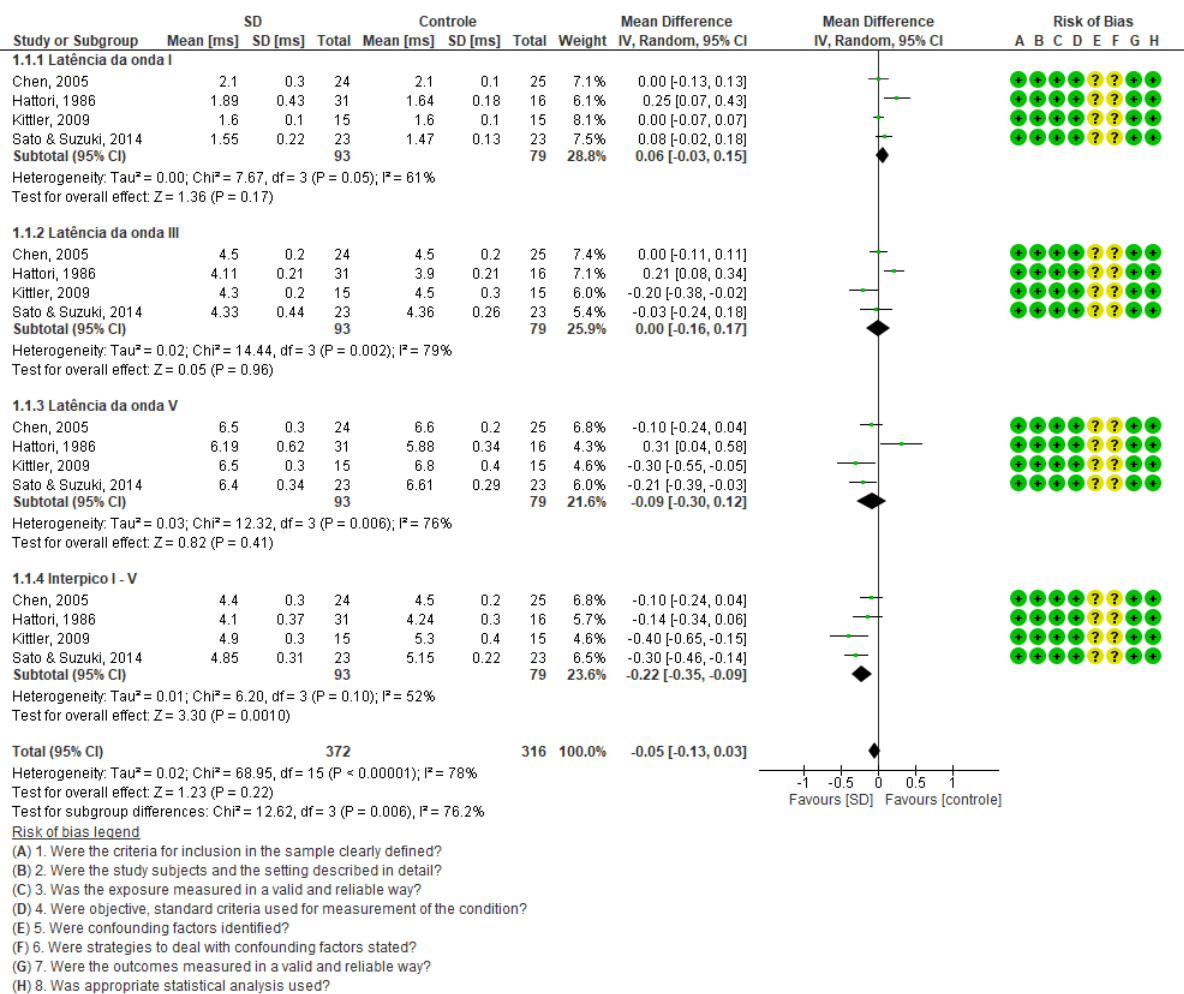
4.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foi realizada uma síntese qualitativa agrupando e comparando dados relatados nos estudos incluídos em relação aos seus resultados (Tabela 2). Os dados apontam que os lactentes com SD apresentam alterações nos parâmetros do PEATE. Há uma tendência geral de latências mais curtas e intervalos interpicos reduzidos, especialmente para as latências absolutas das ondas I (Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005) e V (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Kaga; Marsh, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014) e para o intervalo interpico I-V (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Arão; Niwa, 1991; Jiang; Wu; Liu, 1990; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014). Além disso, algumas variações específicas incluem latência da onda I aumentada (Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Chen; Fang, 2005; Sato; Susuki, 2014) e amplitude da onda V menor (Jiang; Wu; Liu, 1990). Nas situações em que as latências foram mais prolongadas, isso foi frequentemente associado a estruturas periféricas alteradas, como a ocorrência frequente de alterações de orelha média, e também a uma maturação auditiva alterada em lactentes com SD.

Quatros estudos foram submetidos à síntese quantitativa e metanálise de efeito aleatório (Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Chen; Fang, 2005; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014). Tais estudos forneceram dados quantitativos das latência das ondas I, III, V e do intervalo interpico I-V em lactentes até 24 meses com SD, comparados a um grupo controle, de mesma faixa etária

(Figura 5). Para as latências absolutas do PEATE, a metanálise não mostrou diferença significativa entre as ondas I, III e V entre o grupo com ou sem SD. Para o intervalo interpico I - V, o grupo com SD apresentou valor significativamente menor do que o grupo controle. Apesar disso, o desfecho geral não mostra diferença entre os parâmetros do PEATE de lactentes com e sem SD. Foi detectada considerável heterogeneidade entre os estudos em todas as análises de síntese, conforme observado pelo índice I² acima de 70% e Q (p < 0,05).

Figura 5 - Metanálise das latências absolutas das ondas I, III e V e do interpico I – V entre o grupo com Síndrome de Down e grupo controle



Fonte: dados da pesquisa

4.6 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Como apenas quatro estudos foram incluídos na síntese quantitativa, não foi possível avaliar o viés de publicação usando o gráfico de funil e o teste de Egger. No entanto, o uso de uma estratégia de busca ampla e a inclusão de uma base de dados

de língua não inglesa (LILASCS), além de uma busca extensa em literatura cinzenta, diminui a probabilidade de ocorrência desse tipo de viés.

4.7 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada muito baixa (Figura 6). Os principais fatores que contribuíram para o rebaixamento da certeza da evidência foram a inconsistência, pois houve alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise, e a imprecisão que mostrou que a estimativa do efeito agrupado dos estudos não excluiu o efeito nulo e também pelo número pequeno da amostra total.

Pergunta: Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?

Figura 6 – Avaliação de certeza da evidência

Avaliação da certeza da evidência							Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
4	estudo observacional	não grave	<u>muito grave</u> ^a	não grave	<u>muito grave</u> ^b	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Adaptado a partir de *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* – GRADE

Explicações:

a. heterogeneidade estatística alta; alto valor de I²; nem todos os estudos apresentam IC sobrepostos

b. Estimativa dos efeitos agrupados dos estudos toca a linha da nulidade; tamanho ótimo não atingido (soma entre grupo e controle < 400 eventos)

5 DISCUSSÃO

A SD é uma das anomalias genéticas mais comuns e está associada a diversas alterações anatômicas e fisiológicas que afetam a função auditiva (Coelho; Almeida, 2020). A identificação precoce dessas alterações permite a implementação de terapias e intervenções que podem melhorar significativamente a qualidade de vida dessas crianças (Roizen; Patterson, 2003; Presson; Partyka; Jensen; Devine; Rasmussen; McCabe; 2013; Sánchez; Andrés; Muñoz, 2019).

Como a obtenção de amostras robustas desse perfil de população nem sempre é possível, este estudo teve como objetivo sintetizar os achados eletrofisiológicos do PEATE em crianças com SD até dois anos de idade, por meio de uma busca sistemática da literatura, oferecendo uma visão abrangente sobre os achados deste exame desde os primeiros meses de vida até os dois anos de idade (Carvalho; Couto; Costa; Hein; Santos, 2016; Nightengale; Yoon; Wolter-Warmerdam; Daniels; Hickey, 2017).

A importância da realização do PEATE em lactentes com SD se justifica pela alta prevalência de perda auditiva nesta população (Lau; Jo; Cheng, 2015), além da possível ocorrência de alterações na sincronia neural, sendo assim, uma ferramenta importante para entender a integridade da via auditiva até o tronco encefálico (Matas; Aburaya; Isarangura, 2022). A SD também é considerada um indicador de risco para deficiência auditiva, desta forma esses indivíduos devem realizar avaliação por meio do PEATE, logo após o nascimento e também realizar o monitoramento da função auditiva (Jcjh, 2007, Jcjh 2019; Vos; Noll; Pigeon; Bagatto; Fitzpatrick, 2019).

Desta forma, os parâmetros de análise do PEATE, composto pelas ondas I, III e V, bem como as latências interpícos devem ser minuciosamente avaliados em lactentes com SD.

A onda I do PEATE é gerada principalmente pela atividade elétrica do nervo vestibulococlear, especificamente na porção distal do nervo, próximo à base da cóclea, onde o nervo auditivo emerge da orelha interna e entra no meato acústico interno (Boothalingam; Kurke; Dhar S, 2018). Os potenciais elétricos que contribuem para a formação desta onda são originados predominantemente das fibras nervosas mielinizadas que conduzem os impulsos auditivos desde as células ciliadas internas da cóclea até o núcleo coclear no tronco encefálico (Habib; Habib, 2021).

Esta onda é a mais precoce no registro do PEATE, sendo que a sua latência e amplitude fornecem informações sobre a função auditiva periférica, incluindo a integridade das fibras nervosas do nervo vestibulococlear e a transmissão sináptica inicial do sistema auditivo (Boothalingam; Kurke; Dhar S, 2018; Habib; Habib, 2021).

Nesta revisão, o PEATE de muitos lactentes com SD foi caracterizado por limiar elevado e onda I pouco diferenciada durante a infância (Jiang; Wu; Liu, 1990, Chen; Fang, 2005; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986).

A literatura é enfática ao afirmar que em casos inerentes a sensibilidade auditiva periférica a onda I pode ter sua latência aumentada, isso devido ao fato de que a intensidade sonora apresentada não corresponde a mesma intensidade de estímulo que chega até a cóclea, comprometendo a sensibilidade auditiva devido à alteração transitória na orelha média (Matas; Aburaya; Isarangura, 2022). Então, o atraso ou até mesmo a ausência dessa onda I no PEATE, pode dar indícios de uma possível perda auditiva do tipo condutiva, mista ou sensorineural com configuração em rampa ou até mesmo por perda auditiva retrococlear (Matas; Aburaya; Isarangura, 2022).

Além do mais, em seis estudos, dos sete que realizaram pesquisa do limiar eletrofisiológico, encontraram perda auditiva na população com SD, havendo variação do limiar eletrofisiológico, caracterizados por alterações leves até ausência de respostas na intensidade máxima do equipamento (Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Jiang; Wu; Liu, 1990; Kaga; Marsh, 1986; Krećiki *Et Al*, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Sato; Suzuki, 2014).

Desta forma, indivíduos com SD apresentam características morfológicas que dificultam o pleno funcionamento das estruturas auditivas, o que contribui para a alta ocorrência de perda auditiva do tipo condutiva e/ou sensorineural (Balkany, 1990; Driscoll; Kei; Bates; Mcpherson, 2003; Blaser; Propst; Martin; Feigenbaum; James; Shannon; Papsin, 2006).

Apesar dos estudos realizarem a investigação da acuidade auditiva, a pesquisa do limiar eletrofisiológico foi obtida apenas com o uso do estímulo clique, e somente por via aérea. Consequentemente, não foi possível caracterizar o tipo, grau e configuração audiológica mais prevalente nos lactentes com SD, haja vista que o PEATE por frequência específica é considerado padrão ouro para obtenção dos limiares eletrofisiológicos nos primeiros meses de vida (Andrade *et al.*, 2018).

Diante disso, destaca-se a importância de realizar estudos primários que utilizem o PEATE por frequência específica, visando aprofundar o conhecimento sobre o perfil audiológico desses indivíduos.

Em contrapartida, quando não se observava alterações de orelha média, notou-se uma tendência geral de latências mais curtas e intervalos interpicos reduzidos, especialmente para as latências absolutas das ondas I (Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005) e V (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Kaga; Marsh, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014) E Para O Intervalo Interpico I-V (Folsom; Widen; Wilson, 1983; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Arão; Niwa, 1991; Jiang; Wu; Liu, 1990; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014).

Sabe-se que a onda III representa o núcleo coclear e a V o lemnisco lateral, e diferentemente da latência da onda I que apresenta maturação mais rápida, atingindo valores próximos aos do adulto em torno do primeiro mês de idade, as latências das ondas III e V vão diminuindo gradativamente até atingir valores próximos aos do adulto entre 18 e 24 meses de idade e essa ocorrência é atribuída a questão maturacional do sistema nervoso auditivo (Andrade *et al.*, 2018, MATAS; Aburaya; Isarangura, 2022).

Entretanto, para verificar essa possível diferença entre lactentes com e sem SD, a metanálise conduzida neste estudo revelou ausência de diferença para as latências absolutas das ondas I, III e V, na estimativa do efeito sumário de cada desfecho, sugerindo uma condução neural auditiva periférica semelhante aos lactentes típicos. No entanto, para a latência interpico I-V houve diferença significativa, indicando que os lactentes com SD apresentaram os menores valores. Já a estimativa dos efeitos agrupados dos estudos não mostrou diferença estatística, desta forma acredita-se não existir diferença nos parâmetros do PEATE em lactentes com e sem SD até os dois anos de idade.

O intervalo interpico I-V é definido como o tempo de condução neural do som, desde estruturas periféricas até sua chegada ao tronco encefálico e reflete a atividade do sistema nervoso central a nível do tronco encefálico (Jiang; Wu; Liu, 1990; Andrade *et al.*, 2018; Matas; Aburaya; Isarangura, 2022). Portanto, o intervalo interpico I-V encurtado retrata uma velocidade de condução neural anormal em lactentes com SD. Isso pode ser justificado devido a uma possível anormalidade estrutural da via auditiva

central, a menor dimensão e peso das estruturas do cerebelo e tronco encefálico nesses indivíduos ou até mesmo por uma possível perda auditiva nas altas frequências, por provocar maiores latências entre as ondas I e IV e menor latência para a onda V, levando a um intervalo interpico I-V mais curto (Jiang; Wu; Liu, 1990; Arão; Niwa, 1991; Chen; Fang, 2005; Folsom; Widen; Wilson, 1983; Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987; Sato; Suzuki, 2014).

Assim, o mecanismo exato do intervalo interpico I-V mais curto na SD durante a maturação está aberto à especulação, havendo a necessidade de novas pesquisas voltadas a esta temática, além de como dito anteriormente, a realização de estudos primários com um maior número de participantes.

A heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise foi um fator crítico a ser considerado. A variação metodológica caracterizada por diferentes delineamentos e a forma de aferição dos desfechos, bem como a heterogeneidade clínica reconhecida pela variabilidade da faixa etária dos participantes e os critérios de inclusão e exclusão, podem ter contribuído para a inconstância dos desfechos. A natureza transversal de muitos estudos incluídos impede a avaliação da evolução longitudinal das respostas auditivas em crianças com SD.

Dessa forma, estudos longitudinais são necessários para entender melhor como as alterações eletrofisiológicas se desenvolvem ao longo do tempo e para avaliar o impacto das intervenções audiológicas na trajetória de desenvolvimento auditivo de lactentes com SD (Carvalho; Couto; Costa; Hein; Santos, 2016).

Com relação à análise do risco de viés, dentre os oito estudos transversais incluídos, dois apresentaram moderado risco de viés (Arão; Niwa, 1991; Miyanomae; Yoshida; Nomoto; Yoshioka, 1987) e os demais tiveram “baixo” risco de viés (Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Chen; Fang, 2005; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014). Apesar de 75% da amostra apresentar baixo risco de viés (Hattori; Murata; Matsuoka; Kawawaki; Ichiki, 1986; Kaga; Marsh, 1986; Chen; Fang, 2005; Kręcicki; Zalesska-Kręcicka; Kubiak; Gawron, 2005; Kittler; Phan; Gardner, 2009; Sato; Susuki, 2014), todos os estudos transversais incluídos não identificaram e também não estabeleceram ou pelo menos, não deixaram claro, as estratégias adotadas para lidar com os fatores de confusão da amostra, o que prejudica a validade

e a credibilidade dos resultados, comprometendo a validade interna e externa dos dados apresentados.

Ao analisar o risco de viés nos estudos observacionais de coorte, constatou-se que um deles apresentou alto risco de viés (Folsom; Widen; Wilson, 1983), enquanto o outro foi classificado com baixo risco de viés (Jiang; Wu; Liu, 1990). O alto risco de viés indica uma forte probabilidade de que os resultados obtidos na população com SD possam estar comprometidos por erros metodológicos significativos, o que, por sua vez, enfraquece a confiabilidade das conclusões. Isso destaca a necessidade de se realizar estudos adicionais que sejam conduzidos com maior rigor metodológico e controle adequado, a fim de confirmar os achados e fornecer uma base mais sólida para a interpretação dos dados.

Quando se avaliou a certeza da evidência utilizando a metodologia GRADE, verificou-se que esta foi classificada como muito baixa. Esse resultado pode ser atribuído a diversos fatores já mencionados, como o pequeno tamanho das amostras e a variação na faixa etária dos participantes. Além disso, as diferenças nos critérios de inclusão e nas medidas do PEATE contribuíram para uma heterogeneidade significativa entre os estudos, o que reduziu a confiança na estimativa de efeito. Dessa forma, há um grau considerável de incerteza nos achados do PEATE em lactentes com SD até os dois anos de idade, enfatizando a necessidade de mais investigações para esclarecer essas lacunas.

Portanto, é crucial que futuros estudos se concentrem na padronização dos protocolos de avaliação do PEATE, especialmente com a inclusão do PEATE por via óssea e do PEATE por frequência específica. A padronização contribuirá para uma melhor compreensão das particularidades audiológicas dessa população.

Além disso, é fundamental a mensuração de amostras mais representativas, utilizando métodos rigorosos com um detalhamento aprimorado dos procedimentos. Ao se abordar essas limitações, será possível melhorar a qualidade e a consistência dos achados, oferecendo uma base mais sólida para a prática clínica e intervenções audiológicas em lactentes com SD.

Nesse contexto, a colaboração entre diferentes centros de pesquisa se torna indispensável para reunir amostras mais robustas e desenvolver protocolos de avaliação mais homogêneos e comparáveis. Essa abordagem colaborativa poderá contribuir significativamente para o avanço das intervenções audiológicas, melhorando a qualidade de vida dos lactentes com SD (Kazan *et al.*, 2016).

6 CONCLUSÃO

Os resultados indicam que, embora os lactentes com SD possam apresentar um intervalo interpico I-V encurtado, sugerindo uma condução neural mais rápida, as latências absolutas das ondas I, III e V não diferem significativamente quando comparados aos lactentes sem SD até os dois anos de idade. Isso sugere que o desenvolvimento auditivo periférico pode ser semelhante entre os dois grupos. No entanto, as limitações encontradas, como heterogeneidade metodológica, amostras pequenas e variabilidade na faixa etária dos participantes, gerou incertezas nos resultados. Por isso, a certeza da evidência foi classificada como baixa, conforme a metodologia GRADE.

Dessa forma, é necessário realizar mais pesquisas com maior rigor metodológico, amostras mais representativas e padronização dos protocolos de avaliação do PEATE, para entender melhor as particularidades audiológicas de lactentes com SD e melhorar as intervenções clínicas.

REFERÊNCIAS

ABUKHALED, Y.; HATAB, K.; AWADHALLA, M.; HAMDAN, H. Understanding the genetic mechanisms and cognitive impairments in Down syndrome: towards a holistic approach. **Journal of Neurology**, v. 271, p. 87–104, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11890-0>

American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, n.4, p. 898–921, oct. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2333>

ANDRADE, K. C. L.; PINHEIRO, N. S.; CARNAÚBA, A. T. L.; MENEZES, P. L. Potencial Evocado Auditivo de Tronco. In: MENEZES, P. L.; ANDRADE, K. C. L.; FRIZZO, A. C. F.; LINS, O. G. (Ed.). **Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia**. Ribeirão Preto: Booktoy, 2018. p. 73-83.

ARÃO, H.; NIWA, H. Auditory brain stem responses in Down's. **Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho**, v. 94, n. 11, 1991. DOI: [10.3950/jibiinkoka.94.11_1673](https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.94.11_1673).

ARAUJO, C. M.; SCHRODER, A. G.D.; ARAUJO, B. M.M.; CAVALCANTE-LEÃO, B.L.; STECHMAN-NETO, J.; ZEIGELBOIM, B.S.; SANTOS, R.S.; GUARIZA-FILHO, O. Impact of orthodontic-surgical treatment on quality of life: a meta-analysis. **European Journal Of Orthodontics**, [S.l.], v. 42, n. 3, p. 281-289, 30 nov. 2019. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ejo/cjz093>.

BALKANY, T. J. Otologic aspects of Down's syndrome. **Seminars in Speech, Language and Hearing**, v.1, n.1, p. 39-47, 1980. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1089917>

BLASER, S; PROPST, E. J.; MARTIN, D.; FEIGENBAUM, A.; JAMES, A. L.; SHANNON, P.; PAPSIN, B. C. Inner Ear Dysplasia is Common in Children With Down Syndrome (trisomy 21). **The Laryngoscope**, [S.l.], 116(12), p. 2113-2119, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000245034.77640.4f>.

BOGUNOVIC, D. Bourgeoning Scientific Research in Down Syndrome. **Journal of Clinical Immunology**, v. 40, p. 789–790, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00837-z>

BOOTHALINGAM, S.; KURKE, J.; DHAR, S. Click-evoked auditory efferent activity: rate and level effects. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology**, v. 19, n. 4, p. 421-434, ago. 2018. DOI: [10.1007/s10162-018-0664-x](https://doi.org/10.1007/s10162-018-0664-x).

BUCHANAN, L. H. Early Onset of Presbycusis in Down Syndrome. **Scandinavian Audiology**, v. 19, n. 2, p.103-110, 1990. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/01050399009070760>.

CALZOLARI, F.; GARANI, G.; SENSI, A.; MARTINI, A. Clinical and radiological evaluation in children with microtia. **Br J Audiol**, v. 33, p. 303-12. 35, 1999.

CARVALHO, N. G.; COUTO, C. M.; COSTA, T. G. T. C.; HEIN, T. A. D.; SANTOS, M. F. C. Achados audiológicos de lactentes com síndrome de Down. **Distúrbios Da Comunicação**, v. 28, n. 1. p. 62-71, mar. 2016.

CHEN, Y. J.; FANG, P. C. Sensory evoked potentials in infants with Down syndrome. **Acta Pediatrica**, v. 94, p.1615-1618, 2005. DOI: 10.1080/08035250500252609.

COELHO, S. G.; ALMEIDA, A. G. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 39, n. 4, p. 215-226, abr. 2020.

COSTA, T. V. S.; AURÉLIO, F. S.; SILVA, V. B.; RODRIGUES, L. Standardization of the auditory brainstem response in newborns. **Rev. CEFAC**, v.15, n. 6, p. 1482-1491, 2013.

COUTINHO, K. A.; BECHER, T. V.; JUNIOR, L. L. C.; MEINERZ, C. C.; PACHECO, R. B. Síndrome de down, genética e prole: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 17935-17947, 2021.

CHAPMAN, R.; HESKETH, L. Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down syndrome. **Down Syndrome Research And Practice**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.3104/reviews.108>.

DRISCOLL, C.; KEI, J.; BATES, D.; MCPHERSON, B. Tympanometry and TEOAE Testing of Children with Down Syndrome in Special Schools. **Australian and New Zealand Journal of Audiology**, v. 25, n. 2, p. 85-93, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1375/audi.25.2.85.31120>.

FOLSOM, R. C.; WIDEN, J. E.; WILSON, W. R. Auditory Brain-stem Responses in Infants With Down's Syndrome. **Archives of Otolaryngology Head And Neck Surgery**, [S. l.], v. 109, n. 9, p. 607-610, 1 set. 1983. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1983.00800230043010>.

FORTI, S.; AMADEO, C.; FAGNANI, E.; FILIPPONI, E.; PIGNATARO, L.; CESARANI, A.; AMBROSETTI, U. Auditory Brainstem Responses (ABR) in normal hearing adult subjects with Down's syndrome. **Brain Research**, n. 1233, p. 58-62, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.078>.

FREITAS, V. S.; ALVARENGA, K. F.; MORETTIN, M.; SOUZA, E. F.; COSTA-FILHO, A. O. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico por condução óssea em crianças com malformação de orelha externa e/ou média. **Distúrb Comun**, v. 18, n. 1, p. 9-18, 2006.

GREGORY, L.; ROSA, R. F. M.; ZEN, P. R. G.; SLEIFER, P. Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 176, n. 1, p. 68-74, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.3852>

GUYATT, G.H.; OXMAN, A.D.; VIST, G.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H.J. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, [S.l.], v. 336, n. 7650, p. 924-926, 24 abr. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>.

HABIB, S. H.; HABIB, S. S. Auditory brainstem response: An overview of neurophysiological implications and clinical applications: a narrative review. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 71, n. 9, p. 2230-2236, set. 2021. DOI: 10.47391/JPMA.03-432.

HATTORI, R.; MURATA, O.; MATSUOKA, S. L.; KAWAWAKI, H.; ICHIKI, G. Auditory brainstem responses in children with Down syndrome. **Brain and Development**, v. 18, p. 21-28, 1986.

HAYES, D. Hearing loss in infants with craniofacial anomalies. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 110, p. 39-45. 34, 1994.

JIANG, Z. D.; WU, Y. Y.; LIU, X. Y. Early development of brainstem auditory evoked potentials in Down's syndrome. **Early Human Development**, v. 23, n. 1, p. 41-51, 1990. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-3782\(90\)90127-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-3782(90)90127-5).

JOINT Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. **Journal of Early Hearing Detection and Intervention**, v. 4, n. 2, p.1-44. 2019. DOI: <https://doi.org/10.15142/fptk-b748>

KAGA, K.; MARSH, R. R. Auditory brainstem responses in young children with Down's syndrome. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 11, n. 1, p. 29-38, 1986. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876\(86\)80025-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876(86)80025-8).

KAGA, K.; TANAKA, Y. Auditory air bone conduction brainstem responses and damped rotation test for young children with bilateral congenital atresia of the ears. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 32, p. 13-21, 1995.

KAKIGI, R.; KURODA, Y. Brain-stem auditory evoked potentials in adults with Down's syndrome. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Evoked Potentials Section**, v. 84, n. 3, p. 293-295, 1992. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90011-y](http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597(92)90011-y).

KEPPELER, Í. B. **Análise dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por via aérea e via óssea em crianças com agenesia do conduto auditivo externo**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fonoaudiologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

KITTLER, P. M.; PHAN, H. T. T.; GARDNER, J. M. Auditory brainstem evoked responses in newborns with Down Syndrome. **American Association on Intellectual and Developmental Disabilities**, v. 119, n. 6, p. 393-400, 2009. DOI: 10.1352/1944-7558-114.6.393

KRĘCICKI, T.; ZALESKA-KRĘCICKA, M.; KUBIAK, K.; GAWRON, W. Brain auditory evoked potentials in children with Down syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 69, n. 5, p. 615- 620, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.11.025>.

KREICHER, K. L.; WEIR, F. W.; NGUYEN, S. A.; MEYER, T. A. Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 193, p. 27-33, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.053>.

KUMAR, A. Hearing screening in a tertiary care hospital in India. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [S.l.], p. 1-4, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2015/11640.5698>.

LAU, W. L.; KO, C. H.; CHENG, W. W. Prevalence and parental awareness of hearing loss in children with Down syndrome. **Chinese Medical Journal: English edition**, v. 128, n. 8, p. 1091-1095, 20 abr. 2015. DOI: 10.4103/0366-6999.155105.

MATAS, C. G.; ABURAYA, F. C. L. M.; ISARANGURA, S. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: SCHOCHAT, E.; SAMELLI, A. G.; COUTO, C. M.; TEIXEIRA, A. R.; DURANTE, A. S.; ZANCHETTA, S. (ed.). **Tratado de Audiologia**. 3. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. p. 207-224.

MAULDIN, L.; JERGER, J. Auditory brain stem evoked responses to bone-conducted signals. **Arch Otolaryngol**, v. 5, p. 656-661, 1979.

MIYANOMAE, Y.; YOSHIDA, A.; NOMOTO, N.; YOSHIOKA, H. Developmental changes of somatosensory evoked potentials and auditory brainstem responses in Down syndrome children. **Brain and Development**, v. 19, p. 22-28, 1987.

MOOLA, S.; MUNN, Z.; SEARS, K.; SFETCU, R.; CURRIE, M.; LISY, K.; TUFANARU, C.; QURESHI, R.; MATTIS, P.; MU, P. Conducting systematic reviews of association (etiology). **International Journal Of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 163-169, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/xeb.0000000000000064>.

MUNN, Z.; MOOLA, S.; LISY, K.; RITIANO, D.; TUFANARU, C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. **International Journal Of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 147-153, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/xeb.0000000000000054>.

NEUMANN, K.; MATHMANN, P.; CHADHA, S.; EULER, H. A.; WHITE, K. R. Newborn hearing screening benefits children, but global disparities persist. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 1, p. 271-215, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11010271>.

NIGHTENGALE, E.; YOON, P.; WOLTER-WARMERDAM, K.; DANIELS, D.; HICKEY, F. Understanding hearing and hearing loss in children with Down Syndrome. **American Journal Of Audiology**, v. 26, n. 3, p. 301-308, 2017. DOI: http://dx.doi.org/10.1044/2017_aja-17-0010.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; BRENNAN, S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, n. 71, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PILECKI, W.; SOBIESZCZÁNSKA-LAMPIKA, M.; JAGIELSKI, J. Hearing assessment in children with Down syndrome in light of brainstem auditory evoked potentials. **Pediatrica Polska**, LXXI, n. 3, p. 217-221, 1996.

PORTER, H.; BUSS, E.; MERCHANT, G. R.; LEIBOLD, L. J. Observational study to preliminarily characterize the audiological profile of children with Down Syndrome. **J Speech Lang Hear Res**, v. 65, n. 11, p. 4498-4506, 2022. DOI: https://doi.org/10.1044/2022_JSLHR-22-00023

PRESSON, A. P.; PARTYKA, G.; JENSEN, K. M.; DEVINE, O. J.; RASMUSSEN, S. A.; MCCABE, L. L.; MCCABE, E. R.B. Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 4, p. 1163-1168, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.013>.

ROIZEN, N. J.; PATTERSON, D. (2003). Down's syndrome. **The Lancet**, v. 361, n. 9365, p. 1281-1289. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X).

SÁNCHEZ, G. A. M.; ANDRÉS, M.; MUÑOZ, A. Down syndrome: Current incidence and comorbidities. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v. 154, n. 8, p. 321-322, 24 abr. 2020.

SATO M; SUZUKI S. Responses in newborns with Down Syndrome at a Japanese perinatal center. **Int J Clin Pediatr**. V. 3, n. 3, p. 69-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp166w>.

SCHRIJVER, L. de; TOPSAKAL, V.; WOJCIECHOWSKI, M.; HEYNING, P. van de; BOUDEWYNS, A.. Prevalence and etiology of sensorineural hearing loss in children with down syndrome: a cross-sectional study. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 116, p. 168-172, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.10.048>.

SCHÜNEMANN, H.; BROŽEK, J.; GUYATT, G.; OXMAN, A. (eds) (2013) **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations**: updated october 2013. The GRADE Working Group. Available from <https://guidelinedevelopment.org/handbook>. Access in: 23 aug. 2024.

SERSEN, E.A.; HEANEY, G.; CLAUSEN, J.; BELSER, R.; RAINBOW, S. Brainstem auditory-evoked responses with and without sedation in Autism and Down's syndrome. **Biological Psychiatry**, [SI.], v. 27, n. 8, p. 834-840, abr. 1990. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90464-d](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(90)90464-d)

SHOTT, S. R.; JOSEPH, A.; HEITHAUS, D. Hearing loss in children with Down syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 61, n. 3, p. 199-205, 2001. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876\(01\)00572-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876(01)00572-9).

SILVA, D. P. C.; LOPEZ, P. S.; MONTOVANI, J. C. Influência dos indicadores de risco nas diferentes etapas da Triagem Auditiva Neonatal. **Audiology: Communication Research**, [S.l.], v. 21, p. e1614, fev. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/2317-6431-2015-1614>.

STREDA, C.; VASQUES, C. K. Síndrome de Down e deficiência intelectual: história e lógica de uma associação. **Revista Brasil Ed. Esp**, v. 28, e0085, p.417-432, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-54702022v28e0085>

STAPPELLS, D. R.; RUBEN, R. J. Auditory brain stem responses to bone conducted tones in infants. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 98, p. 941-9. 33, 1989.

TEDESCHI, A. S.; ROIZEN, N. J.; TAYLOR, H. G.; MURRAY, G.; CURTIS, C. A.; PARIKH, A. S. The Prevalence of Congenital Hearing Loss in Neonates with Down Syndrome. **The Journal of Pediatrics**, [S.l.], v. 166, n. 1, p. 168-171, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.005>.

TOMBLIN, J. B.; HARRISON, M.; AMBROSE, S. E.; WALKER, E. A.; OLESON, J. J.; MOELLER, M. P. Language outcomes in young children with mild to severe hearing loss. **Ear and Hearing**, v. 36, n. 1. p. 76–91, 2015. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000219>

VOS, B.; NOLL, D.; PIGEON, M.; BAGATTO, M.; FITZPATRICK, E. M. Risk factors for hearing loss in children: a systematic literature review and meta-analysis protocol. **Systematic Reviews**, v.17, n. 8, p. 172, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1073-x>.

YSUNZA, A.; CONE-WESSON, B. Bone conduction masking for brainstem auditory-evoked potentials (BAEP) in pediatric audiological evaluations: validation of the test. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 2, p. 291-302, 1987.

ANEXO A - PRISMA 2020 FOR ABSTRACTS CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	YES
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	YES
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	YES
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	YES
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	YES
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	YES
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	YES
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	YES
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	YES
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	YES
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	
Registration	12	Provide the register name and registration number.	YES

ANEXO B - PRISMA 2020 CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	11-13
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	13
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	20
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	20
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	21
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	21-22
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	22
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	23-24
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	---
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	23
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	23
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	---
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	---
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	---

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	23
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	---
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	---
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	---
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	24
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	25-26
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	26
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	26-31
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	31-33
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	33-35
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	36-37
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	---
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	---
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	---
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	38
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	39-43
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	39-43
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	42-43
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	43

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	20
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	20
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	---
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	---
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	---
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	---

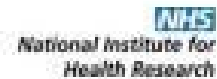
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org>

ANEXO C - REGISTRO PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#).

1. * Review title.

Give the title of the review in English.

Electrophysiological findings in brainstem auditory evoked potential in infants with Down syndrome: a systematic review

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico em lactente com síndrome de down: uma revisão sistemática

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

01/03/2023

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

31/03/2024

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.


Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews



National Institute for

Health Research

Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Daniela Polo Camargo da Silva

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Polo Camargo da Silva

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

daniela.polo@ufsc.br

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima Trindade – Florianópolis – SC

CEP: 88040-900

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

554837218115

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Federal de Santa Catarina

Organisation web address:

<https://en.ufsc.br/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Dr Daniela Polo Camargo da Silva, Universidade Federal de Santa Catarina
Fabiane Zimmermann, Universidade Federal de Santa Catarina
Dr Georgea Espindola Ribeiro.

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

none

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators:

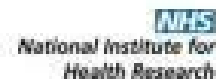
Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using P(E)COS or similar where relevant.

Do infants with Down syndrome show changes in brainstem auditory evoked potential?

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

A search will be conducted in major health databases, including grey literature (PubMed, LILACS, Scopus, Web of Science, Embase, Proquest, Livivo, and Google Scholar), starting from June 2023 without any language or publication year restrictions. The reference lists of all included studies will be checked="checked" value="1" to identify possible relevant articles not yet included, as well as a manual search.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to this strategy. Do NOT provide links to your search results.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

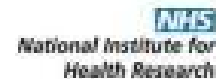
Down syndrome (DS) is a genetic condition characterized by the presence of an extra copy of chromosome 21, or an excess of genetic material from this chromosome. The diagnosis is based on a series of signs and symptoms, and confirmation is established through chromosomal studies. Hearing loss occurs in about two-thirds of children with DS and can present as conductive, sensorineural, or mixed hearing loss. However, the prevalence of conductive hearing loss is higher, occurring in around 60-80% of individuals with DS.

The brainstem auditory evoked potential (BAEP) examination consists of recording the electrical activity that occurs in the auditory system, from the inner ear to the brainstem, in response to an acoustic stimulus, mapping the synapses of the auditory pathways from the cochlear nerve, cochlear nuclei, superior olivary complex to the inferior colliculus in the midbrain. It is the main test used in the diagnosis of hearing impairment in infants. Alterations in this examination allow for the verification of decreased auditory acuity and delays in the maturation process, which are important aspects in defining audiological monitoring approaches and treatment.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



both inclusion and exclusion criteria.

Infants with down syndrome

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Performing the brainstem auditory evoked potential test

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Infants without down syndrome

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Observational studies

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The changes observed in brainstem auditory evoked potentials of infants with Down syndrome will be investigated, such as delays in absolute latencies with preserved interpeaks, changes in interpeaks, and threshold alterations. The changes found by air and bone conduction stimuli, as well as by frequency-specific stimuli, will be researched.

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat'.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



none

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat'.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

The following data will be extracted from the studies: authors, year and country of publication, number of participants, age, sex, auditory evoked potential parameters used, main outcomes found, and whether there was a difference when compared to the control group. This step will be carried out by three researchers independently and any disagreements will be resolved in a consensus.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The risk of bias of the selected studies will be evaluated using the JBI (Joanna Briggs Institute) Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data, Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies, and Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies. This evaluation will be independently conducted by three reviewers. Any disagreements will be resolved by consensus.

Decisions about the tool's scoring were agreed upon by all reviewers before the critical appraisal, and the studies will be characterized as follows regarding the risk of bias: "high", "low" or "unclear" for the three tools used

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This must not be generic text but should be specific to your review and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

~~Each table reported will fully represent the entirety of its study or will be only a findings tables.~~

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach. The sample will not be divided into subgroups

30. * Type and method of review:

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No


Review of reviews

No

Service delivery

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

Yes


Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

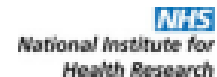
No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

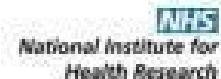
33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Add web link to the published protocol:

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.
No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion? :

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings? :

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Give the link to the published review or preprint.

APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS

Base de Dados	Busca
PubMed/Medline	("Down Syndrome"[Mesh] OR "Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Evoked Potentials, Auditory"[Mesh] OR "Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem"[Mesh] OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")
Embase	("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down s Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")
CINAHL	("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")
SCOPUS	("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND

Base de Dados	Busca
	("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")
Web of Science	("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")
LILACS	("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome" OR "Síndrome de Down" OR "Trissomia do 21" OR "Trissomia do Cromossomo 21" OR "trisomía 21" OR "trisomía del cromosoma 21") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Potenciais Auditivos Evocados" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos do Tronco Encefálico" OR "Respostas Evocadas Auditivas do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos del Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos del Tronco Encefálico" OR "Respuestas Evocadas Auditivas del Tronco Encefálico")

Base de Datos	Busca
SCIELO	<p>("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome" OR "Síndrome de Down" OR "Trissomia do 21" OR "Trissomia do Cromossomo 21" OR "trisomía 21" OR "trisomía del cromosoma 21") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Potenciais Auditivos Evocados" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos do Tronco Encefálico" OR "Respostas Evocadas Auditivas do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos del Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos del Tronco Encefálico" OR "Respuestas Evocadas Auditivas del Tronco Encefálico")</p>
ProQuest	<p>("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")</p>
LIVIVO	<p>("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem</p>

Base de Dados	Busca
	Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")
Google Scholar	("Down Syndrome" OR "Síndrome de Down") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciales Evocados Auditivos")

APÊNDICE B - ARTIGOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DAS EXCLUSÕES (N= 29)

Autor, ano	Motivo da exclusão
Liaqat & Ayesha, 2007 ¹	5
Basonbul et al., 2020 ²	3
Bermudez et al., 2021 ³	2
Abed et al., 2013 ⁴	4
Marchiori et al., 2000 ⁵	2
Díaz & Zuron, 1995 ⁶	6
Dille, 2003 ⁷	4
Ferri, 1995 ⁸	7
Harigai, 1994 ⁹	7
Hassmann, 1998 ¹⁰	7
Hattori, 1995 ¹¹	5
Kocon, 2020 ¹²	3
Miyao, 1984 ¹³	1
Mohamad, 2006 ¹⁴	5
Murata, 1985 ¹⁵	5
Ocio, 1990 ¹⁶	1
Maurizzi, 1985 ¹⁷	5
Park, 2012 ¹⁸	3
Pilecki, 1996 ¹⁹	7
Roberto, 2011 ²⁰	4
Roizen, 1993 ²¹	4
Sadowska, 2005 ²²	5
Saliba, 2014 ²³	7
Sersen, 1990 ²⁴	7
Sienkiewicz, 2017 ²⁵	1
Sienkiewicz, 2023 ²⁶	7
Tedeschi, 2015 ²⁷	3
Werner, 1996 ²⁸	4
Withnell, 1995 ²⁹	5

Legenda: (1) cartas ao editor, diretrizes, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. (2) estudos que não aplicaram o PEATE para investigação da integridade da via auditiva; (3) não analisou os parâmetros do PEATE; (4) Não comparou lactentes com e sem SD; (5) estudos indisponíveis e que não foram resgatados após o contato com o autor correspondente; (6) não avaliaram lactentes com SD; (7) analisou em conjunto os dados dos grupos com SD que incluiu lactentes e crianças ou adolescentes ou adultos.

Referências excluídas.

1. Liaqat A, Ayesha A. Auditory brainstem response [ABR] in conductive hearing loss in children. *Pak Pediatr J.* 2007;31(1):25-9.
2. Basonbul RA, Ronner EA, Rong A, Rong G, Cohen MS. Audiologic testing in children with Down syndrome: are current guidelines optimal? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;134:110017. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110017. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32251971.
3. Bermudez BEV, Amaral MES, Gomes C da S, Novadzki IN, Oliveira CM de. Respiratory and otolaryngological disorders in Down syndrome from one

- center in Brazil. *Am J Med Genet.* 2021;185A:2356-60. doi: 10.1002/ajmg.a.62244
4. Abed AB, Saad H, Mustpha R, Chiha M, Ben Gamra S. Le dépistage précoce de la surdité par otoémissions acoustiques et potentiel évoqué automatisé à Nabeul [Early hearing screening by otoacoustic emissions and auditory brain stem response in Nabeul]. *Tunis Med.* 2013 Nov;91(11):643-7. French. PMID: 24343487.
 5. Marchiori LLM, Vilaça VM, Itimura VM. Aspectos otológicos da síndrome de Down. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde.* 2000;2(1).
 6. Díaz F, Zuron M. Auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 Nov;96(6):526-37. doi: 10.1016/0013-4694(95)00080-i. PMID: 7489674.
 7. Dille MF. Perspectives on the audiological evaluation of individuals with Down syndrome. *Semin Hear.* 2003;24(3):197-209.
 8. Ferri R, Del Gracco S, Elia M, Musumeci SA, Stefanini MC. Age, sex and mental retardation related changes of brainstem auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Ital J Neurol Sci.* 1995 Sep;16(6):377-83. doi: 10.1007/BF02229173. PMID: 8626215.
 9. Harigai S. Longitudinal studies in hearing-impaired children with Down's syndrome. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1994 Dec;97(12):2208-18. doi: 10.3950/jibiinkoka.97.2208. PMID: 7861292.
 10. Hassmann E, Skotnicka B, Midro AT, Musiatowicz M. Distortion products otoacoustic emissions in diagnosis of hearing loss in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;45:199-206.
 11. Hattori H, Murata R, Matsuoka O, Lee SS, Kawawaki H, Isshiki G. Auditory brain-stem response in children with Down's syndrome. *No To Hattatsu.* 1986;18(1):2-8.
 12. Kocoń S, Skórkiewicz K, Stręk P, Ziarno R, Składzień J, Hartwich P, Tomik J. Stability of ABR wave V threshold in early hearing diagnostics in children from selected groups at risk of congenital hearing loss. *Otolaryngol Pol.* 2020 Jul 25;75(1):7-15. doi: 10.5604/01.3001.0014.3322. PMID: 33724222.
 13. Miyao M, Yamamoto Y, Kamishita S, Nihei K. Auditory brainstem evoked responses in Down syndrome. *Brain Dev.* 1984;6(2):121-6.
 14. Mahamad SB, Essam EMA. Audiological, cognitive and communicative assessment of patients with Down syndrome. *Med J Cairo Univ.* 2006;74(2 Suppl II):69-76.
 15. Murata R. EEG and auditory brain-stem responses in children with Down syndrome. *Brain Dev.* 1985;7(2):132.

16. Ociom MZ, Diaz Fernandez FM. Estudios neurofisiologicos en sujetos con sindrome de down mediante potenciales evocados auditivos de latencia corta. *Psicothema*. 1990;2(1):73-7.
17. Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Lungarotti S. Audiological findings in Down's children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1985;9:227-32.
18. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, Harward R, Hohler N. Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jan;146(1):135-40. doi: 10.1177/0194599811425156. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21987652.
19. Pileck W, Sobieszczanska-Lampika M, Jagielski J. Ocena sluchu u dzieci z zespolem Downa w swietle badan aluchuwych potencjalow pniowych. *Pediatr Pol*. 1996;3:213-20.
20. Roberto MP. Avaliação da audição em bebês com síndrome de Down: uma medida de prevenção em saúde coletiva. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.
21. Roizen NJ, Wolters C, Nicol T, Blondis TA. Hearing loss in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 1993 Jul;123(1).
22. Sadowska L, Pilecki W. Brainstem auditory evoked potentials as measure of standing and motor performance in the rehabilitation of Down Syndrome children. *Pol J Physiother*. 2005;5(4):399-405.
23. Saliba I, Sbeity S, El-Zir E, Yammine FG, Noun CT, Haddad A. Down syndrome: an electrophysiological and radiological profile. *Laryngoscope*. 2014;124:1737-42.
24. Sersen EA, Heaney G, Clausen J, Belser R, Rainbow S. Brainstem auditory-evoked responses with and without sedation in autism and Down's syndrome. *Biol Psychiatry*. 1990 Apr 15;27(8):834-40. doi: 10.1016/0006-3223(90)90464-d. PMID: 2139583.
25. Sienkiewicz K, Pilka A, Sliwa L, Kochanek K. Characteristics of auditory brainstem evoked potentials in subjects with Down syndrome. *J Hear Sci*. 2017;7(2):55-61.
26. Sienkiewicz K, Kochanek K. Evaluation of hearing impairment in patients with Down syndrome. *J Hear Sci*. 2023;13(3):36-41. doi: 10.17430/jhs/170894.
27. Tedeschi AS, Roizen NJ, Taylor HG, Murray G, Curtis CA, Parikh AS. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome. *J Pediatr*. 2015 Jan;166(1):168-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.005. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25444523.

28. Werner LA, Mancl LR, Folsom C. Preliminary observations on the development of auditory sensitivity in infants with Down syndrome. *Ear Hear.* 1996;17:455-68.
29. Withnell R, Wilde RA. Elevated ABR bone conduction thresholds in infants with Down syndrome: evidence for latency jitter? *Aust J Audiol.* 1995;7(2):131-6.

APÊNDICE C - ARTIGO CIENTÍFICO**ACHADOS ELETROFISIOLÓGICOS DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO EM LACTENTES COM SÍNDROME DE DOWN: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**Fabiane Zimmermann¹Georgea Espindola Ribeiro²Josiane Hoffmann¹Daniela Polo Camargo da Silva¹

1 Departamento de Fonoaudiologia, Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis (SC), Brasil.

2 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Universidade Federal de Santa Catarina, Coordenadoria Especial em Fonoaudiologia. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Trindade, 88040900 Florianópolis, SC – Brasil.

RESUMO

Introdução: Os achados dos exames eletrofisiológicos em lactentes com Síndrome de Down (SD) são variados, sendo observado desde alterações por comprometimento de orelha média até orelha interna e alterações relacionadas à maturação da via auditiva. **Objetivo:** sintetizar as evidências sobre os achados eletrofisiológicos no potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) em lactentes com SD. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, cujo protocolo foi registrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO CRD42023424139) e conduzido conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foram incluídos estudos observacionais: transversais e coorte que realizaram avaliação do PEATE, em lactentes com SD até dois anos de idade, que tiveram seus resultados comparados com lactentes sem SD, da mesma faixa etária. A busca dos estudos foi feita nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, Scopus, CINHALL, Web of Science, Scielo, Embase e LIVIVO, e na literatura cinzenta: Google Scholar e Proquest. Não houve restrição de idioma e data de publicação. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi feita por meio do *checklist* JBI (Joanna Briggs Institute). As fases 1 (leitura de títulos e resumos) e 2 (leitura na íntegra), a extração dos dados, a avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência foram realizadas de forma independente pelos revisores. As discordâncias existentes foram resolvidas em uma reunião de consenso. **Resultados:** Foram obtidos 494 artigos, que após remoção dos duplicados e análise independente dos revisores, foram selecionados dez trabalhos para a síntese qualitativa e quatro estudos foram selecionados para a

metanálise. Houve heterogeneidade entre os efeitos observados nos parâmetros do PEATE ($I^2=78\%$) e obtendo uma estimativa global de -0,05 (intervalo de confiança de 95% de -0,13-0,03; $p=0,22$). A certeza da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada muito baixa devido à inconsistência e imprecisão.

Conclusão: Os resultados indicam que, embora os lactentes com SD possam apresentar um intervalo interpico I-V encurtado, sugerindo uma condução neural mais rápida, as latências absolutas das ondas I, III e V não diferem significativamente quando comparados aos lactentes sem SD até os dois anos de idade. No entanto, as limitações encontradas, como heterogeneidade metodológica, amostras pequenas e variabilidade na faixa etária dos participantes, gerou incertezas nos resultados. Por isso, a certeza da evidência foi classificada como baixa, conforme a metodologia GRADE.

Descritores: Síndrome de Down; audição; potenciais evocados auditivos; revisão sistemática

ABSTRACT

Introduction: The findings of electrophysiological examinations in infants with Down Syndrome (DS) are varied, with changes ranging from middle ear involvement to inner ear involvement and changes related to the maturation of the auditory pathway being observed. **Objective:** to summarize the evidence on the electrophysiological findings in the brainstem auditory evoked potential (BAEP) in infants with DS. **Methods:** This is a systematic review study, whose protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO CRD42023424139) and conducted in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Observational studies were included: cross-sectional and cohort studies that performed BAEP evaluation in infants with DS up to two years of age, which had their results compared with infants without DS, of the same age group. The search for studies was performed in the following databases: PubMed, LILACS, Scopus, CINHALL, Web of Science, Scielo, Embase and LIVIVO, and in the gray literature: Google Scholar and Proquest. There were no restrictions on language or publication date. The methodological quality of the included studies was assessed using the JBI (Joanna Briggs Institute) checklist. Phases 1 (reading of titles and abstracts) and 2 (reading in full), data extraction, assessment of methodological quality and certainty of evidence were performed independently by the reviewers. Existing disagreements were resolved in a consensus meeting. **Results:** A total of 494 articles were obtained, which after removal of duplicates and independent analysis by the reviewers, ten studies were selected for qualitative synthesis and four studies were selected for meta-analysis. There was heterogeneity between the effects observed in the BAEP parameters ($I^2=78\%$) and an overall estimate of -0.05 (95% confidence interval of $-0.13-0.03$; $p=0.22$) was obtained. The certainty of the evidence

assessed by GRADE was considered very low due to inconsistency and imprecision.

Conclusion: The results indicate that, although infants with DS may present a shortened I-V interpeak interval, suggesting faster neural conduction, the absolute latencies of waves I, III and V do not differ significantly when compared to infants without DS up to two years of age. However, the limitations found, such as methodological heterogeneity, small sample sizes and variability in the age range of the participants, generated uncertainty in the results. Therefore, the certainty of the evidence was classified as low, according to the GRADE methodology.

Keywords: Down syndrome; hearing; auditory evoked potentials; systematic review

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é uma das anomalias cromossômicas mais prevalentes, sendo caracterizada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21 ou por uma quantidade excessiva de material genético deste cromossomo⁽¹⁾. Essa condição acarreta uma série de características morfológicas específicas que podem interferir no funcionamento adequado das estruturas auditivas. Entre essas características, destaca-se a estenose do conduto auditivo externo, que eleva as taxas de obstrução por cerume. Além disso, anormalidades de orelha média, incluindo disfunções da tuba auditiva e malformações ossiculares, contribuem para a alta ocorrência de perda auditiva condutiva nesses indivíduos^(2,3).

Outras alterações anatômicas frequentemente observadas em indivíduos com SD incluem hipoplasia da orelha interna, malformações vestibulares, aqueduto vestibular alargado, aumento da fossa do saco endolinfático, hipoplasia do canal do nervo coclear e estenose ou duplicação do canal auditivo interno. Essas condições favorecem o desenvolvimento de perda auditiva sensorineural, exacerbando os desafios auditivos enfrentados por essa população⁽⁴⁾. Diante desse cenário, a investigação precoce da perda auditiva em neonatos com SD torna-se essencial.

A triagem auditiva neonatal universal (TANU) desempenha um papel crucial na detecção precoce de perdas auditivas em neonatos, especialmente em populações de risco, como é o caso de indivíduos com SD ^(5,6). De acordo com as diretrizes internacionais, a SD é considerada um indicador de risco para deficiência auditiva, o que justifica a realização de avaliações auditivas detalhadas logo após o nascimento. O Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE) surge como o método

de escolha para essa avaliação inicial, proporcionando informações valiosas sobre a integridade do nervo auditivo e do tronco encefálico ^(7,6).

O PEATE é um procedimento eletrofisiológico amplamente reconhecido por sua capacidade de avaliar a integridade do nervo auditivo até a nível de tronco encefálico em neonatos e lactentes. Além disso, permite o acompanhamento do processo maturacional da via auditiva e estimativa dos limiares auditivos eletrofisiológicos. Em neonatos, essa avaliação é particularmente relevante, pois possibilita a detecção precoce de alterações no desenvolvimento auditivo que podem impactar o desenvolvimento da linguagem e outras habilidades cognitivas ⁽⁷⁾.

Em indivíduos com desenvolvimento típico, o tempo de surgimento das respostas do PEATE tende a diminuir ao longo do tempo, refletindo o aumento da eficiência sináptica associado à mielinização e ao crescimento axonal. Esses parâmetros atingem valores semelhantes aos encontrados em adultos por volta dos dois anos de idade ^(8,9). No entanto, em lactentes com SD, alguns estudos indicam que os parâmetros do PEATE podem estar atrasados desde a onda I, o que é frequentemente atribuído à presença de perda auditiva condutiva ou a um atraso na maturação dos elementos periféricos da via auditiva⁽⁹⁾.

Em contrapartida, outras pesquisas apontam para achados divergentes no PEATE de lactentes com SD. Em alguns casos, foi observada uma diminuição na latência da onda V e do interpico I-V, o que sugere um encurtamento do tempo de transmissão do estímulo ao longo do sistema nervoso central. Essa alteração pode estar relacionada à microcefalia característica da SD, bem como a processos de despolarização e repolarização acelerada dos neurônios, resultando em uma resposta neural mais rápida, embora menos robusta⁽¹⁰⁾.

Essas respostas mais precoces observadas no PEATE de lactentes com SD foram consistentemente relatadas em várias idades, o que indica uma característica inerente a essa população^(9;11-12). A interpretação desses achados sugere que as diferenças nas respostas auditivas podem ter origem em fatores pré-natais, impactando o desenvolvimento das vias auditivas desde antes do nascimento. Essa compreensão é crucial para a elaboração de estratégias de intervenção precoce e monitoramento contínuo da função auditiva nesses indivíduos⁽¹¹⁾.

Curiosamente, os padrões observados no PEATE de lactentes com SD compartilham semelhanças com aqueles encontrados em recém-nascidos que experimentaram restrição de crescimento intrauterino, indicando possíveis semelhanças nos processos subjacentes a esses dois cenários distintos, o que pode ter implicações importantes para a compreensão dos mecanismos envolvidos nas diferenças nas respostas auditivas observadas em lactentes com SD^(9;13).

Dada a complexidade das alterações auditivas associadas à SD, torna-se evidente a necessidade de um entendimento aprofundado dos padrões de resposta do PEATE nessa população.

Desta forma, este estudo tem como objetivo revisar a literatura de maneira sistematizada acerca dos achados do PEATE em lactentes com SD.

2 METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada de acordo com o protocolo registrado no PROSPERO (CRD42023424139) e foi relatada segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020⁽¹⁴⁾

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos observacionais (transversais, coorte e caso-controle) que realizaram avaliação do PEATE em lactentes com SD até dois anos de idade, que tiveram seus resultados comparados com lactentes sem SD, da mesma faixa etária.

Foram excluídos da pesquisa: (1) cartas ao editor, diretrizes, revisões sistemáticas, metanálises e resumos; (2) estudos que não aplicaram o PEATE para investigação da integridade da via auditiva; (3) não analisou os parâmetros do PEATE; (4) não comparou lactentes com e sem SD; (5) estudos indisponíveis e que não foram resgatados após o contato com o autor correspondente; (6) não avaliaram lactentes com SD; (7) analisou em conjunto os dados dos grupos com SD que incluiu lactentes e crianças ou adolescentes ou adultos.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

A busca foi conduzida no dia 10 de outubro de 2023, nas principais bases de dados da saúde, incluindo a literatura cinzenta (PubMed, LILACS, Scopus, Web of Science, Embase, Proquest, Livivo e Google Scholar), sem restrição de idioma e ano

de publicação. Busca manual e investigação da lista de referências dos estudos incluídos também foi realizada para verificar possíveis artigos relevantes que não foram identificados na busca principal.

2.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A questão norteadora responsável por conduzir as estratégias de buscas foi elaborada com base no tema de pesquisa e orientada pela estratégia PECOS (*Patient, Exposure, Comparison, Outcomes, Studies*). Assim foi estabelecida a seguinte pergunta: “Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?” (Tabela 1).

A estratégia de busca foi elaborada a fim de identificar os registros potencialmente elegíveis. A seleção dos unitermos foi realizada a partir do vocabulário de indexação da PubMed, *Medical Subject Headings* (MeSH Terms) e na biblioteca de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), no idioma inglês e português. A partir disto os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

O Apêndice 1 mostra informações adicionais sobre estratégias de busca para todas as bases de dados.

2.5 PROCESSO DE SELEÇÃO

A etapa de seleção foi realizada em duas fases. Na fase um, os títulos e resumos de todas as citações coletadas do banco de dados foram triados de forma independente e cega por três revisores (FZ; GER; DPCS). Os estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade foram excluídos. Na fase dois, os

mesmos três revisores aplicaram os critérios de elegibilidade ao texto completo dos estudos. Os conflitos foram resolvidos em uma discussão de consenso entre os revisores.

Foram utilizados dois *softwares* gerenciadores de referências (*EndNote Web®* e *Rayyan - Intelligent Systematic Review*) para coletar as referências, excluir as duplicatas e garantir a etapa independente e cega de análises pelos revisores em ambas as fases.

2.6 PROCESSO DE COLETA DOS DADOS

Dois revisores coletaram as informações dos artigos incluídos (FZ e GER). Os dados coletados consistem em características do estudo (autor, ano de publicação, país e desenho do estudo), características da população (tamanho da amostra e idade média dos participantes), características de exposição (parâmetros de registro e avaliação do PEATE) e as características de desfecho (resultados da avaliação do PEATE e os principais achados eletrofisiológicos).

As divergências foram resolvidas através de discussão e acordo mútuo entre revisores.

Para os estudos que não foram encontrados na íntegra, foram realizadas três tentativas de contato com o autor correspondente com intervalo de tempo de uma semana entre as tentativas. Na ausência de resposta, o documento foi excluído com a devida justificativa. No Apêndice 2 foram relatados os artigos excluídos com as devidas justificativas.

2.7 ITENS DE INFORMAÇÃO

Nesta revisão, foram relatadas as medidas resumidas da comparação entre as respostas do PEATE de lactentes com e sem SD e a significância estatística quando presente. Os dados extraídos foram revisados e julgados por dois revisores independentes.

2.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi feita por meio do Joanna Briggs Institute (JBI) – *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*⁽¹⁵⁾ e *Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*⁽¹⁶⁾. As ferramentas apresentam oito domínios para estudos transversais e 11 domínios para estudos de coorte. Esta avaliação foi realizada de forma independente e cega por dois revisores (DPSC e GER). As discordâncias existentes foram resolvidas em uma reunião de consenso.

As decisões sobre a pontuação da ferramenta utilizada foram acordadas entre os revisores antes da avaliação crítica, cada critério avaliado foi julgado em “sim” ou “não”. Se não fossem relatados detalhes suficientes no estudo, o risco de viés foi considerado “não claro”⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Os estudos incluídos foram julgados como “alto risco”, “risco moderado” e “baixo risco” quando os domínios com respostas “sim” representavam 0–49%, 50–69%, 70% ou mais, respectivamente, para os domínios avaliados de cada *checklist*⁽¹⁷⁾

A figura da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi gerada pelo software *Revman 5 (Review Manager 5; The Cochrane Collaboration)*.

2.9 SÍNTESE DO MÉTODO

Para mensurar o tamanho do efeito entre os parâmetros do PEATE (latências absolutas das ondas I, III e V e do intervalo interpico I - V) entre os lactentes com e sem SD, foi realizada a metanálise. As estimativas de tamanho de efeito foram calculadas por meio de diferenças das médias (MD) para as latências absolutas e interpico do PEATE, considerando a disponibilidade dos dados. O modelo de efeito randômico foi considerado devido à heterogeneidade dos estudos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e Teste I^2 .

Todas as análises e gráficos foram realizados e elaborados no *software Revman 5 (Review Manager 5; The Cochrane Collaboration)* (Figura 2). O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%, e foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

2.10 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada usando a classificação *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, sendo analisada em todos os seus domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão. A certeza das evidências geradas foi julgada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando cinco domínios: risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação⁽¹⁸⁾

Dois investigadores independentes, previamente treinados, avaliaram a certeza das evidências e as divergências foram resolvidas por um consenso. Uma

tabela com os resultados foi gerada usando o software online (GRADEpro GDT; the GRADE Working Group).

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia de busca realizada nas bases de dados científicas resultou em 491 artigos. Excluindo 259 artigos duplicados, foram selecionados 232 artigos para leitura do título e do resumo. Desses artigos, 39 foram selecionados para leitura na íntegra (fase 2), dos quais 29 foram excluídos (Apêndice 2), nenhum artigo foi incluído de forma manual, resultando assim em dez artigos incluídos para a síntese narrativa (Figura 1).

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Um resumo das características dos estudos quanto à autoria, ano, país, dados da amostra, parâmetros e resultados eletrofisiológicos do PEATE, estão apresentados na Tabela 2.

Dos dez artigos incluídos, seis artigos foram publicados em inglês (20;8;9; 22;12;24) e quatro foram publicados em japonês^(19;21;10;23;). Quanto ao local dos estudos, cinco estudos foram realizados no Japão, dois nos Estados Unidos, um na Polônia, um em Taiwan e um na Austrália. O período de publicação variou entre 1983 a 2014.

O tamanho da amostra variou entre 14 a 125 participantes, com idade entre recém nascidos a 18 anos, como é possível notar, alguns estudos incluíram adultos jovens em suas amostras, porém as análises e as comparações realizadas neste estudo foram feitas apenas com os desfechos de interesse, de lactentes até dois anos de idade.

Com relação ao desenho do estudo, oito estudos foram de delineamento transversal (19;20;21;10;12; 22; 23; 24) e dois estudos de coorte⁽⁸⁻⁹⁾.

Os dez estudos incluídos realizaram análises no PEATE de lactentes e ou crianças com SD, permitindo observar semelhanças e diferenças metodológicas. A divisão dos grupos em SD e controle foi feita em todos os estudos^(19;20;8;21;9;10;22;12;23;24). O uso do estímulo clique apareceu em nove deles^(19;20;8;21;9;10;22;12;23;). A análise da latência e intervalo entre ondas foi realizada por todos. Além disso, sete estudos avaliaram limiares auditivos^(20;8;9;10;12;23;24), desses seis tinham em sua amostra crianças com SD com algum tipo e grau de perda auditiva^(20;8;9;10;12;23). O uso da sedação foi relatado em quatro estudos^(19;21;9;10), em três estudos, o exame foi feito durante o sono natural^(20;8;22), dois estudos usaram ou a sedação ou o sono natural^(12;23) e um estudo não informou o estado do paciente no momento da avaliação⁽²⁴⁾. Os transdutores, velocidade do estímulo e filtros variaram conforme o protocolo em cada centro de pesquisa (8; 21; 9; 10; 22; 12).

3.3 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

Os estudos foram avaliados quanto à qualidade metodológica seguindo o JBI (*Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*). Nas figuras 2 e 3 detalha-se as perguntas elencadas por duas revisoras no que concerne ao risco de viés dos estudos incluídos.

Dois revisores (GER e DPCS) realizaram a avaliação do risco de viés de forma independente e julgaram os artigos incluídos, marcando cada critério de avaliação como: “alto”, quando o estudo teve pontuação “sim” menor que 49%; “moderado”, quando o estudo teve entre 50% e 69% de pontuações “sim”; e “baixo”, quando o

estudo teve mais de 70% das pontuações “sim” para questões de risco de viés. Quando necessário, as discordâncias foram resolvidas por meio de uma reunião de consenso.

Dentre os oito estudos transversais incluídos, dois^(19;23) apresentaram moderado risco de viés, sendo o escore de 62% no estudo de Arão e Niwa⁽¹⁹⁾ e 50% para Miyanomae, Yoshida, Nomoto e Yoshioka⁽²³⁾, os demais tiveram “baixo” risco de viés, ou seja, todos obtiveram o escore de 75%^(20; 21; 10; 22; 12; 24) (Figura 3).

Dos estudos que apresentaram moderado risco de viés, os pontos negativos na qualidade metodológica foram atribuídos a não identificação de possíveis fatores de confusão na amostra, a não adoção de estratégias para lidar com os fatores de confusão nos grupos investigados e pela falta de manejo estatístico dos dados ^(19; 23) e a descrição pouco precisa da forma em que foi medida a exposição ⁽²³⁾.

Nos dois estudos observacionais de coorte foi verificado que um deles apresentou alto risco de viés com escore de 45% ⁽⁸⁾ e o outro com baixo risco de viés apresentando a pontuação de 100%⁽⁹⁾ (Figura 4).

Para o estudo que apresentou alto risco de viés, os pontos negativos na qualidade metodológica foram atribuídos a pouca precisão na identificação dos fatores de confusão, nas estratégias em lidar com esses fatores, bem como se os grupos eram livres do desfecho no início do estudo, na descrição do tempo de acompanhamento para que os desfechos ocorressem, no seguimento da amostra investigada e no manejo estatístico⁽⁸⁾.

3.4 RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS

Arão e Niwa⁽¹⁹⁾ avaliaram o PEATE de 81 crianças e 20 adultos com SD e audição normal, comparando-os com um grupo controle pareado por idade e sexo.

Observou-se que o intervalo interpico I - V era significativamente mais curto nos lactentes com SD com menos de 18 meses de idade. No entanto, essa redução não foi detectada em crianças com mais de 18 meses e adultos jovens com SD. Esses achados sugerem uma maturação neurológica precoce no grupo com SD.

Chen e Fang⁽²⁰⁾ investigaram as funções sensoriais das vias periféricas e centrais em lactentes com SD por meio de potenciais evocados sensoriais. A casuística foi composta por 30 lactentes com SD e 25 lactentes do grupo controle. Em relação ao PEATE, nove lactentes com SD tiveram resultados alterados: seis tiveram perda auditiva (limiar auditivo superior a 80 dB) e três tiveram aumento da latência absoluta da onda I. Nos 21 restantes, não houve diferença estatística significativa em comparação ao grupo controle. Os autores sugerem acompanhamento audiológico nos primeiros seis meses de vida no intuito de identificar e intervir precocemente em possíveis problemas sensoriais para garantir um desenvolvimento saudável e adequado das crianças com SD.

Folsom, Widen, Wilson⁽⁸⁾ estudaram o PEATE de 38 lactentes com SD nas idades de três, seis e 12 meses, comparando-os com 35 lactentes com desenvolvimento típico. Verificaram que a latência absoluta da onda V foi significativamente mais curta com o aumento da idade em lactente com SD. Essas diferenças foram mais pronunciadas em níveis de intensidade mais altos (40 e 60 dBnHL) e concluem que as curvas de latência-intensidade de lactentes com desenvolvimento típico não servem como valores normativos para lactentes com SD e que a função coclear é diferente em lactentes com SD aos 12 meses de idade.

Hattori, Murata, Matsuoka, Kawasaki e Ichiki⁽²¹⁾ avaliaram o PEATE de 125 crianças com SD, sendo dez menores que seis meses de idade, dez entre seis meses a um ano de idade, 31 com um ano de idade, 25 com dois anos de idade, 12 com três

anos de idade, 25 entre quatro e sete anos de idade e 12 maiores de sete anos de idade. Os resultados foram comparados a um grupo de 36 crianças (um mês a 13 anos de idade) com audição normal e sem anormalidades neurológicas, além de seis adultos saudáveis. As crianças com SD apresentaram uma tendência de encurtamento da latência das ondas com o aumento da idade. A latência média da onda I foi maior nas crianças com SD dos zero aos seis anos, enquanto as ondas III e V não mostraram tendência consistente. A diferença média do intervalo interpico I - V foi significativamente menor dos seis meses aos seis anos, com uma diferença particularmente notável aos três anos de idade. Concluíram que o PEATE mostrou alterações características em crianças com SD e foi considerado útil para identificar crianças com alterações auditivas.

Jiang, Wu e Liu ⁽⁹⁾ avaliaram 14 lactentes com SD entre um mês e três anos de idade. Todos os lactentes abaixo de dois anos apresentaram PEATE com limiar elevado em uma ou ambas as orelhas, sugerindo uma alta ocorrência de déficits auditivos periféricos. Com o aumento da idade até três anos, o limiar elevado diminuiu gradualmente e a diferenciação da onda I melhorou. O intervalo interpico I - V foi ligeiramente mais curto e a amplitude da onda V foi menor do que o grupo controle, sem mudanças com o avanço da idade. Os autores concluíram que o desenvolvimento da audição periférica é atrasado em lactentes com SD, evidenciado por limiares elevados e ondas do PEATE mal definidas durante a infância. Embora haja uma melhora gradual nesses aspectos, com o aumento da idade até três anos, ainda persistem déficits auditivos que não podem ser excluídos. Além disso, sugerem que o funcionamento e o desenvolvimento da via auditiva do tronco encefálico também podem ser anormais no grupo com SD.

Kaga e Marsh⁽¹⁰⁾ avaliaram o PEATE de 37 lactentes e crianças japonesas com SD, comparando os resultados com a audiometria comportamental. Doze casos não apresentaram respostas em ambos os testes. Os demais achado do PEATE em relação ao controle, pareado por idade foram classificados em seis tipos: latências mais curtas da onda I (dois casos, 5%), latências mais curtas da onda V (sete casos, 19%), interpico I - V mais curtos (oito casos, 22%), prolongamento da onda I (13 casos, 35%), prolongamento da onda V (cinco casos, 14%) e não houve prolongamento do interpico I - V em nenhum caso. Os resultados demonstram uma alta incidência de perda auditiva nos níveis da orelha média e interna e sugerem alteração no tronco encefálico em crianças japonesas com SD.

Kittler, Phan e Gardner⁽²²⁾ realizaram o PEATE em 15 recém-nascidos com SD (de 32 a 42 semanas de idade pós concepcional), comparados com 15 recém-nascidos pareados por sexo, idade e peso para controle. Observaram latências mais curtas para as ondas III e V e para os intervalos interpicos I-III e I-V nos recém-nascidos com SD, sugerindo um padrão diferente de maturação auditiva nesses casos.

Kręcicki, Zalesska-Kręcicka, Kubiak e Gawron⁽¹²⁾ avaliaram 70 crianças entre dois meses e 17 anos com SD, sem alterações de orelha média, por meio do PEATE observando um encurtamento das latências absolutas das ondas I e III e do intervalo interpico I-III em crianças com SD até um ano de idade, em comparação com crianças mais velhas com SD e com o grupo controle, sem SD. Em crianças maiores de um ano, houve prolongamento significativo da latência absoluta da onda III e do intervalo interpico I - III, sugerindo possíveis distúrbios anatômicos e/ou funcionais do sistema nervoso central.

Miyanomae, Yoshida, Nomoto, Yoshioka⁽²³⁾ avaliaram o PEATE em 48 lactentes e crianças com SD com idades entre um mês e sete anos. Observaram um encurtamento do intervalo interpico I - V entre dez meses a um ano de idade devido ao encurtamento do intervalo interpico I - III e este se manteve significativamente mais curtos nas crianças com SD após os dois anos de idade, possivelmente devido ao tamanho reduzido do tronco encefálico na SD.

Sato e Susuki⁽²⁴⁾ constataram ao avaliar o PEATE de 23 recém-nascidos japoneses com SD, com idade média de 20,6 dias após o nascimento e comparados com recém-nascidos sem SD pareados por sexo, idade e peso que, a latência absoluta da onda I foi maior, enquanto as latências da onda V e os intervalos interpicos III-V e I - V foram mais curtos em comparação ao controle. Concluíram que há uma anormalidade no desenvolvimento da orelha interna de recém-nascidos com SD e que estudos com amostras maiores são necessários.

3.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foi realizada uma síntese qualitativa agrupando e comparando dados relatados nos estudos incluídos em relação aos seus resultados (Tabela 2). Os dados apontam que os lactentes com SD apresentam alterações nos parâmetros do PEATE. Há uma tendência geral de latências mais curtas e intervalos interpicos reduzidos, especialmente para as latências absolutas das ondas I^(21; 10; 12) e V^(8; 10; 22; 24) e para o intervalo interpico I-V^(8; 21; 10; 19; 9; 23; 22; 24). Além disso, algumas variações específicas incluem latência da onda I aumentada^(21; 10; 20; 24) e amplitude da onda V menor⁽⁹⁾. Nas situações em que as latências foram mais prolongadas, isso foi frequentemente associado a estruturas periféricas alteradas, como a ocorrência frequente de

alterações de orelha média, e também a uma maturação auditiva alterada em lactentes com SD.

Quatros estudos foram submetidos à síntese quantitativa e metanálise de efeito aleatório^(21; 20; 24). Tais estudos forneceram dados quantitativos das latência das ondas I, III, V e do intervalo interpico I-V em lactentes até 24 meses com SD, comparados a um grupo controle, de mesma faixa etária (Figura 4). Para as latências absolutas do PEATE, a metanálise não mostrou diferença significativa entre as ondas I, III e V entre o grupo com ou sem SD. Para o intervalo interpico I - V, o grupo com SD apresentou valor significativamente menor do que o grupo controle. Apesar disso, o desfecho geral não mostra diferença entre os parâmetros do PEATE de lactentes com e sem SD. Foi detectada considerável heterogeneidade entre os estudos em todas as análises de síntese, conforme observado pelo índice I^2 acima de 70% e Q ($p < 0,05$).

3.6 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Como apenas quatro estudos foram incluídos na síntese quantitativa, não foi possível avaliar o viés de publicação usando o gráfico de funil e o teste de Egger. No entanto, o uso de uma estratégia de busca ampla e a inclusão de uma base de dados de língua não inglesa (LILASCS), além de uma busca extensa em literatura cinzenta, diminui a probabilidade de ocorrência desse tipo de viés.

3.7 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada muito baixa (Figura 5). Os principais fatores que contribuíram para o rebaixamento da certeza da

evidência foram a inconsistência, pois houve alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise, e a imprecisão que mostrou que a estimativa do efeito agrupado dos estudos não excluiu o efeito nulo e também pelo número pequeno da amostra total.

4 DISCUSSÃO

A SD é uma das anomalias genéticas mais comuns e está associada a diversas alterações anatômicas e fisiológicas que afetam a função auditiva ⁽³⁸⁾. A identificação precoce dessas alterações permite a implementação de terapias e intervenções que podem melhorar significativamente a qualidade de vida dessas crianças ^(39; 40).

Como a obtenção de amostras robustas desse perfil de população nem sempre é possível, este estudo teve como objetivo sintetizar os achados eletrofisiológicos do PEATE em crianças com SD até dois anos de idade, por meio de uma busca sistemática da literatura, oferecendo uma visão abrangente sobre os achados deste exame desde os primeiros meses de vida até os dois anos de idade^(41; 27).

A importância da realização do PEATE em lactentes com SD se justifica pela alta prevalência de perda auditiva nesta população ⁽⁴³⁾, além da possível ocorrência de alterações na sincronia neural, sendo assim, uma ferramenta importante para entender a integridade da via auditiva até o tronco encefálico⁽⁴³⁾. A SD também é considerada um indicador de risco para deficiência auditiva, desta forma esses indivíduos devem realizar avaliação por meio do PEATE, logo após o nascimento e também realizar o monitoramento da função auditiva^(44; 7; 6).

Desta forma, os parâmetros de análise do PEATE, composto pelas ondas I, III e V, bem como as latências interpícos devem ser minuciosamente avaliados em lactentes com SD.

A onda I do PEATE é gerada principalmente pela atividade elétrica do nervo vestibulococlear, especificamente na porção distal do nervo, próximo à base da cóclea, onde o nervo auditivo emerge da orelha interna e entra no meato acústico interno ⁽⁴⁵⁾. Os potenciais elétricos que contribuem para a formação desta onda são

originados predominantemente das fibras nervosas mielinizadas que conduzem os impulsos auditivos desde as células ciliadas internas da cóclea até o núcleo coclear no tronco encefálico⁽⁴⁸⁾.

Esta onda é a mais precoce no registro do PEATE, sendo que a sua latência e amplitude fornecem informações sobre a função auditiva periférica, incluindo a integridade das fibras nervosas do nervo vestibulococlear e a transmissão sináptica inicial do sistema auditivo^(45; 48).

Nesta revisão, o PEATE de muitos lactentes com SD foi caracterizado por limiar elevado e onda I pouco diferenciada durante a infância^(9; 20; 21).

A literatura é enfática ao afirmar que em casos inerentes a sensibilidade auditiva periférica a onda I pode ter sua latência aumentada, isso devido ao fato de que a intensidade sonora apresentada não corresponde a mesma intensidade de estímulo que chega até a cóclea, comprometendo a sensibilidade auditiva devido à alteração transitória na orelha média⁽⁴³⁾. Então, o atraso ou até mesmo a ausência dessa onda I no PEATE, pode dar indícios de uma possível perda auditiva do tipo condutiva, mista ou sensorineural com configuração em rampa ou até mesmo por perda auditiva retrococlear⁽⁴³⁾.

Além do mais, em seis estudos, dos sete que realizaram pesquisa do limiar eletrofisiológico, encontraram perda auditiva na população com SD, havendo variação do limiar eletrofisiológico, caracterizados por alterações leves até ausência de respostas na intensidade máxima do equipamento^(20; 8; 9; 10; 12; 23; 24).

Desta forma, indivíduos com SD apresentam características morfológicas que dificultam o pleno funcionamento das estruturas auditivas, o que contribui para a alta ocorrência de perda auditiva do tipo condutiva e/ou sensorineural^(2; 3; 4).

Apesar dos estudos realizarem a investigação da acuidade auditiva, a pesquisa do limiar eletrofisiológico foi obtida apenas com o uso do estímulo clique, e somente por via aérea. Conseqüentemente, não foi possível caracterizar o tipo, grau e configuração audiológica mais prevalente nos lactentes com SD, haja vista que o PEATE por frequência específica é considerado padrão ouro para obtenção dos limiares eletrofisiológicos nos primeiros meses de vida⁽⁴⁹⁾.

Diante disso, destaca-se a importância de realizar estudos primários que utilizem o PEATE por frequência específica, visando aprofundar o conhecimento sobre o perfil audiológico desses indivíduos.

Em contrapartida, quando não se observava alterações de orelha média, notou-se uma tendência geral de latências mais curtas e intervalos interpicos reduzidos, especialmente para as latências absolutas das ondas I^(21; 10; 12) e V^(8; 10; 22; 24) e para o intervalo interpico I-V^(8; 21; 10; 19; 9; 23; 22; 24).

Sabe-se que a onda III representa o núcleo coclear e a V o lemnisco lateral, e diferentemente da latência da onda I que apresenta maturação mais rápida, atingindo valores próximos aos do adulto em torno do primeiro mês de idade, as latências das ondas III e V vão diminuindo gradativamente até atingir valores próximos aos do adulto entre 18 e 24 meses de idade e essa ocorrência é atribuída a questão maturacional do sistema nervoso auditivo^(49; 43).

Entretanto, para verificar essa possível diferença entre lactentes com e sem SD, a metanálise conduzida neste estudo revelou ausência de diferença para as latências absolutas das ondas I, III e V, na estimativa do efeito sumário de cada desfecho, sugerindo uma condução neural auditiva periférica semelhante aos lactentes típicos. No entanto, para a latência interpico I-V houve diferença significativa, indicando que os lactentes com SD apresentaram os menores valores. Já a estimativa

dos efeitos agrupados dos estudos não mostrou diferença estatística, desta forma acredita-se não existir diferença nos parâmetros do PEATE em lactentes com e sem SD até os dois anos de idade.

O intervalo interpico I-V é definido como o tempo de condução neural do som, desde estruturas periféricas até sua chegada ao tronco encefálico e reflete a atividade do sistema nervoso central a nível do tronco encefálico^(9; 43; 49). Portanto, o intervalo interpico I-V encurtado retrata uma velocidade de condução neural anormal em lactentes com SD. Isso pode ser justificado devido a uma possível anormalidade estrutural da via auditiva central, a menor dimensão e peso das estruturas do cerebelo e tronco encefálico nesses indivíduos ou até mesmo por uma possível perda auditiva nas altas frequências, por provocar maiores latências entre as ondas I e IV e menor latência para a onda V, levando a um intervalo interpico I-V mais curto^(9; 19; 20; 8; 20; 22; 12; 23; 24).

Assim, o mecanismo exato do intervalo interpico I-V mais curto na SD durante a maturação está aberto à especulação, havendo a necessidade de novas pesquisas voltadas a esta temática, além de como dito anteriormente, a realização de estudos primários com um maior número de participantes.

A heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise foi um fator crítico a ser considerado. A variação metodológica caracterizada por diferentes delineamentos e a forma de aferição dos desfechos, bem como a heterogeneidade clínica reconhecida pela variabilidade da faixa etária dos participantes e os critérios de inclusão e exclusão, podem ter contribuído para a inconstância dos desfechos. A natureza transversal de muitos estudos incluídos impede a avaliação da evolução longitudinal das respostas auditivas em crianças com SD.

Dessa forma, estudos longitudinais são necessários para entender melhor como as alterações eletrofisiológicas se desenvolvem ao longo do tempo e para avaliar o impacto das intervenções audiológicas na trajetória de desenvolvimento auditivo de lactentes com SD ⁽⁴¹⁾.

Com relação à análise do risco de viés, dentre os oito estudos transversais incluídos, dois apresentaram moderado risco de viés (19; 23) e os demais tiveram “baixo” risco de viés^(21; 10; 20; 12; 22; 24). Apesar de 75% da amostra apresentar baixo risco de viés^(21; 10; 20; 12; 22; 24), todos os estudos transversais incluídos não identificaram e também não estabeleceram ou pelo menos, não deixaram claro, as estratégias adotadas para lidar com os fatores de confusão da amostra, o que prejudica a validade e a credibilidade dos resultados, comprometendo a validade interna e externa dos dados apresentados.

Ao analisar o risco de viés nos estudos observacionais de coorte, constatou-se que um deles apresentou alto risco de viés⁽⁸⁾, enquanto o outro foi classificado com baixo risco de viés⁽⁹⁾. O alto risco de viés indica uma forte probabilidade de que os resultados obtidos na população com SD possam estar comprometidos por erros metodológicos significativos, o que, por sua vez, enfraquece a confiabilidade das conclusões. Isso destaca a necessidade de se realizar estudos adicionais que sejam conduzidos com maior rigor metodológico e controle adequado, a fim de confirmar os achados e fornecer uma base mais sólida para a interpretação dos dados.

Quando se avaliou a certeza da evidência utilizando a metodologia GRADE, verificou-se que esta foi classificada como muito baixa. Esse resultado pode ser atribuído a diversos fatores já mencionados, como o pequeno tamanho das amostras e a variação na faixa etária dos participantes. Além disso, as diferenças nos critérios de inclusão e nas medidas do PEATE contribuíram para uma heterogeneidade

significativa entre os estudos, o que reduziu a confiança na estimativa de efeito. Dessa forma, há um grau considerável de incerteza nos achados do PEATE em lactentes com SD até os dois anos de idade, enfatizando a necessidade de mais investigações para esclarecer essas lacunas.

Portanto, é crucial que futuros estudos se concentrem na padronização dos protocolos de avaliação do PEATE, especialmente com a inclusão do PEATE por via óssea e do PEATE por frequência específica. A padronização contribuirá para uma melhor compreensão das particularidades audiológicas dessa população.

Além disso, é fundamental a mensuração de amostras mais representativas, utilizando métodos rigorosos com um detalhamento aprimorado dos procedimentos. Ao se abordar essas limitações, será possível melhorar a qualidade e a consistência dos achados, oferecendo uma base mais sólida para a prática clínica e intervenções audiológicas em lactentes com SD.

Nesse contexto, a colaboração entre diferentes centros de pesquisa se torna indispensável para reunir amostras mais robustas e desenvolver protocolos de avaliação mais homogêneos e comparáveis. Essa abordagem colaborativa poderá contribuir significativamente para o avanço das intervenções audiológicas, melhorando a qualidade de vida dos lactentes com SD⁽⁴⁶⁾.

5 CONCLUSÃO

Os resultados indicam que, embora os lactentes com SD possam apresentar um intervalo interpico I-V encurtado, sugerindo uma condução neural mais rápida, as latências absolutas das ondas I, III e V não diferem significativamente quando comparados aos lactentes sem SD até os dois anos de idade. Isso sugere que o desenvolvimento auditivo periférico pode ser semelhante entre os dois grupos. No entanto, as limitações encontradas, como heterogeneidade metodológica, amostras pequenas e variabilidade na faixa etária dos participantes, gerou incertezas nos resultados. Por isso, a certeza da evidência foi classificada como baixa, conforme a metodologia GRADE.

Dessa forma, é necessário realizar mais pesquisas com maior rigor metodológico, amostras mais representativas e padronização dos protocolos de avaliação do PEATE, para entender melhor as particularidades audiológicas de lactentes com SD e melhorar as intervenções clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, McCabe ERB. Current Estimate of Down Syndrome Population Prevalence in the United States. *The Journal Of Pediatrics*. 2013; 163(4): 1163-1168. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.013>.
2. Balkany TJ. Otologic aspects of Down's syndrome. *Seminars in Speech, Language and Hearing*. 1980; 1(1): 39-47. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1089917>
3. Driscoll C, Kei J, Bates D, Mcpherson B. Tympanometry and TEOAE Testing of Children with Down Syndrome in Special Schools. *Australian And New Zealand Journal Of Audiology*. 2003; 25(2): 85-93. <http://dx.doi.org/10.1375/audi.25.2.85.31120>.
4. Blaser S, Propst EJ, Martin D, Feigenbaum A, James AL, Shannon P, Papsin BC. Inner Ear Dysplasia is Common in Children With Down Syndrome (trisomy 21). *The Laryngoscope*. 2006; 116(12), 2113-2119. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000245034.77640.4f>.
5. Gregory L, Rosa RFM, Zen PRG, Sleifer P. Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. *American Journal Of Medical Genetics Part A*. 2017; 176(1): 68-74. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.3852>
6. Vos B, Noll D, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Risk factors for hearing loss in children: a systematic literature review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*. 2019; 17(8): 172. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1073-x>.
7. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. 2019; 4(2): .1-44. <https://doi.org/10.15142/fptk-b748>
8. Folsom RC, Widen JE, Wilson WR. Auditory Brain-stem Responses in Infants With Down's Syndrome. *Archives Of Otolaryngology - Head And Neck Surgery*. 1983; 109(9):607-610 <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1983.00800230043010>.
9. Jiang ZD, Wu YY, Liu XY. Early development of brainstem auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Early Human Development*. 1990; 23(1): 41-51. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-3782\(90\)90127-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-3782(90)90127-5).
10. Kaga K, Marsh RR. Auditory brainstem responses in young children with Down's syndrome. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology* 1986; 11(1): 29-38. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876\(86\)80025-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876(86)80025-8).

11. Kakigi R, Kuroda Y. Brain-stem auditory evoked potentials in adults with Down's syndrome. *Electroencephalography And Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1992; 84(3):293-295.[http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90011-y](http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597(92)90011-y).
12. Kręcicki T, Zalesska-Kręcicka M, Kubiak K, Gawron W. Brain auditory evoked potentials in children with Down syndrome. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005; 69(5):615- 620.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.11.025>.
13. Sersen EA, Heaney G, Clausen J, Belser R, Rainbow S. Brainstem auditory-evoked responses with and without sedation in Autism and Down's syndrome. *Biological Psychiatry*. 1990; 27(8): 834-840.
[http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90464-d](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(90)90464-d)
14. Page MJ, Mckenzie J, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Brennan S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021; 71.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.
15. Munn Z, Moola S, Lisy L, Ritiano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *International Journal Of Evidence-Based Healthcare*. 2015; 13(3): 147-153.
<http://dx.doi.org/10.1097/xeb.0000000000000054>.
16. Moola S, Munn Z, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Tufanaru C, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Conducting systematic reviews of association (etiology). *International Journal Of Evidence-Based Healthcare*. 2015; 13(3): 163-169.
<http://dx.doi.org/10.1097/xeb.0000000000000064>.
17. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (eds) (2013) GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from <https://guidelinedevelopment.org/handbook>.
18. Arão H, Niwa H. Auditory brain stem responses in Down's. 1991.
19. Chen YJ, Fang PC. Sensory evoked potentials in infants with Down syndrome. *Acta Paediatrica*. 2005; 94: 1615-1618. DOI: 10.1080/08035250500252609.
20. Hattori R, Murata O, Matsuoka SL, Kawasaki H, Ichiki G. Auditory brainstem responses in children with Down syndrome. *Brain and Development*. 1986; 18: 21-28.
21. Kittler PM, Phan HTT, Gardner JM. Auditory Brainstem Evoked Responses in Newborns With Down Syndrome. *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities*. 2009; 119(6): 393-400. DOI: 10.1352/1944-

7558-114.6.393

22. Miyanomae Y, Yoshida A, Nomoto N, Yoshioka H. Developmental changes of somatosensory evoked potentials and auditory brainstem responses in Down syndrome children. *Brain and Development*. 1987; 19: 22-2.
23. Sato M, Suzuki S. Auditory Brainstem Responses in Newborns with Down Syndrome at a Japanese Perinatal Center. *Int J Clin Pediatr*. 2014; 3(3): 69-71. <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp166w>
24. Costa TVS, Aurélio FS, Silva VB, Rodrigues L. Standardization of the auditory brainstem response in newborns. *Rev. CEFAC*. 2013; 15(6): 1482-1491.
25. Tomblin JB, Harrison M, Ambrose SE, Walker EA, Oleson JJ, Moeller MP. Language outcomes in young children with mild to severe hearing loss. *Ear and Hearing*. 2015. 36(1): 76-91. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000219>
26. Nightingale E, Yoon P, Wolter-Warmerdam K, Daniels D, Hickey F. Understanding Hearing and Hearing Loss in Children With Down Syndrome. *American Journal Of Audiology*. 2017; 26(3): 301-308. http://dx.doi.org/10.1044/2017_aja-17-0010.
27. Kreicher KL, Weir FW, Nguyen SA, Meyer TA. Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. *The Journal Of Pediatrics*. 2018; 193: 27-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.053>.
28. Porter H, Buss E, Merchant GR, Leibold LJ. Observational Study to Preliminarily Characterize the Audiological Profile of Children With Down Syndrome. *J Speech Lang Hear Res*. 2022; 65(11): 4498-4506, https://doi.org/10.1044/2022_JSLHR-22-00023
29. Keppeler IB. Análise dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por via aérea e via óssea em crianças com agenesia do conduto auditivo externo. 2012. p. 39. Monografia [Bacharelado em Fonoaudiologia]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, 2012.
30. Ysunza A, Cone-Wesson B. Bone conduction masking for brainstem auditory-evoked potentials (BAEP) in pediatric audiological evaluations: validation of the test. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1987; 2:291-302.
31. Stapells DR, Ruben RJ. Auditory brain stem responses to bone conducted tones in infants. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989; 98:941-9.
32. Hayes D. Hearing loss in infants with craniofacial anomalies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 110:39-45.

33. Kaga K, Tanaka Y. Auditory air bone conduction brainstem responses and damped rotation test for young children with bilateral congenital atresia of the ears. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995; 32:13-21.
34. Calzolari F, Garani G, Sensi A, Martini A. Clinical and radiological evaluation in children with microtia. *Br J Audiol*. 1999; 33:303-12.
35. Mauldin L, Jerger J. Auditory brain stem evoked responses to bone-conducted signals. *Arch Otolaryngol*. 1979; 05:656-661.
36. Freitas VS, Alvarenga KF, Morettin M, Souza EF, Costa-Filho A. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico por condução óssea em crianças com malformação de orelha externa e/ou média. *Disturb Comun*. 2006; 18(1):9-18.
37. Freitas VS, Alvarenga KF, Morettin M, Souza EF, Costa-Filho A. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico por condução óssea em crianças com malformação de orelha externa e/ou média. *Disturb Comun*. 2006;18(1):9-18.
38. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Apr;39(4):215-26.
39. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003 Mar 29;361(9365):1281-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X.
40. Sánchez GAM, Andrés M, Muñoz A. Down syndrome: Current incidence and comorbidities. *Med Clin (Barc)*. 2020 Apr 24;154(8):321-2.
41. Carvalho NG, Couto CM, Costa TGT, Hein TA, Santos MFC. Achados audiológicos de lactentes com síndrome de Down. *Distúrb Comum*. 2016 Mar;28(1):62-71.
42. Lau WL, Ko CH, Cheng WW. Prevalence and parental awareness of hearing loss in children with Down syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Apr 20;128(8):1091-5. DOI: 10.4103/0366-6999.155105.
43. Matas CG, Aburaya FCLM, Isarangura S. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: Schochat E, Samelli AG, Couto CM, Teixeira AR, Durante AS, Zanchetta S, editors. *Tratado de Audiologia*. 3rd ed. Santana de Parnaíba: Manole; 2022. p. 207-24.
44. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):898-921. DOI: 10.1542/peds.2007-2333.
45. Boothalingam S, Kurke J, Dhar S. Click-evoked auditory efferent activity: rate and level effects. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2018 Aug;19(4):421-34.

DOI: 10.1007/s10162-018-0664-x.

46. Habib SH, Habib SS. Auditory brainstem response: An overview of neurophysiological implications and clinical applications: a narrative review. J Pak Med Assoc. 2021 Sep;71(9):2230-6. DOI: 10.47391/JPMA.03-432.

Tabela 1- Pergunta-chave elaborada pela estratégia PECOS

“Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?”

P	Lactentes com síndrome de Down
E	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
C	Lactentes sem síndrome de Down
O	Alteração no potencial evocado auditivo de tronco encefálico
S	Estudos observacionais

Fonte: elaborado pela autora

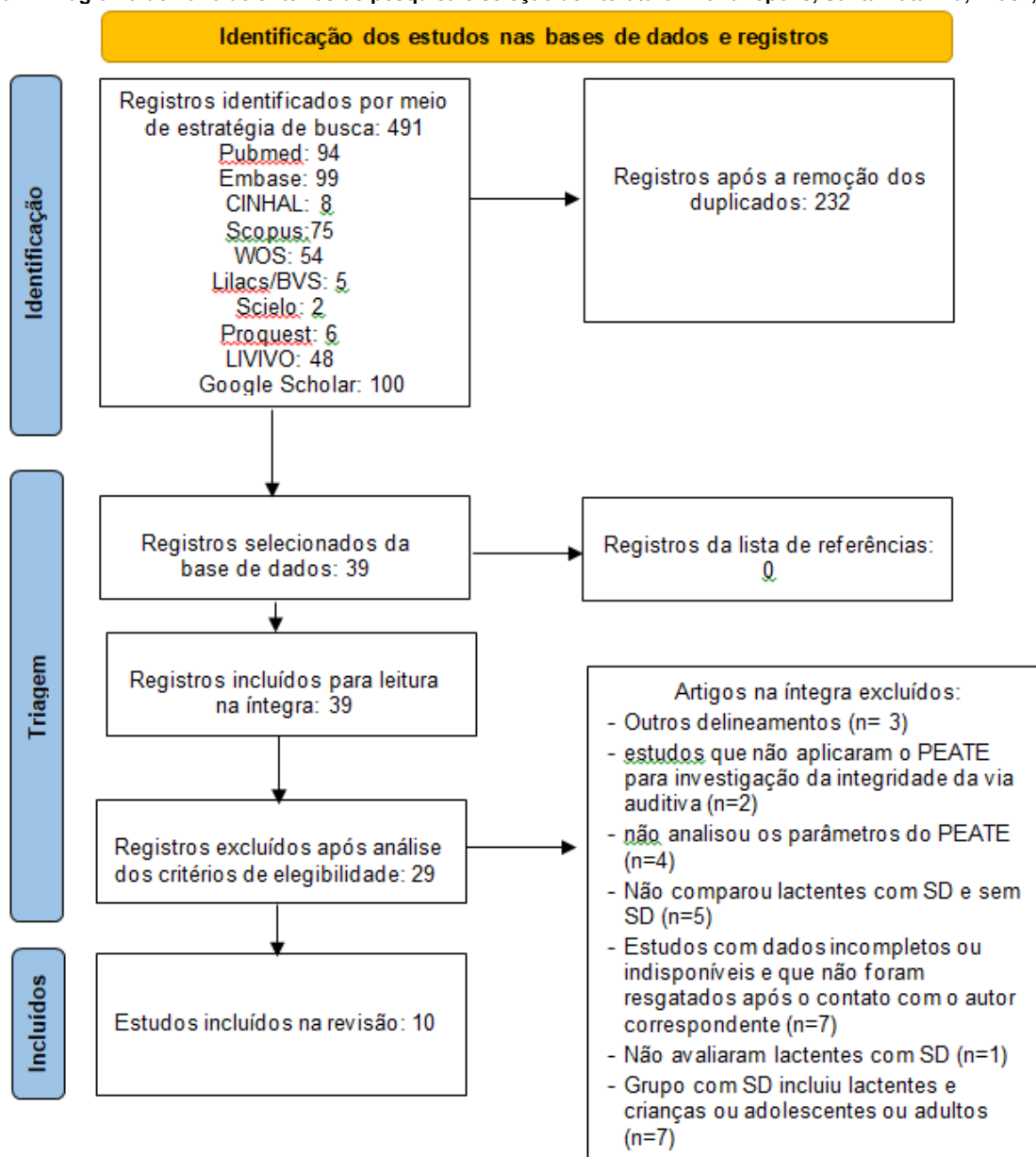
Tabela 2. Características dos estudos incluídos (n=10)

Autor, ano (país)	Desenho do estudo	Amostra	Parâmetros do PEATE	Desfecho Eletrofisiológico
Arão, 1991 (Japão)	Transversal	Grupo SD: 81 orelhas, idade: 3 meses a 16 anos; média de 3,3 anos Grupo controle: 160 orelhas, idade: 3 meses a 8 anos; média de 1,9 anos	Uso de Sedação Transdutor: não informado Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: 10 ms Intensidade: 80 dBnNA Limiar: até 30 dBnNA Varredura: 1024 estímulos Velocidade: não informada Filtro: 32-1500 Hz Analisado intervalo I – V entre os grupos Resultados apresentados por faixa etária (0, 6, 12, 18 e 24 meses)	Os resultados mostram que o intervalo interpico (intervalo I-V) em crianças com menos de 18 meses é significativamente menor na SD, mas não é encurtado em crianças mais velhas e em adultos jovens com SD em comparação com o grupo controle. Isto sugere que os casos de SD com audição normal apresentam tempos de condução neural semelhantes após a maturação do SNC. Esses achados indicam que o tempo de condução neural reduzido em bebês com SD está associado à maturação neurológica mais precoce.
Chen, 2005 (Taiwan)	Transversal	Grupo SD: 30, orelhas, idade média 3,4 meses (6 – 18 meses) Grupo Controle: 25 orelhas, idade média 2,8 meses (7 – 16 meses)	Sono natural Transdutor: TDH 49P Tipo de estímulo: clique Polaridade: alternada Janela: 20 ms Intensidade: 70 - 80 dBnNA Limiar: até 20 dBnNA Varredura: 2048 estímulos Velocidade: 13.1 cliques/s Filtro: 100-3000 Hz	Os resultados mostraram que, a latência da onda V e o intervalo interpico I-V em lactentes com SD foram menores do que nos controles, mas não foram estatisticamente significativos. Encontraram seis crianças com SD sem resposta a estímulos sonoros (limiar auditivo superior a 80 dBnNA) e três com latência prolongada da onda I. Esses resultados revelaram alta incidência de déficit auditivo periférico na SD durante o primeiro ano de vida.
Folsom, et al., 1983 (EUA)	Coorte	Grupo SD: 38 crianças (avaliados com 3, 6 e 12 meses) Grupo controle: 35 crianças (avaliados com 3, 6 e 12 meses)	Sono natural Transdutor: supra-aural Tipo de estímulo: clique Polaridade: rarefeita Janela: não relatada. Intensidade: 60, 40 e 20 dBnNA Limiar: até 20 dBnNA Varredura: 1024 estímulos Velocidade: 13.3 cliques/s Filtro: 100-3000 Hz Compararam a latência da onda I e da onda V entre os grupos	Todos os participantes tiveram presença de PEATE a 20 dBnNA e valores normais de latência da onda I. Houve diferenças significativas nas latências da onda V entre os grupos e ao longo da idade, com uma tendência para intervalos I-V mais curtos no grupo com SD aos 12 meses, nas intensidades de 40 e 60 dBnNA.
Hattori, et al. 1986 (Japão)	Transversal	Grupo SD: 125 crianças (2 meses a 13 anos), dessas 55 tinham idade entre 2 meses a 2 anos) Grupo controle: 36 crianças (1 mês a 13 anos)	Uso de sedação Transdutor: fones de ouvido Tipo de estímulo: clique. Polaridade: não informada Janela: não informada Intensidade: 110 dBNPS Limiar: não pesquisado Varredura: 2000 estímulos Velocidade: 10 cliques/s Filtro: 1000 Hz	Em ambos os grupos a latência de cada onda diminuiu com a idade. Houve aumento da latência da onda I (nos grupos com perda auditiva periférica), e onda I mais encurtada na ausência de perda periférica, com encurtamento dos interpicos I-V entre seis meses até seis anos de idade.

Jiang, Wu, Liu, 1990 (Austrália)	Coorte	Grupo SD: 14 lactentes (1 mês a 3 anos) Grupo controle: 134 lactentes (1 mês a 3 anos)	Uso de sedação Transdutor: fones de ouvido com blindagem elétrica e magnética Tipo de estímulo: clique Polaridade: rarefeita Janela: não informada Intensidade: 80 dBnNA Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 1024 estímulos Velocidade: não informada Filtro: 100-2000 Hz	No grupo SD, três lactentes com menos de três meses de idade, a onda I não pôde ser detectada em dois lactentes e foi pouco diferenciada em um lactente. Os limiares foram acentuadamente elevados (maiores que 50 dBnNA) em todas as seis orelhas dos três lactentes. Em oito crianças de quatro a 15 meses de idade, os limiares de resposta foram elevados (maior que 20 dBnNA). Onda I pouco diferenciada quando o limiar era superior a 50 dBdBNNA. A amplitude da onda V foi ligeiramente menor. Houve também encurtamento da latência dos interpicos I-V quando comparados ao grupo controle. Duas crianças de 18 e 27 meses de idade apresentavam onda I bem reconhecida, limiar levemente elevado em três orelhas e limiar normal em uma orelha.
Kaga, Marsh, 1986 (Japão)	Transversal	Grupo SD: 17 lactentes (4 meses a 2 anos) Grupo controle: 78 lactentes (1-18 meses)	Uso de sedação Transdutor: TDH-39 Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: não informada. Intensidade: 85 dBnNA Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 2000 estímulos Velocidade: 10 cliques/s Filtro: não informado	Os resultados demonstram uma alta incidência de perda auditiva em decorrência a possíveis alterações na orelha média e interna, e os autores sugeriram alteração no tronco encefálico em crianças japonesas com SD.
Kittler, et al., 2009 (EUA)	Transversal	Grupo SD: 15 recém-nascidos (24 horas após o nascimento) Grupo controle: 15 recém-nascidos (24 horas após o nascimento)	Sono natural Transdutor: inserção Tipo de estímulo: clique Polaridade: rarefeita Janela: não informada. Intensidade: 80 dBnNA Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 2048 estímulos Velocidade: 12,9 cliques/s Filtro: não informado	O grupo de recém-nascidos com SD apresentou latências mais curtas para as ondas III e V e menores intervalos interpicos I-III e I-V.
Kreciki, et al., 2005 (Polónia)	Transversal	Grupo SD: 70 crianças (2 meses a 17 anos) Grupo controle 1: 30 crianças até 1 ano Grupo controle 2: 30 crianças maiores de 1 ano	Uso de sedação ou sono natural Transdutor: não informado Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: não informada. Intensidade: 70 dBnNA ou até 105 dBnNA Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 1024 estímulos Velocidade: 20 cliques/s Filtro: 100-2000 Hz	Houve encurtamento das latências absolutas das ondas I e III e dos interpicos I-III em crianças com SD até um ano de idade, em comparação com crianças mais velhas com SD e com o grupo controle. O encurtamento das latências em crianças com SD com menos de um ano pode estar relacionado com a maturação acelerada do sistema nervoso ou com distúrbios anatômicos e/ou funcionais do sistema nervoso central

Miyanomae, et al. 1987 (Japão)	Transversal	<p>Grupo SD: 48 crianças (1 mês a 7 anos), porém 35 foram comparadas ao grupo controle</p> <p>Grupo controle: crianças sem SD, não informado o tamanho da amostra</p>	<p>Uso de sedação ou sono natural Transdutor: não informado Tipo de estímulo: clique Polaridade: não informada Janela: 10ms. Intensidade: 100 dBNPS Limiar: diminuiu até detectar a última intensidade com onda V Varredura: 1024 estímulos Velocidade: 10 cliques/s Filtro: 100-2000 Hz</p>	<p>O encurtamento do intervalo I – V tornou-se gradualmente perceptível entre os dez meses e um ano de idade, acredita-se que isso se deve principalmente ao encurtamento do intervalo I - III.</p>
Sato & Suzuki, 2014 (Japão)	Transversal	<p>Grupo SD: 23 recém-nascidos(40,1 ± 1,3 semanas)</p> <p>Grupo controle: 23 recém-nascidos(39,8 ± 1 semana)</p>	<p>Não informado os parâmetros do PEATE</p>	<p>Aumento da latência da onda I dos recém-nascidos com SD em comparação ao grupo controle, enquanto a onda V e as latências interpicos III-V e I - V foram mais curtas nos recém-nascidos com SD em relação ao controle.</p>

Figura 1 - Diagrama de fluxo de critérios de pesquisa e seleção de literatura. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2024



Fonte: Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 2 - Análise do risco de viés dos estudos transversais incluídos

Author (Year)	1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	2. Were the study subjects and the setting described in detail?	3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	5. Were confounding factors identified?	6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	8. Was appropriate statistical analysis used?
ARÃO 1991	+	+	+	+	+	+	+	+
CHEN 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
HATTORI 1986	+	+	+	+	+	+	+	+
KAGA 1986	+	+	+	+	+	+	+	+
KITTLER 2009	+	+	+	+	+	+	+	+
KREČIKI 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
MIYANOMAE 1987	+	+	?	+	?	?	+	?
SATO 2014	+	+	+	+	?	?	+	+

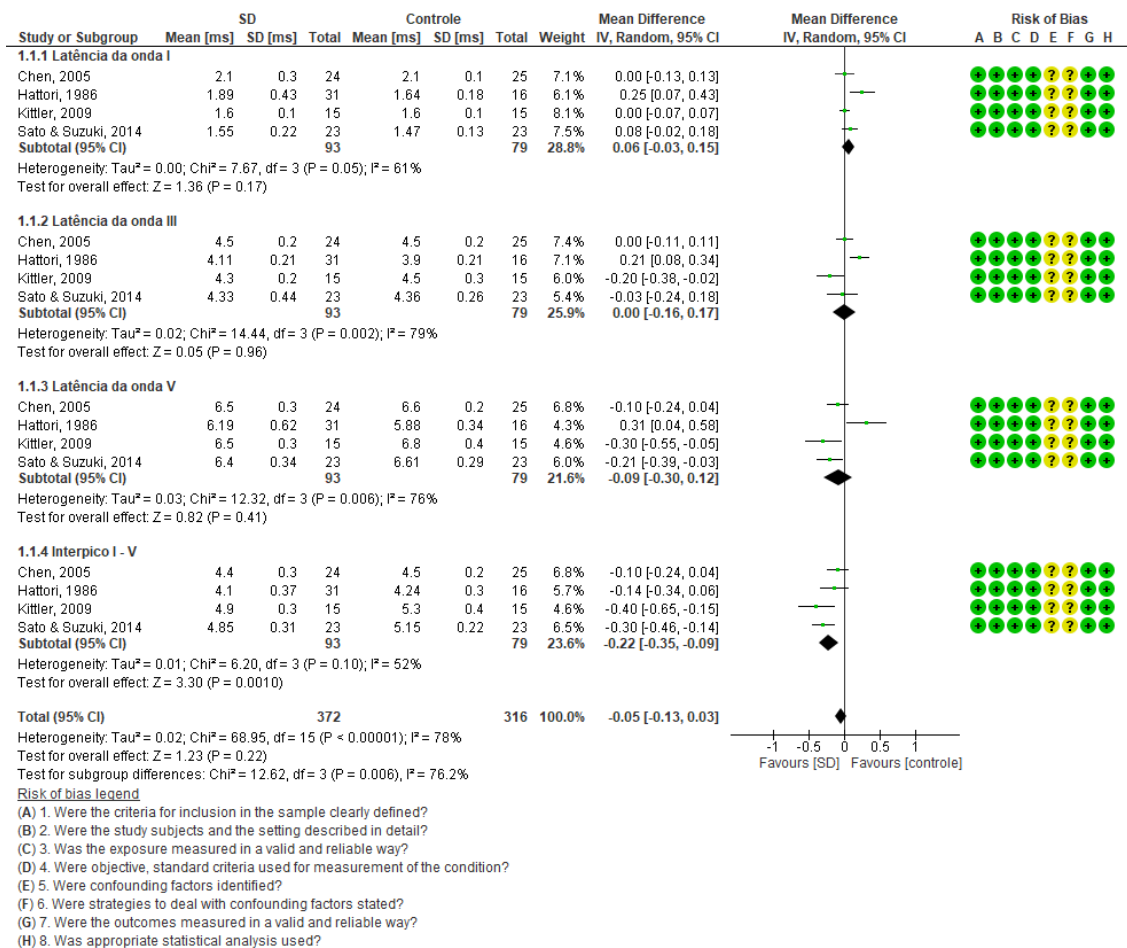
Fonte: Adaptado a partir de JBI *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*)

Figura 3 - Análise do risco de viés dos estudos de coorte incluídos

	Folsom 1983	Jiang 1990	
	+	+	1. Were the two groups similar and recruited from the same population?
	+	+	2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
	+	+	3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
	+	?	4. Were confounding factors identified?
	+	?	5. Were strategies to deal with confounding factors stated?
	+	?	6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?
	+	+	7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
	+	?	8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?
	+	?	9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?
	+	?	10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?
	+	+	11. Was appropriate statistical analysis used?

Fonte: Adaptado a partir de JBI critical appraisal checklist for cohort studies

Figura 4 - Metanálise das latências absolutas das ondas I, III e V e do interpico I – V entre o grupo com síndrome de down e grupo controle



Fonte: dados da pesquisa

Figura 5 – Avaliação da certeza da evidência

Avaliação da certeza da evidência							Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
4	estudo observacional	não grave	<u>muito grave^a</u>	não grave	<u>muito grave^b</u>	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Adaptado a partir de *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* – GRADE

Pergunta: Lactentes com Síndrome de Down apresentam alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico?

Explicações:

a. heterogeneidade estatística alta; alto valor de I²; nem todos os estudos apresentam IC sobrepostos

b. Estimativa dos efeitos agrupados dos estudos toca a linha da nulidade; tamanho ótimo não atingido (soma entre grupo e controle < 400 eventos)

Base de Dados	Busca
	<p>Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Potenciais Auditivos Evocados" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos do Tronco Encefálico" OR "Respostas Evocadas Auditivas do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos do Tronco Encefálico" OR "Respostas Evocadas Auditivas do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos del Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos del Tronco Encefálico" OR "Respuestas Evocadas Auditivas del Tronco Encefálico")</p>
SCIELO	<p>("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome" OR "Síndrome de Down" OR "Trissomia do 21" OR "Trissomia do Cromossomo 21" OR "trisomia 21" OR "trisomia del cromosoma 21") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Potenciais Auditivos Evocados" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos do Tronco Encefálico" OR "Respostas Evocadas Auditivas do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Resposta Evocada Auditiva" OR "Potenciais Evocados Auditivos del Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Acústicos del Tronco Encefálico" OR "Respuestas Evocadas Auditivas del Tronco Encefálico")</p>
ProQuest	<p>("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")</p>
LIVIVO	<p>("Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "47,XY,+21" OR "Trisomy G" OR "47,XX,+21" OR "Down's Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Evoked Response" OR "Auditory Evoked Responses" OR "Acoustic evoked potential" OR "Acoustic evoked response" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potential" OR "Acoustic Evoked Brain Stem Potentials" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potential" OR "Acoustic Evoked Brainstem Potentials" OR "Auditory Brain Stem Evoked Response" OR "Auditory Brain Stem Evoked Responses" OR "Auditory Brain Stem Response" OR "Auditory Brain Stem Responses" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Auditory Brainstem Evoked Responses" OR "Auditory Brainstem Response" OR "Auditory Brainstem Responses" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potential" OR "Brain Stem Auditory Evoked Potentials" OR "Brainstem Auditory Evoked Potential" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials")</p>
Google Scholar	<p>("Down Syndrome" OR "Síndrome de Down") AND ("Auditory Evoked Potential" OR "Auditory Brainstem Evoked Response" OR "Brainstem Auditory Evoked Potentials" OR "Potenciais Evocados Auditivos" OR "Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico" OR "Potenciais Evocados Auditivos")</p>

APÊNDICE 2 - Artigos excluídos e motivo das exclusões (n= 29)

Autor, ano	Motivo da exclusão
Ali & Arif, 2007 ¹	5
Basonbul et al., 2020 ²	3
Bermudez et al., 2021 ³	2
Bouaziz et al., 2013 ⁴	4
Marchiori et al., 2000 ⁵	2
Díaz & Zuron, 1995 ⁶	6
Dille, 2003 ⁷	4
Ferri, 1995 ⁸	7
Harigai, 1994 ⁹	7
Hassmann, 1998 ¹⁰	7
Hattori, 1995 ¹¹	5
Kocon, 2020 ¹²	3
Miyao, 1984 ¹³	1
Mohamad, 2006 ¹⁴	5
Murata, 1985 ¹⁵	5
Ocio, 1990 ¹⁶	1
Maurizzi, 1985 ¹⁷	5
Park, 2012 ¹⁸	3
Pilecki, 1996 ¹⁹	7
Roberto, 2011 ²⁰	4
Roizen, 1993 ²¹	4
Sadowska, 2005 ²²	5
Saliba, 2014 ²³	7
Sersen, 1990 ²⁴	7
Sienkiewi, 2017 ²⁵	1
Sienkiewicz, 2023 ²⁶	7
Tedeschi, 2015 ²⁷	3
Werner, 1996 ²⁸	4
Withnell, 1995 ²⁹	5

Legenda: (1) cartas ao editor, diretrizes, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. (2) estudos que não aplicaram o PEATE para investigação da integridade da via auditiva; (3) não analisou os parâmetros do PEATE; (4) Não comparou lactentes com e sem SD; (5) estudos indisponíveis e que não foram resgatados após o contato com o autor correspondente; (6) não avaliaram lactentes com SD; (7) analisou em conjunto os dados dos grupos com SD que incluiu lactentes e crianças ou adolescentes ou adultos.