

O que sabemos das alterações auditivas centrais em crianças expostas ao álcool na gestação? Revisão sistemática

What we know of the central auditory disorders in children exposed to alcohol during pregnancy? Systematic review

Humberto de Oliveira Simões¹Sthella Zanchetta¹Erikson Felipe Furtado¹

RESUMO

Objetivo: Identificar os efeitos da ingestão de álcool na gestação sobre o sistema nervoso auditivo central em relação aos seus possíveis diagnósticos, Síndrome Fetal do Álcool, Síndrome Fetal do Álcool Parcial, Distúrbios do Nascimento Relacionados ao Álcool e Distúrbio do Neurodesenvolvimento Relacionado ao Álcool, sua extensão e o método de avaliação auditiva. **Estratégia de pesquisa:** Busca sistemática e integrativa nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, com os termos em português e inglês “síndrome fetal do álcool”, “desordens relacionadas ao uso do álcool” associadas a “audição”. **Crítérios de seleção:** Dos 123 resumos identificados, foram seis selecionados, publicados até maio de 2015. **Análise dos dados:** Foram elencados tópicos a serem respondidos, caracterização da casuística; o diagnóstico decorrente da exposição fetal nas crianças; método de avaliação auditiva; e resultados descritos. **Resultados:** Entre as avaliações comportamentais, foram utilizados os testes dicóticos verbais com sílabas e com sentenças e o teste fala com ruído. Entre os testes eletrofisiológicos, no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico, foi detectada alteração de sincronia neural, e no Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência – P300, valores de latência precoces. **Conclusão:** Existem evidências de que as crianças e adultos jovens expostos ao álcool na gestação apresentam sinais de comprometimento do sistema nervoso auditivo central, mas não foi possível caracterizar essas alterações nos diferentes subtipos diagnósticos do espectro. As vias auditivas corticais foram as mais investigadas e o método eletrofisiológico o mais utilizado, com um resultado inesperado em dois deles, a latência precoce da N2 e da P300.

ABSTRACT

Purpose: To identify the effects of alcohol intake during pregnancy on the central auditory nervous system in relation to their possible diagnosis, Fetal Alcohol Syndrome, partial Fetal Alcohol Syndrome, Alcohol-Related Birth Defects and Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder, his extension and the hearing assessment method. **Research strategy:** Systematic and integrative review searched the databases PubMed, LILACS and SciELO, with terms in Portuguese and English “fetal alcohol syndrome”, “alcohol-related disorders” associated with “hearing”. **Selection criteria:** We identified 123 abstracts, six were selected and published until May 2015. **Data analysis:** Were listed topics to be answered, characterization of the sample; the diagnosis result of fetal exposure; method of hearing assessment and described results. **Results:** Among the behavioral assessments, Verbal Dichotic Tests with syllables and sentences and Speech in Noise Test, were used. Among the electrophysiological tests, the Brainstem Auditory Evoked Potential was detected change neural synchrony, and Long-Latency Auditory Evoked Potential – P300, early latency values. **Conclusion:** There is evidence that children exposed to alcohol in utero present central auditory nervous system involvement signals, but it was not possible to identify the influence of different subtypes and their losses. Cortical auditory pathways were the most investigated and the electrophysiological method as used with an unexpected result in two of them, early N2 and P300 latency.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP, Universidade de São Paulo – USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹ Universidade de São Paulo – USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, Processo: 162123/2014-0.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Descritores

Fonoaudiologia
Audição
Eletrofisiologia
Percepção Auditiva
Transtornos Relacionados ao Uso de
Álcool

Keywords

Speech, Language and Hearing
Sciences
Hearing
Electrophysiology
Auditory Perception
Alcohol-related disorders

Endereço para correspondência:

Sthella Zanchetta
Departamento de Oftalmologia,
Otorrinolaringologia e Cirurgia de
Cabeça e Pescoço, Hospital das
Clínicas, Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, Universidade de São
Paulo – USP
Avenida Bandeirantes, 3900, 12º andar,
Monte Alegre, Ribeirão Preto (SP),
Brasil, CEP: 14049-900.
E-mail: zanchetta@fmrp.usp.br

Recebido em: Outubro 14, 2015

Aceito em: Março 01, 2016

INTRODUÇÃO

O diagnóstico dos efeitos, ao nascimento ou no desenvolvimento infantil, decorrente da ingestão de álcool durante a gestação é um desafio^(1,2). As manifestações descritas por Jones e Smith no início da década de 70⁽³⁾ incluíam alteração do desenvolvimento pré e/ou pós-natal como dismorfismo facial (filtro labial indefinido, fissura palpebral, lábio superior fino, face achatada) e disfunção no Sistema Nervoso Central (SNC) (deficiência intelectual e/ou déficit de atenção). Os autores supracitados⁽³⁾ denominaram o conjunto de sinais de Síndrome Fetal do Álcool (SFA), sendo algumas dessas manifestações descritas anteriormente por Lemoine e colaboradores⁽⁴⁾.

Com a documentação de novos casos sobre a SFA, foi observado que os sinais descritos, inicialmente, nem sempre se apresentavam todos em conjunto e, quando presentes, os graus de severidade eram variados, sendo então proposto o termo Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF)⁽⁵⁾. Entre as manifestações dessa condição, estão as anormalidades neurológicas, caracterizadas por disfunções comportamentais, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, alterações sensoriais e perceptivas⁽⁶⁻⁹⁾. Ainda, existem outras denominações em função da heterogeneidade das manifestações, como a síndrome fetal do álcool parcial (SFAP), distúrbios ao nascimento relacionados ao álcool (DNRA) e distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool (DNDRA)⁽¹⁾. Desta forma, pode-se inferir que o impacto da SFA/TEAF sobre o desenvolvimento da criança é resultante da extensão e severidade das manifestações, que, por sua vez, podem estar relacionadas à dose e ao tempo de exposição materna à droga⁽¹⁰⁾.

Entre os prejuízos sensoriais descritos na população com SFA/TEAF, estão as perdas auditivas do tipo condutiva e sensorineural, com ocorrência entre 70% e 77% e 29%, respectivamente⁽¹¹⁻¹⁴⁾. A presença expressiva da perda condutiva pode estar associada à ocorrência, na mesma população, de deformidades craniofaciais, incluindo a fissura do palato⁽¹⁵⁾, que são etiologias conhecidas para esse tipo de perda⁽¹⁶⁾.

A descrição do comprometimento do sistema nervoso auditivo central (SNAC) na SFA foi realizada na década de 90, por meio da avaliação do processamento auditivo, comportamental e eletrofisiológica⁽¹²⁾. O resultado alterado no potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) foi identificado em 15% das crianças e nos testes comportamentais, como de escuta dicótica verbal em 100%.

A ocorrência de uma representação neurofisiológica anormal do estímulo sonoro no SNAC é denominada de Distúrbio do Processamento Auditivo (DPA)⁽¹⁷⁾. Atualmente existe a recomendação para que sua avaliação diagnóstica seja realizada por meio de um conjunto de testes comportamentais, com estímulos verbais e não verbais, e por testes eletrofisiológicos⁽¹²⁾. Essas recomendações são respaldadas no melhor conhecimento dos mecanismos neurais envolvidos nos testes, comportamentais e eletrofisiológico, incluindo o P300 e o *Mismatch Negativity* (MMN).

Ao se considerar a variabilidade das manifestações da SFA/TEAF e de sua gravidade, a avaliação diagnóstica do PA pode ser útil, uma vez que ela descreve a natureza e a extensão do DPA, sendo essa caracterização condição essencial para o gerenciamento de um programa de intervenção terapêutica individual.

OBJETIVO

Em vista do impacto nocivo da SFA/TEAF sobre o desenvolvimento infantil, a presente revisão tem por objetivo identificar os efeitos da ingestão do álcool, durante a gestação, sobre o SNAC. Caracterizar esse efeito em relação aos possíveis diferentes diagnósticos da condição, ao método de avaliação auditiva, e na presença de acometimento caracterizar o tipo.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foi conduzida uma busca sistemática e integrativa nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Os termos utilizados para a busca em português foram “síndrome fetal do álcool”, “desordens relacionadas ao uso do álcool” associadas à “audição”; em inglês, “*Fetal alcohol syndrome*”, “*Alcohol-Related Disorder*” e “*Auditory*”.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Na primeira etapa, foram estabelecidos critérios de inclusão para a leitura dos resumos, a saber: a) estudos com humanos; b) crianças, adolescentes e adultos jovens com histórico de exposição fetal ao álcool; c) publicações sem limite inferior de data até o período de 31 de maio 2015; d) resumo disponível; e) citação no mesmo resumo da realização de avaliação auditiva; f) publicação em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão, neste momento, foram: a) os artigos de revisão de literatura; b) cartas e editoriais; c) relatos de casos.

Na segunda etapa, para a leitura dos trabalhos na íntegra, foram estabelecidos novos critérios de exclusão, a ausência de um dos possíveis diagnósticos para a exposição fetal ao álcool (SFA, TEAF, SFAP, DNRA, DNDRA) e a ausência da descrição do procedimento de avaliação auditiva.

ANÁLISE DOS DADOS

Os artigos científicos selecionados foram estudados por dois fonoaudiólogos que deveriam preencher uma planilha com as seguintes informações: a) autor e ano; b) tipo de estudo e grau de evidência; c) descrição da casuística; d) diagnóstico da exposição gestacional ao álcool; e) descrição do método de avaliação da função auditiva e sua classificação, comportamental vs eletrofisiológico; f) resultados da avaliação auditiva; g) na presença de resultados alterados, extensão do comprometimento, sub cortical vs cortical.

Para nortear a interpretação, quanto ao desenho metodológico, de cada um dos artigos, foi adotado o critério de classificação em função dos níveis de evidência, de 1 a 5, segundo a proposta

do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)*⁽¹⁸⁾. Posteriormente, para identificar a possibilidade ou não de generalização dos resultados encontrados, cada texto foi ainda classificado quanto ao grau de recomendação⁽¹⁸⁾. As planilhas dos dois fonoaudiólogos foram então comparadas. Na presença de divergência de qualquer um dos itens, o artigo foi lido na íntegra em conjunto. Continuando a divergência, um terceiro profissional da área da saúde foi elencado.

RESULTADOS

A partir dos termos selecionados, foram identificados 130 títulos; desses, foram encontrados 123 resumos, que, após leitura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultaram em 35 artigos, 26,9% (35/130) do total. Na leitura, constatou-se que 27 (79%) deles não possuíam a descrição do diagnóstico do sujeito exposto ao álcool durante a gestação, apenas menção da exposição; dois (0,5%) artigos utilizaram subtestes auditivos de escalas de avaliação cognitiva para o resultado de déficit do processamento auditivo central, assim, esses 29 artigos foram excluídos.

O fluxograma da busca realizada nas bases de dados está exposto na Figura 1.

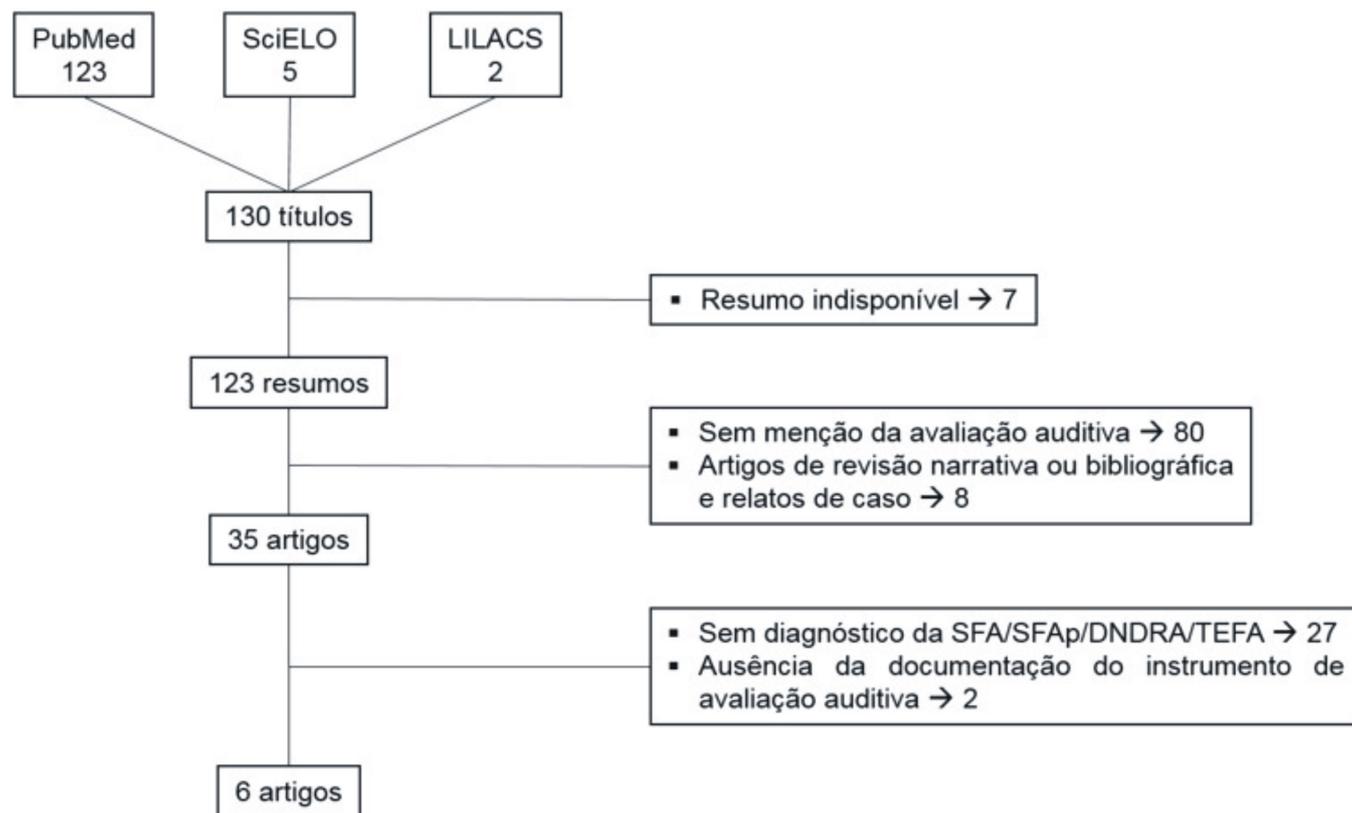
Ao final, foram identificados seis artigos, que foram sumarizados de acordo com as perguntas de pesquisa (Quadro 1).

SFA/TEAF E SEUS SUBTIPOS E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

Todos os seis estudos selecionados trabalharam com o diagnóstico do sujeito exposto ao álcool na gestação, quatro deles^(12,13,19,20) exclusivamente com SAF, dos outros dois, um utilizou os diagnósticos de SFA e SFAP⁽²¹⁾ e outro, SFA, SFAP e DNDRA⁽²²⁾. Dos quatro estudos que utilizaram exclusivamente o diagnóstico de SFA, três deles são da década de 90^(12,13,19) e os dois que utilizaram as subdivisões da SFA/TEAF^(21,22) foram publicados no ano ou posteriormente a publicações norteadoras, com diretrizes sobre o tema^(23,24).

Assim, todos os seis trabalhos utilizaram como casuística sujeitos com a SFA completa ou parcial, os quais dentro dos TEAF representam um perfil de maior gravidade clínica⁽²¹⁾. Embora crianças com a síndrome completa estejam associadas a perfis de maior consumo de álcool na gestação⁽²¹⁾, os respectivos trabalhos não apresentaram a informação sobre as características do uso de álcool pela mãe.

Todos os trabalhos apresentaram como delineamento de estudo o método transversal, nenhum deles apresentou características de coorte e/ou longitudinal, mas quatro deles⁽¹⁹⁻²²⁾ trabalharam



Legenda: SFA = Síndrome fetal alcoólica; SFAP = Síndrome fetal alcoólica parcial; DNDRA = distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados ao álcool; TEFA = transtorno do espectro fetal alcoólico

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Quadro 1. Caracterização dos estudos que investigaram a audição central de crianças expostas ao álcool na gestação

Autor/Ano	Delineamento do estudo	Casística	Diagnóstico	Níveis de evidência e Grau de recomendação*	Avaliação diagnóstica comportamental vs eletrofisiológica vs eletroacústica	Subcortical vs cortical	Resultados
Stephen et al. ⁽²²⁾	- Transversal - Caso controle	10 crianças expostas ao álcool 15 crianças controle Idade: 3 - 6 anos	TEAF (SFA, SFAp, TNRA)	Nível de evidência: 3b Grau de recomendação: B	Técnica Eletromagnética, com paradigma de Oddball	Cortical	Aumento de latência entre grupos
Steinmann et al. ⁽²¹⁾	- Transversal - Caso controle	24 crianças expostas ao álcool 20 crianças controle Idade: 11 - 15 anos	SFA e SFAp	Nível de evidência: 3b Grau de recomendação: B	Eletrofisiológica, com paradigma de Oddball Complexo P2-N2-P3	Cortical	N2 com maior latência no registro frequente no grupo exposto. Registro frequente vs raro, grupo exposto apresentou N2 mais precoce no raro, resultado não observado no grupo controle.
Damelöf et al. ⁽²⁰⁾	- Transversal - Caso controle	11 crianças expostas ao álcool 14 crianças controle Idade: 8 - 17 anos	SFA	Nível de evidência: 3b Grau de recomendação: B	Comportamental Teste dicótico verbal	Cortical	Crianças com SFA apresentaram menor ocorrência da vantagem da orelha direita (considerando a pareação da dominância manual).
Church et al. ⁽¹²⁾	- Transversal	22 crianças expostas ao álcool Idade: 3 - 26 anos	SFA	Nível de evidência: 4 Grau de recomendação: C	Eletrofisiológica e Comportamental PEATE Testes de atenção competitiva e teste de fala com ruído	Subcortical e Cortical	15% dos 22 sujeitos avaliados apresentaram PEATE 100% dos 12 sujeitos que realizaram a avaliação comportamental, tiveram seus resultados alterados.
Kaneko et al. ⁽¹⁹⁾	- Transversal - Caso controle	18 crianças expostas ao álcool 18 crianças com Síndrome de Down 18 crianças controle Idade: 8 anos (média)	SFA	Nível de evidência: 3b Grau de recomendação: B	Eletrofisiológica N1 e P3	Cortical	O P300 com menor amplitude e latência no grupo exposto, com o eletrodo ativo na região frontal.
Rössig et al. ⁽¹³⁾	- Transversal	36 crianças expostas ao álcool	SFA	Nível de evidência: 4 Grau de recomendação: C	Eletrofisiológica PEATE	Subcortical	21% com resultados alterados por alteração nas estruturas neurais da via auditiva; Alteração mais frequente, maior latência da onda V, ou até mesmo ausente, e aumento de latência da onda III.

*Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)⁽¹⁸⁾

Legenda: SFA = Síndrome fetal do álcool; SFAp = Síndrome fetal do álcool parcial; TNRA = Transtorno neurológico relacionados com o álcool; GC = grupo controle; PEATE = Potencial evocado auditivo de tronco encefálico; P3/P300 = terceiro pico positivo do potencial evocado auditivo cortical; P2 = segundo pico positivo do potencial evocado auditivo cortical; N2 = segundo pico negativo do potencial evocado auditivo cortical.
Níveis de evidência: 1A = revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; 1B = ensaios clínicos randomizados individuais; 1C = "tudo ou nada"; 2A = revisões sistemáticas de estudos de coorte; 2B = estudos de coorte individuais, incluindo ensaios clínicos randomizados de menor qualidade; 2C = observação de resultados terapêuticos ou estudos ecológicos; 3A = revisões sistemáticas de estudos caso-controle; 3B = estudos de caso-controle individuais; 4 = série de casos, incluindo estudos de coorte; 5 = opinião de especialista com expertise. Graus de recomendação: A = estudos consistentes de nível 1; B = estudos de nível 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1; C = estudos de nível 4 ou extrapolações de qualquer nível

com grupo controle, além do grupo afetado. O estudo do tipo transversal com caso controle possui nível de evidência “3”, com grau de recomendação “B”⁽¹⁹⁻²²⁾, os outros dois trabalhos^(12,13) possuem nível de evidência “4” com grau de recomendação “C”. O importante nessa análise é identificar que 66,6% (4/6) dos artigos, os que possuem recomendação “B”⁽¹⁹⁻²²⁾, apresentaram resultados credíveis, ou seja, seus resultados podem ser generalizados para as condições estudadas e devem ser utilizados para tomadas de decisão clínica. Os estudos com recomendação “C”^(12,13) sugerem que pode haver diferenças clínicas das utilizadas no estudo⁽¹⁹⁾.

AValiação DAS VIAS AUDITIVAS CENTRAIS

Um estudo⁽¹²⁾ empregou em conjunto os métodos de avaliação comportamental e eletrofisiológico. Dentre os outros elegidos, um usou a avaliação comportamental⁽²⁰⁾, e outros três^(13,19,20) usaram a mensuração eletrofisiológica. Houve outro⁽²²⁾, único, em que os autores escolheram a magnetoencefalografia (MEG) para estudar a ativação cortical com estímulo auditivo do tipo “*Oddball*”.

Os testes comportamentais utilizados foram o teste dicótico verbal com sílabas (TDV)⁽²⁰⁾, o teste de sentenças competitivas em modalidade contralateral (TSC) e o teste de fala com ruído (TFR)⁽¹²⁾. Os testes dicóticos verbais são mais comumente associados à identificação de disfunções auditivas corticais, já o TFR é susceptível tanto para disfunções subcorticais como corticais^(25,26), embora haja indícios de que a atenuação do ruído se inicia no complexo olivar-superior⁽²⁷⁾. O TDV⁽²⁰⁾ foi empregado para investigar a vantagem da orelha direita, sinal comumente presente em sujeitos destros⁽²⁵⁾ que reflete a dominância do hemisfério esquerdo para sons linguísticos, os autores⁽²⁰⁾ descreveram que essa vantagem ocorreu em menor frequência quando comparado ao grupo controle, pareando o número de destros nos dois grupos. Os resultados do TSC e TFR⁽¹²⁾ foram relatados como alterados em 100% dos sujeitos avaliados (n=12), sendo inicialmente descrita a casuística de 22 sujeitos; os autores citaram que apenas 12 dos 22 compareceram para a avaliação comportamental auditiva, sem mais especificações.

Dos seis trabalhos selecionados, quatro deles empregaram os potenciais evocados^(12,13,19,21). O PEATE foi selecionado em dois estudos^(12,13), ambos trabalharam com o diagnóstico da SFA, a ocorrência de resultados sugerindo alteração de sincronia neural foi semelhante entre ambos, 21%⁽¹³⁾ e 15%⁽¹²⁾. Os dois estudos também descreveram como sinal sugestivo de alteração o aumento de latência interpico envolvendo as ondas III e V, ou seja, disfunção envolvendo o complexo olivar superior e lemnisco lateral/colículo inferior⁽²⁸⁾.

Os outros dois estudos utilizaram o registro dos potenciais tardios, ou de longa latência^(19,21). O primeiro deles⁽¹⁹⁾ analisou as componentes N1 e P300 e identificou que as crianças com SFA apresentaram menor latência e amplitude do P300, quando comparadas ao grupo controle, com o eletrodo ativo na posição frontal. O segundo estudo⁽²¹⁾ registrou as componentes P2, N2 e o P300 e identificou que crianças expostas apresentaram maior latência da N2, no registro de estímulo frequente, quando comparadas ao grupo não exposto. Ainda, compararam as componentes

em cada grupo, em relação aos estímulos, frequente e raro, e constataram que a N2 apresentou diferença nas latências, sendo mais precoce no raro, resultado não observado no grupo controle.

Os sítios gerados dos PEALL não são precisos, porém, tem sido aceito que o componente P2 tenha sua origem, não somente, mas também da região talâmica, com extensões dos sistemas límbico e reticular^(29,30). O P300 é denominado de endógeno, é dependente do processo atencional, uma vez que é exigida uma tarefa mental ou motora, para determinado estímulo sonoro, denominado de raro. Seus geradores são múltiplos, são citados Tálamo, córtex frontal e hipocampo^(29,30).

Apenas um estudo relacionou os diferentes tipos e diagnóstico da exposição fetal ao álcool com o resultado da avaliação⁽²²⁾. Os autores utilizaram o registro por meio de magnetoencefalografia para estímulos auditivos com paradigma “*oddball*” e identificaram que as crianças expostas ao álcool apresentaram aumento de latência quando comparadas com o grupo controle, mas os subtipos (SFA, SFAp, DNDRA) não foram computados na análise. O aumento de latência foi identificado nas componentes M1 e M2, correspondentes à área do giro temporal superior.

Um aspecto importante para a consideração da investigação auditiva do SNAC é que além da exposição intrauterina ao álcool existem outros fatores que também são reconhecidamente fatores de risco para sua disfunção⁽¹⁶⁾. Esses fatores incluem, mas não somente, a hiperbilirrubinemia com níveis para exosanguíneo transfusão, Nota do Boletim de Apgar, infecções bacterianas ou virais. Embora os artigos selecionados citem que há ocorrência de outros fatores de risco para esse tipo de alteração, não identificaram quais e não foi mencionada a possibilidade da sobreposição dos fatores de risco^(12,13,19).

CONCLUSÃO

Crianças e adultos jovens quando expostos durante sua gestação ao álcool apresentam sinais de comprometimento do SNAC. Não foi possível identificar a influência dos diferentes subtipos da SFA/TEAF sobre esse prejuízo. As vias auditivas corticais foram as mais investigadas, e o método eletrofisiológico o mais utilizado, com um resultado inesperado em um deles, a latência precoce do P300 e da N2. Apenas um estudo associou técnicas comportamentais e eletrofisiológicas para a avaliação auditiva.

REFERÊNCIAS

1. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics*. 2005;115(1):39-47. PMID:15629980.
2. Benz J, Rasmussen C, Andrew G. Diagnosing fetal alcohol spectrum disorder: history, challenges and future directions. *Paediatr Child Health*. 2009;14(4):231-7. PMID:20357921.
3. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999-1001. PMID:4127281. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)91092-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(73)91092-1).
4. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observées, a propos de 127 cas. *Quest Med*. 1968;21:476-82.

5. Streissguth AP, O'malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(3):177-90. PMID:11291013. <http://dx.doi.org/10.1053/scnp.2000.6729>.
6. Momino W, Sanseverino MT, Schüler-Faccini L. Prenatal alcohol exposure as a risk factor for dysfunctional behaviors: the role of the pediatrician. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):S76-9. PMID:18758654. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572008000500011>.
7. Cancino FT, Zegarra J. Síndrome alcohólica fetal. *Rev Neuropsiquiatr*. 2003;66(4):302-12. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v66i4.1556>.
8. Burd L, Cotsonas-Hassler MT, Martsolf JT, Kerbeshian J. Recognition and management of fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol*. 2003;25(6):681-8. PMID:14624967. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2003.07.020>.
9. Cohen-Kerem R, Bar-Oz B, Nulman I, Papaioannou VA, Koren G. Hearing in children with fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *Can J Clin Pharmacol*. 2007;14(3):e307-12. PMID:18025546.
10. Coles CD, Kable JA, Keen CL, Jones KL, Wertelecki W, Granovska IV, et al. Dose and Timing of prenatal alcohol exposure and maternal nutritional supplements: developmental effects on 6-month-old infants. *Matern Child Health J*. 2015;19(12):2605-14. PMID:26164422. <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-015-1779-x>.
11. Church MW, Abel EL. Fetal alcohol syndrome: hearing, speech, language, and vestibular disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(1):85-97. PMID:9547761. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70359-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70359-4).
12. Church MW, Eldis F, Blakley BW, Bawle EV. Hearing, language, speech, vestibular, and dentofacial disorders in fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(2):227-37. PMID:9113257. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.1997.tb03754.x>.
13. Rössig C, Wässer S, Oppermann P. Audiologic manifestations in fetal alcohol syndrome assessed by brainstem auditory-evoked potentials. *Neuropediatrics*. 1994;25(5):245-9. PMID:7885533. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1073029>.
14. Church MW, Gerkin KP. Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: findings from case reports. *Pediatrics*. 1988;82(2):147-54. PMID:3399287.
15. Cone-Wesson B. Prenatal alcohol and cocaine exposure: influences on cognition, speech, language, and hearing. *J Commun Disord*. 2005;38(4):279-302. PMID:15862811. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcomdis.2005.02.004>.
16. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921. PMID:17908777. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2333>.
17. AAA: American Academy of Audiology. Clinical practice guidelines: diagnosis, treatment and management of children and adults with central auditory processing disorder [Internet]. Reston: AAA; 2010 [citado em 2014 Fev 18]. Disponível em: <http://audiology.org/resources/documentlibrary/Pages/CentralAuditoryProcessingDisorder.aspx>
18. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine; 2009 [citado em 2014 Fev 18]. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
19. Kaneko WM, Ehlers CL, Philips EL, Riley EP. Auditory event-related potentials in fetal alcohol syndrome and Down's syndrome children. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(1):35-42. PMID:8651459. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01040.x>.
20. Domellöf E, Rönqvist L, Titran M, Esseily R, Fagard J. Atypical functional lateralization in children with fetal alcohol syndrome. *Dev Psychobiol*. 2009;51(8):696-705. PMID:19768741. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.20404>.
21. Steinmann TP, Andrew CM, Thomsen CE, Kjær TW, Meintjes EM, Molteno CD, Jacobson JB, Jacobson SW, Sorensen HB. An auditory Go/No-Go study of event-related potentials in children with fetal alcohol spectrum disorders. In: Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2011; Boston. Piscataway: Engineering in Medicine and Biology Society; 2011. p. 789-92.
22. Stephen JM, Kodituwakku PW, Kodituwakku EL, Romero L, Peters AM, Sharadamma NM, et al. Delays in auditory processing identified in preschool children with FASD. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(10):1720-7. PMID:22458372. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01769.x>.
23. Stratton KR, Howe CJ, Battaglia FC, editors. Fetal Alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington, DC: National Academy Press; 1996.
24. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Loock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2005;172(5, Supl Suppl):S1-21. PMID:15738468. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1040302>.
25. Kimura D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Can J Psychol*. 1961;15(3):166-71. <http://dx.doi.org/10.1037/h0083219>.
26. Musiek FE, Chermak GD, organizadores. Handbook of (Central) auditory processing disorder. San Diego: Plural Publishing; 2007. (Auditory Neuroscience and Diagnosis; 1).
27. Boer J, Thornton AR, Krumbholz K. What is the role of the medial olivocochlear system in speech-in-noise processing? *J Neurophysiol*. 2012;107(5):1301-12. PMID:22157117. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00222.2011>.
28. Möller AR, Jannetta P, Bennett M, Möller MB. Intracranially recorded responses from human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981;52(1):18-27. PMID:6166449. [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90184-X](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(81)90184-X).
29. Hall JW. New handbook of auditory evoked responses. Boston: Ally & Bacon; 2006.
30. McPherson DL. Long latency auditory evoked potentials. In: McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group; 1996. p. 7-21.

Contribuição dos autores

HOS participou da concepção e do desenho do estudo, da elaboração de cronograma, revisão da literatura, análise e interpretação crítica dos dados e da redação do artigo científico; SZ foi coorientadora, participou como concepção e desenho do estudo, elaboração de cronograma, levantamento da literatura, análise e interpretação dos dados, redação do artigo científico e aprovação da versão final; EFF foi orientador, participou da concepção do estudo, elaboração de cronograma, levantamento da literatura, análise e interpretação dos dados, redação do artigo científico e aprovação da versão final.