

Aplicabilidade do *Mismatch Negativity* na população infantil: revisão sistemática de literatura

Applicability of Mismatch Negativity in the child population: systematic literature review

Dulce Azevedo Ferreira¹, Claudine Devicari Bueno¹, Sady Selaimen da Costa², Pricila Sleifer³

RESUMO

Introdução: *Mismatch Negativity* (MMN) é um potencial eletrofisiológico que mede a habilidade do cérebro em discriminar sons, independente da capacidade atencional e comportamental. Por ser uma medida objetiva e de fácil utilização, torna-se promissora no estudo da investigação do processamento auditivo em crianças.

Objetivo: Verificar a aplicabilidade do *Mismatch Negativity* na população infantil. **Estratégia de pesquisa:** Conduziu-se uma busca nos meses de agosto e setembro de 2016, usando os descritores *Evoked Potentials*, *Auditory AND Children*, *Event-related Potential AND Children* e *Electrophysiology AND Children*, nas bases de dados Portal BVS (MEDLINE, IBECs e LILACS) e SciELO. **Critérios de seleção:** Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, publicados até setembro de 2016, sem limitação de data inicial, cuja abordagem do *Mismatch Negativity* fosse com a população infantil.

Resultados: A estratégia de busca resultou na seleção de 23 artigos, classificados como artigos originais. Os estudos evidenciaram diversas aplicabilidades do MMN em crianças, incluindo transtorno do espectro autista, transtornos do processamento auditivo, fissura labiopalatina, prematuridade e distúrbio específico de linguagem, sendo a maioria em dislexia. **Conclusão:** Apesar da grande variabilidade envolvida nas medidas de realização do MMN, existe uma ampla aplicabilidade clínica desse potencial eletrofisiológico na população infantil.

Palavras-chave: Potenciais evocados auditivos; Eletrofisiologia; Audição; Criança; Revisão

ABSTRACT

Introduction: *Mismatch Negativity* (MMN) is an electrophysiological potential that evaluates the brain's capacity to discriminate sounds, regardless of attentional and behavioral capacity. Because it is an objective and user-friendly measure, it becomes promising in the study of auditory processing research in children. **Purpose:** To verify the applicability of *Mismatch Negativity* (MMN) in children. **Research strategy:** A search was conducted in August and September 2016 using the descriptors *Evoked Potentials*, *Auditory AND Children*, *Event-related Potential AND Children* and *Electrophysiology AND Children* in bibliographic collection of the electronic databases Portal BVS (Medline, IBECs and LILACS) and SciELO. **Selection criteria:** The selection of articles was carried out in Portuguese, English and Spanish published up to September 2016 without initial date limitation and whose approach to *Mismatch Negativity* was with the child population. **Results:** The search strategy resulted in the selection of 23 articles classified as original articles. The studies evidenced several applications of MMN in children, including autism spectrum disorder, auditory processing disorders, cleft lip and palate, prematurity, and language-specific disorder, being the majority of them in dyslexia. **Conclusion:** Despite the great variability involved in the measures of MMN, there is a wide clinical applicability of this electrophysiological potential in the infant population.

Keywords: Evoked potentials, Auditory; Electrophysiology; Hearing; Child; Review

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

(1) Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

(2) Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

(3) Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesses: Não

Contribuição dos autores: DAF e CDB análise dos resultados, redação e revisão do artigo; SSC e PS concepção e delineamento do estudo, orientação do estudo, revisão do artigo.

Autor correspondente: Dulce Azevedo Ferreira. E-mail: dulceazevedof@gmail.com

Recebido: 21/12/2016; **Aceito:** 26/4/2017

INTRODUÇÃO

A integridade do sistema auditivo é primordial para o desenvolvimento da fala, linguagem e aprendizado. Alterações em qualquer porção da via auditiva impedem que o desenvolvimento dessas habilidades ocorra de forma plena⁽¹⁾.

Preconiza-se, desse modo, que, para se obter um diagnóstico audiológico com maior exatidão, métodos avaliativos objetivos e subjetivos devam estar associados⁽²⁾. Consagra-se, igualmente, a importância de que testes capazes de investigar o processamento auditivo sejam incorporados na prática clínica⁽¹⁾ e, de acordo com a *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA), é recomendado utilizar a avaliação eletrofisiológica para o estudo das habilidades auditivas⁽³⁾.

O *Mismatch Negativity* (MMN) é um potencial evocado auditivo de longa latência que retrata, de forma objetiva, uma resposta cerebral elétrica, no que se refere às habilidades de processamento, discriminação sonora, memória auditiva^(4,5,6) e atenção involuntária⁽⁷⁾. Esse potencial tem como gerador principal o córtex auditivo e recebe contribuições do córtex frontal, tálamo e hipocampo⁽⁸⁾. Trata-se de uma resposta automática cerebral, promovida por qualquer mudança discriminável em algum aspecto repetitivo da estimulação auditiva^(6,9,10,11), indicando uma discordância (*mismatch*) entre o *input* sensorial novo, em relação a um estímulo padrão armazenado na memória sensorial auditiva de curto prazo^(1,6,12).

A obtenção do MMN acontece ao se subtrair a resposta evocada pelo estímulo raro, em relação ao estímulo padrão apresentado^(4,9,10), e o resultado aparece em formato de uma onda com polaridade negativa (*negativity*)^(6,9). A análise mais comumente realizada ocorre por meio da observação da latência e amplitude da onda. Ao se verificar aumento das latências ou diminuição das amplitudes, alterações clínicas e subclínicas são evidenciadas objetivamente⁽²⁾. A latência informa o tempo de curso da atividade do processamento, enquanto que a amplitude da onda demonstra a extensão da alocação neural envolvida nos processos cognitivos dos potenciais⁽¹⁰⁾.

O MMN é um procedimento que possui boa correlação com os resultados encontrados em avaliações subjetivas que, semelhantemente, analisaram a habilidade de discriminação auditiva^(6,13). Sua principal vantagem, frente a outros exames, é que a onda aparece independente da atenção do indivíduo aos estímulos sonoros apresentados^(1,4,6,7,10,14), ou seja, pode ser registrado sem a influência da atenção do sujeito e sem exigência de tarefas, tornando-se particularmente adequado para estudos clínicos na avaliação da população infantil^(4,11).

Estudos demonstraram que o MMN pode ser um meio avaliativo de ampla utilidade no reconhecimento de alterações de linguagem^(4,9) em crianças, devido à possibilidade de avaliar déficit no processamento auditivo em idade precoce^(9,13,15), e por ser capaz de analisar a plasticidade neurofisiológica⁽¹³⁾. Entretanto, atualmente se observa que outros aspectos podem ser igualmente investigados por meio da realização do MMN, nessa população.

O MMN mostra-se importante, uma vez que contribui para investigação de transtornos, no que tange, principalmente, à habilidade de discriminação auditiva. Sendo assim, é fundamental o reconhecimento das suas diversas aplicabilidades e utilizações na população infantil, pelos profissionais de saúde, especialmente nas áreas de fonoaudiologia, neurologia e otorrinolaringologia.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi verificar a aplicabilidade do *Mismatch Negativity* na população infantil.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Como questão norteadora foi adotada a pergunta: “O que existe na literatura científica sobre realização do MMN em crianças?”

Para obter respostas a esse questionamento, foram realizadas pesquisas bibliográficas, entre agosto e setembro de 2016, nas bases eletrônicas Portal BVS (MEDLINE, IBECs e LILACS) e SciELO, visando realizar uma revisão sistemática de literatura com base ampla. A pesquisa incluiu estudos publicados até setembro do ano 2016, sem limitação de data inicial.

Os descritores selecionados foram pesquisados no *Medical Subject Headings* (MeSH), portanto, todos os termos foram acessados apenas em inglês. Não foram utilizados termos adicionais. Elaborou-se uma estratégia de busca específica, utilizando o operador AND e o refinador de busca, com a palavra limitadora *Children*, empregando os descritores em pares: *Evoked Potentials*, *Auditory AND Children*, *Event-related Potential AND Children* e *Electrophysiology AND Children*, visando identificar estudos executados por meio do MMN em crianças. Nesta revisão, não foram utilizadas as palavras “*Mismatch*” e “*Negativity*”, pois não são consideradas descritores no sistema de metadados médicos em língua inglesa - MeSH.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para a seleção e avaliação dos estudos científicos levantados, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: publicações até setembro de 2016, estudos originais (estudos de casos-controle, estudos de coorte e ensaios clínicos controlados) envolvendo seres humanos, com o objetivo de avaliar o *Mismatch Negativity* (MMN) na população infantil, e estudos publicados em inglês, português e espanhol. Foi estabelecido, como limite de busca, criança, criança pré-escolar e lactente/recém-nascido. Considerou-se, como criança, sujeitos com idade até 12 anos, conforme o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA)⁽¹⁶⁾. Foram excluídos da análise estudos realizados em sujeitos maiores de 12 anos, estudos que não utilizavam o procedimento MMN, bem como publicações que se tratavam

de revisão bibliográfica, cartas ao editor, estudos de casos e estudos que não se vinculavam diretamente ao tema.

O processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, analisados pela recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*⁽¹⁷⁾, está explicitado na Figura 1.

ANÁLISE DOS DADOS

Após filtragem por idioma de publicação, tipo de estudo e população específica, todos os títulos e resumos dos artigos foram avaliados por duas pesquisadoras. Depois do rastreio inicial, os artigos que se enquadraram nos critérios de seleção previamente estabelecidos foram lidos na íntegra.

Para análise dos artigos selecionados, foi aplicado o protocolo baseado no *checklist* da escala internacional PEDro⁽¹⁸⁾, traduzida para língua portuguesa, que visa avaliar a qualidade metodológica dos estudos científicos. Todos os artigos selecionados apresentaram, no resumo e/ou texto, as informações sobre desenho do estudo, critérios de elegibilidade, número de participantes, dados descritivos (sexo, idade), método de aplicação do procedimento e apresentação dos resultados no MMN na

população estudada, por meio de dados quantitativos e análise estatística. Os resultados das análises foram comparados entre três avaliadores e a classificação dos critérios foi reavaliada em uma reunião de consenso, para verificar as divergências. Após, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo.

RESULTADOS

Como resultado inicial da busca, foram identificados 374 artigos, dentre os quais, 45 foram selecionados previamente, de acordo com a temática MMN em crianças. Na base de dados SciELO, foram verificados 3 artigos e, na base de dados BVS, 42. Entretanto, 15 artigos foram excluídos por serem repetidos e 7, por realizarem avaliações também em adolescentes. No total, foram selecionados 23^(4,12,19-39) artigos considerados relevantes e que atendiam aos critérios propostos para amostra deste trabalho.

A partir da análise das publicações, pôde-se verificar que os estudos apresentavam objetivos e metodologias diversas. Os principais dados de cada artigo, como autores, ano de publicação, local de publicação, objetivo, população, amostra, idade e parâmetros do MMN estão detalhadamente explicitados no Quadro 1.

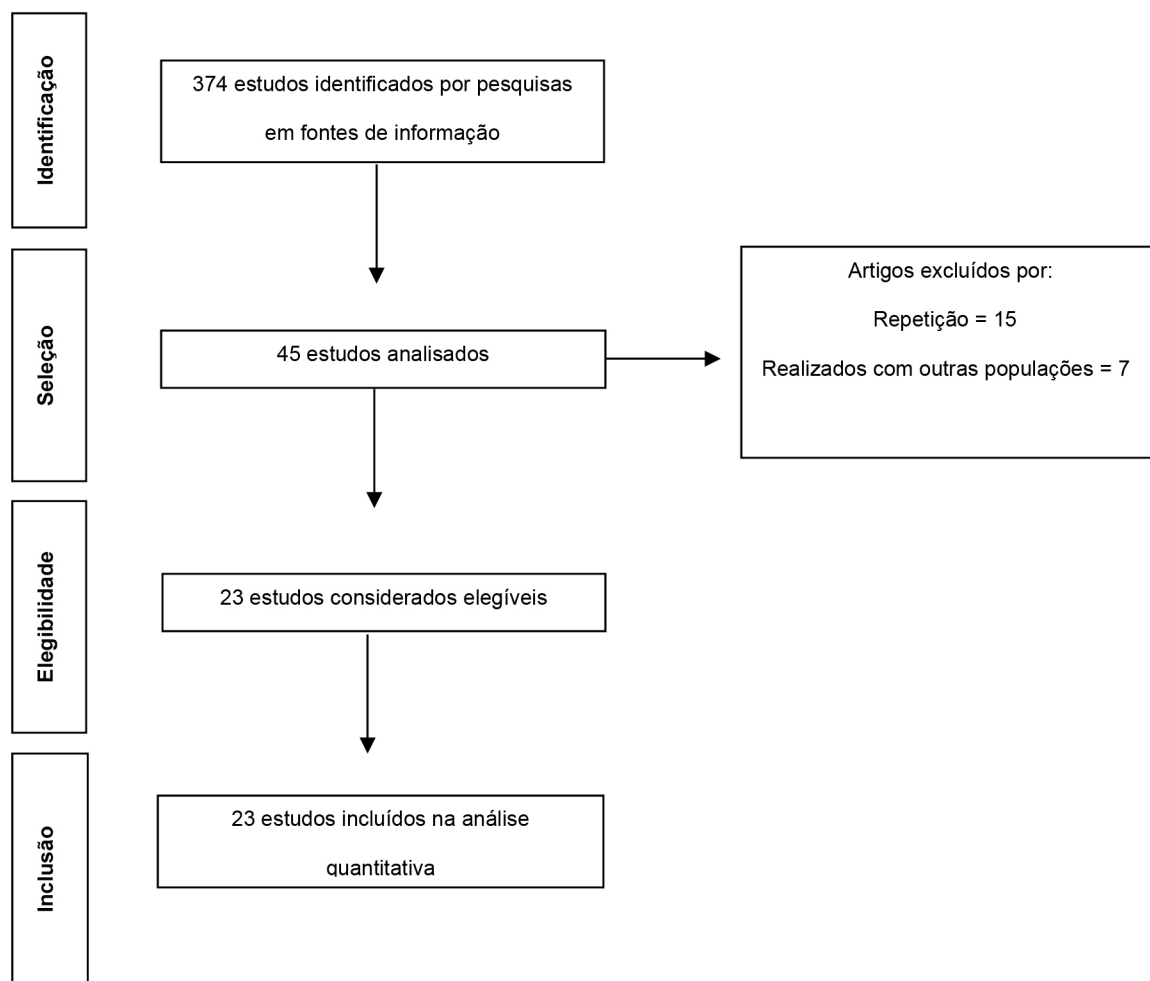


Figura 1. Síntese do processo de obtenção dos artigos selecionados para a revisão sistemática de literatura

Quadro 1. Características dos estudos incluídos

Autor (ano)	Local de publicação	Objetivo	População	Amostra	Idade	Parâmetros do MMN
Romero et al. (2013) ⁽¹⁹⁾	Brasil	Comparar os achados do potencial evocado auditivo de longa latência em crianças com e sem TDAH.	Crianças com e sem TDAH.	30 crianças 15 - TDAH 15 - sem TDAH	8 a 12 anos	<i>Tone burst</i> frequência e duração.
Soares et al. (2011) ⁽¹²⁾	Brasil	Caracterizar o PAC e o PEALL em crianças com alterações de leitura e escrita.	Crianças com alteração de leitura e escrita.	12 crianças	8 a 12 anos	<i>Tone burst</i> frequência.
Rocha-Muniz et al. (2015) ⁽⁴⁾	Brasil	Investigar a discriminação de sinais acústicos complexos (fala) no sistema auditivo, por meio do MMN, em crianças com distúrbio específico de linguagem (DEL), comparando com transtorno do processamento auditivo (TPA) e desenvolvimento típico (DT).	Crianças com desenvolvimento típico, transtornos do processamento auditivo e distúrbio específico de linguagem.	75 crianças 25 - DEL 25 - TPA 25 - DT	6 e 12 anos	Estímulo acústico de fala /ba/ e /da/.
Zaric et al. (2014) ⁽²⁰⁾	Holanda	Testar a relação MMN com diferenças individuais na fluência de leitura em crianças com e sem dislexia.	Crianças com desenvolvimento típico e crianças com dislexia.	61 crianças 41 - dislexia 20 - DT	9 anos	Estímulo acústico de fala das vogais /a/ e /o/.
Haapala et al. (2014) ⁽²¹⁾	Finlândia	Avaliar associação entre a otite média de repetição e codificação neural cortical atípica, bem como atenção pré-atencional, em crianças de 2 anos.	Crianças com otite média de repetição e desenvolvimento típico.	39 crianças 20 - com otite média 19 - DT	22 a 26 meses	Estímulo acústico de fala /ke/ e /pi/.
Koravand et al. (2013) ⁽²²⁾	Canadá	Investigar as respostas eletrofisiológicas em crianças com perda de audição.	Crianças com limiares auditivos normais, crianças com perda auditiva e crianças com transtornos de processamento auditivo central.	40 crianças 16 - audição normal 12 - perda auditiva 12 - PAC	9 a 12 anos	<i>Tone burst</i> e estímulo acústico de fala /ba/ e /da/.
Zuijien et al. (2013) ⁽²³⁾	Holanda	Investigar o processamento auditivo das sílabas /bak/ e /dak/ em crianças com risco de dislexia e desenvolvimento típico.	Crianças com risco de dislexia e com desenvolvimento típico.	38 crianças 26 - risco de dislexia 12 - DT	2 meses	Estímulo acústico de fala /bak/ e /dak/.
Zhang et al. (2012) ⁽²⁴⁾	China	Investigar a ocorrência de deficit de percepção categórica em tons lexicais do mandarim, em crianças chinesas com dislexia.	Crianças com dislexia e com desenvolvimento típico.	36 crianças 18 - dislexia 18 - DT	média 10 anos	Estímulo acústico de fala /pa/ com diferença de frequência.
Noordenbos et al. (2012) ⁽²⁵⁾	Holanda	Verificar a discriminação de som de fala, por meio do MMN, em crianças com risco para dislexia.	Crianças com risco para dislexia e com desenvolvimento típico.	61 crianças 31 - com risco 30 -DT	6 anos	Estímulo acústico de fala /ba/ e /da/.
Chobert et al. (2012) ⁽²⁶⁾	França	Examinar o processamento pré- atencional de sílabas em crianças com e sem dislexia.	Crianças com e sem dislexia.	48 crianças 24 - dislexia 24 - sem dislexia	9 a 11 anos	Estímulo acústico de fala /ba/ com variação de duração.
Yang et al. (2011) ⁽²⁷⁾	China	Explorar informações sobre o sistema auditivo central em lactentes com fissura de lábio e/ou palato, por meio da análise dos potenciais evocados auditivos.	Crianças com fissura de lábio e/ou palato e crianças normais.	68 crianças 34 - com fissura 34 - crianças sem fissura	6 a 24 meses	<i>Tone burst</i> com variação de frequência.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (cont.)

Autor (ano)	Local de publicação	Objetivo	População	Amostra	Idade	Parâmetros do MMN
Huotilainen et al. (2011) ⁽²⁸⁾	Finlândia	Verificar a eficácia do programa para dislexia Audilex na cognição de crianças com baixo peso.	Crianças de baixo peso extremo.	83 crianças	6 anos	<i>Tone burst</i> com variação de frequência.
Gomot et al. (2011) ⁽²⁹⁾	França	Examinar detecção auditiva em crianças com transtornos do espectro do autismo.	Crianças com autismo e crianças com desenvolvimento típico.	54 crianças 27 - autismo 27 - DT	5 a 11 anos	<i>Tone burst</i> com variação de frequência.
Ojima et al. (2011) ⁽³⁰⁾	França	Analisar os potenciais relacionados a evento em crianças de séries iniciais.	Dois grupos de crianças normais de faixa etária diferentes.	80 crianças 40 crianças em cada grupo	6 a 11 anos	Estímulo de fala com palavras.
Kaganovich et al. (2010) ⁽³¹⁾	EUA	Analisar o processamento auditivo, não linguístico em crianças com gagueira.	Crianças com e sem gagueira.	36 crianças 18 - gagueira 18 - sem gagueira	4 e 5 anos	<i>Tone burst</i> com variação de frequência.
Datta et al. (2010) ⁽³²⁾	EUA	Verificar associação entre duração absoluta de estímulos vocais semelhantes e dificuldades de processamento em crianças com DEL.	Crianças com distúrbio específico de linguagem e com desenvolvimento típico de linguagem.	18 crianças 9 - DEL 9 - DT	8 a 10 anos	Estímulo acústico de fala /i/ e /e/.
Paul et al. (2006) ⁽³³⁾	Alemanha	Investigar a relação entre MMN e tarefas comportamentais e investigar a influência dos programas de treinamento de dislexia.	Crianças com dislexia e crianças normais.	79 crianças 58 - dislexia 21 - normal	9 anos	Estímulo acústico /ba/ e /da/.
Kul et al. (2005) ⁽³⁴⁾	EUA	Avaliar o processamento linguístico e social de crianças da pré-escola com transtorno do espectro autista.	Crianças com autismo e desenvolvimento típico.	58 crianças 29 - autismo 29 - DT	1 a 5 anos	Estímulo acústico /ba/ e /wa/.
Lepstö et al. (2004) ⁽³⁵⁾	Finlândia	Verificar a influência da depressão na memória auditiva e atenção, por meio dos potenciais relacionados a eventos.	Crianças com depressão que apresentam déficit de memória e concentração e grupo controle.	20 crianças 10 - depressão 10 - GC	10 a 12 anos	Estímulo /ka/ e /ta/.
Jansson-Verkasalo et al. (2003) ⁽³⁶⁾	Finlândia	Verificar a habilidade de nomeação e discriminação auditiva para sons de fala por meio do MMN.	Crianças prematuras de baixo peso e crianças de grupo controle.	24 crianças 12 - prematuras 12 - GC	4 anos	Estímulo acústico /taa/ /ta/ /kaa/.
Bar-Haim et al. (2003) ⁽³⁷⁾	Israel	Investigar as características das respostas eletrofisiológicas do MMN em crianças isoladas socialmente e crianças sociáveis.	Crianças isoladas socialmente e grupo controle.	45 crianças 23 - isoladas socialmente 22 - GC	7 a 12 anos	<i>Tone burst</i> frequência.
Ceponiene et al. (2002) ⁽³⁸⁾	Finlândia	Estudar potenciais relacionados a evento em crianças com fissura labiopalatina.	Crianças com fissura labiopalatina e crianças saudáveis.	110 crianças 78 - fissura 32 - saudáveis	8 anos	<i>Tone burst</i> frequência.
Holopainen et al. (1997) ⁽³⁹⁾	Finlândia	Comparar os resultados do MMN em crianças com afasia e crianças que apresentam desenvolvimento típico de linguagem,	Crianças com afasia e grupo controle.	24 crianças 10 - afasia 14 - GC	3 a 7 anos	<i>Tone burst</i> frequência.

Legenda: TDAH = Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade; PAC = Processamento Auditivo Central; PEALL = Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência; DEL = Distúrbio Específico de Linguagem; TPA = Transtorno do Processamento Auditivo; DT = Desenvolvimento Típico; GC = Grupo Controle; MMN = *Mismatch Negativity*

Os artigos selecionados para esta revisão sistemática, em sua maioria, foram publicados entre os anos de 2011 e 2015. A publicação mais antiga foi de 1997⁽³⁹⁾ e a mais recente, de 2015⁽⁴⁾. Com relação ao idioma de publicação, verificou-se que 3 artigos foram publicados em português. Os demais estudos foram escritos na língua inglesa e não foram localizados estudos redigidos em espanhol. Em relação ao local de publicação, a maior parte dos artigos, totalizando 6^(21,28,35,36,38,39), foi desenvolvida na Finlândia. Três artigos foram escritos no Brasil^(4,12,19), 3 na Holanda^(20,23,25), 3 nos Estados Unidos^(31,32,34) e 3 na França^(26,29,30). Também foram encontrados estudos produzidos na China^(24,27), Alemanha⁽³³⁾, Canadá⁽²²⁾ e Israel⁽³⁷⁾.

Houve grande variação no que diz respeito ao tamanho da amostra, desde estudos com apenas 12 sujeitos⁽¹²⁾ até pesquisas que incluíram 110 indivíduos⁽³⁸⁾. A idade dos participantes variou de 2 meses⁽²³⁾ a 12 anos de idade^(4,12,19,22,35,37).

No que diz respeito aos parâmetros utilizados para a realização do MMN, a maior parte das pesquisas utilizou o estímulo de fala^(4,20-26,30,32-36) e outros estudos optaram por realizar o MMN com estímulo *tone burst*^(12,19,22,27-29,31,37-39). Com relação ao estímulo *tone burst*, verificou-se que alguns estudos avaliaram com variação de frequência^(12,27-29,31,37-39) e 1, por duração e frequência⁽¹⁹⁾.

Apenas 1 artigo⁽³⁰⁾ avaliou crianças sem queixas auditivas e sem distúrbios da comunicação, alterações neurológicas ou genéticas. Os demais artigos incluídos neste estudo investigaram as respostas do MMN em amostras específicas na população infantil: crianças com alteração de leitura e escrita⁽¹²⁾, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)⁽¹⁹⁾, distúrbio específico de linguagem (DEL)^(4,32), transtornos do

processamento auditivo^(4,22), dislexia, ou que apresentavam fator de risco para tal^(20,23-26,28,33), otite média de repetição⁽²¹⁾, autismo^(29,34), gagueira⁽³¹⁾, crianças depressivas⁽³⁵⁾, crianças prematuras e de baixo peso^(28,36), crianças com fissura de lábio e/ou palato^(27,38), crianças isoladas socialmente⁽³⁷⁾, crianças portadoras de perda auditiva⁽²²⁾, crianças com afasia⁽³⁹⁾. Considerando que, grande parte dos estudos buscou realizar avaliação em indivíduos com características peculiares, 20 deles^(4,19-27,29,31-39) também incluíram, em sua metodologia, grupos controle, para comparar os resultados encontrados nesses indivíduos. A aplicabilidade do MMN na população infantil pode ser observada no Quadro 2.

Para verificar a evidência científica dos 23 estudos, foi utilizada a escala de PEDro⁽¹⁸⁾. O objetivo da escala é auxiliar os pesquisadores a identificar se os desfechos clínicos das terapias aplicadas atendem aos critérios expostos. São 11 itens do *checklist*, que investigam quanto à validade interna, validade externa e resultados que possam ser interpretados estatisticamente. A classificação metodológica avaliada pela escala PEDro⁽¹⁸⁾ e a pontuação dos artigos, em cada item da escala, estão disponibilizadas no Quadro 3.

DISCUSSÃO

Entende-se que medidas eletrofisiológicas são mais sensíveis, objetivas e menos variáveis na avaliação dos transtornos neurais, do que as medidas comportamentais tradicionais⁽⁴⁰⁾. A literatura científica ressaltou a importância de verificar a utilização do MMN na população infantil e a necessidade de conhecer suas aplicações na prática clínica⁽¹²⁾. Autores relataram

Quadro 2. Aplicabilidade do MMN na população infantil

Aplicabilidade	Nº de estudos	Autores e ano
Dislexia	4	Zaric et al. (2014) ⁽²⁰⁾ ; Zhang et al. (2012) ⁽²⁴⁾ ; Chobert et al (2012) ⁽²⁶⁾ ; Paul et al. (2006) ⁽³³⁾
Crianças com risco para desenvolver dislexia	3	Zuijen et al. (2013) ⁽²³⁾ ; Noordenbos et al. (2012) ⁽²⁵⁾ ; Huotilainen et al. (2011) ⁽²⁸⁾
Distúrbio específico de linguagem (DEL)	2	Rocha-Muniz et al. (2015) ⁽⁴⁾ ; Datta et al. (2010) ⁽³²⁾
Transtornos do processamento auditivo	2	Rocha-Muniz et al. (2015) ⁽⁴⁾ ; Koravand et al. (2013) ⁽²²⁾ ;
Fissura de lábio e palato	2	Yang et al. (2012) ⁽²⁷⁾ ; Ceponiene et al. (2002) ⁽³⁸⁾
Baixo peso extremo e prematuridade	2	Huotilainen et al. (2011) ⁽²⁸⁾ ; Jansson-Verkasalo et al. (2003) ⁽³⁶⁾
Transtorno do espectro autista	2	Gomot et al. (2011) ⁽²⁹⁾ ; Kuhl et al. (2005) ⁽³⁴⁾ ;
Transtornos do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)	1	Romero et al. (2013) ⁽¹⁹⁾
Alterações de leitura e escrita	1	Soares et al. (2011) ⁽¹²⁾
Otite média de repetição	1	Haapala et al. (2013) ⁽²¹⁾
Perda auditiva sensorioneural	1	Koravand et al. (2013) ⁽²²⁾
Gagueira	1	Kaganovich et al. (2010) ⁽³¹⁾
Depressão	1	Lepstö et al. (2004) ⁽³⁵⁾
Isolamento social	1	Bar-Haim et al. (2003) ⁽³⁷⁾
Afasia	1	Holopainen et al. (1997) ⁽³⁹⁾
Crianças com desenvolvimento típico normal	1	Ojima et al. (2011) ⁽³⁰⁾

Quadro 3. Classificação metodológica avaliada pela escala PEDro

	Validade externa (Máx = 1)	Validade interna (Máx = 8)	Resultados interpretáveis (Máx = 2)	Pontuação total (Máx = 11)
Rocha-Muniz et al. (2015) ⁽⁴⁾	1	2	2	5
Zaric et al. (2014) ⁽²⁰⁾	1	2	2	5
Haapala et al. (2014) ⁽²¹⁾	1	2	2	5
Romero et al. (2013) ⁽¹⁹⁾	1	2	2	5
Koravand et al. (2013) ⁽²²⁾	1	2	2	5
Zuijen et al. (2013) ⁽²³⁾	1	2	2	5
Zhang et al. (2012) ⁽²⁴⁾	1	2	2	5
Noordenbos et al. (2012) ⁽²⁵⁾	1	2	2	5
Chobert et al. (2012) ⁽²⁶⁾	1	3	2	6
Soares et al. (2011) ⁽¹²⁾	1	1	1	3
Yang et al. (2011) ⁽²⁷⁾	1	2	2	5
Huutilainen et al. (2011) ⁽²⁸⁾	1	2	2	5
Gomot et al. (2011) ⁽²⁹⁾	1	2	2	5
Ojima et al. (2011) ⁽³⁰⁾	1	2	2	5
Kaganovich et al. (2010) ⁽³¹⁾	1	2	2	5
Datta et al. (2010) ⁽³²⁾	1	2	2	5
Paul et al. (2006) ⁽³³⁾	1	2	2	5
Kuhl et al. (2005) ⁽³⁴⁾	1	3	2	6
Lepstö et al. (2004) ⁽³⁵⁾	1	2	2	5
Jansson-Verkasalo et al. (2003) ⁽³⁶⁾	1	2	2	5
Bar-Haim et al. (2003) ⁽³⁷⁾	1	2	2	5
Ceponiene et al. (2002) ⁽³⁸⁾	1	2	2	5
Holopainen et al. (1997) ⁽³⁹⁾	1	2	2	5

que o MMN pode ser utilizado para avaliar objetivamente pacientes com dificuldade ou comprometimento na comunicação, discriminação auditiva, dificuldade para responder de forma consistente à estimulação e em indivíduos não colaborativos, com o intuito de avaliar a discriminação de diferentes estímulos acústicos^(1,41). Esta revisão confirma o descrito na literatura, quando certifica que as aplicações do MMN são amplas e incluem crianças com dificuldade de leitura e escrita, DEL, dislexia, gagueira, transtorno do espectro autista, TDAH, transtorno do processamento auditivo, otite média de repetição, depressão, entre outras.

Algumas limitações do presente trabalho podem ser assinaladas, como a diversidade metodológica dos artigos, no que diz respeito a parâmetros utilizados para a realização do MMN e apresentação dos resultados encontrados, quanto aos valores de latência e amplitude, não existindo, ainda, uma padronização para essa população. Não há um consenso, até o momento, sobre o melhor protocolo a ser utilizado e os padrões de normalidade na população infantil ainda necessitam ser especificados^(6,13), em razão do fato de que existem diversos parâmetros utilizados para se pesquisar e avaliar o potencial MMN, dependendo da característica da população estudada e objetivos estimados.

A literatura apontou que, nos últimos anos, a produção científica nacional e internacional relativa aos potenciais evocados auditivos evoluiu muito e grande esforço tem sido dispensado entre os pesquisadores da área. No entanto, sua indicação e aplicação ainda exige maior empenho na busca de investigações adaptadas à nossa realidade, para a indicação e uso seguro dos métodos eletrofisiológicos em populações da clínica fonoaudiológica⁽⁴²⁾. Salienta-se que, apesar de existirem pesquisas que abordam a avaliação do MMN na população infantil, no Brasil ainda são escassos os estudos sobre assunto, tendo sido encontrados apenas três estudos^(4,12,19) nas bases de dados consultadas para esta revisão. Acredita-se que mais estudos em crianças brasileiras devam ser executados, posto que o MMN pode ser um meio avaliativo de grande utilidade na identificação dos distúrbios de linguagem^(4,9). A plasticidade neurofisiológica, da mesma forma, pode ser avaliada por intermédio desse potencial⁽¹³⁾.

O processamento auditivo se mostra sensível à influência negativa de vários fatores, como condições ambientais, condições socioeconômicas, alterações de linguagem (fonologia, escrita, gagueira), alterações auditivas periféricas (otite média), químicas (mercúrio metálico) e neurológicas (dislexia, TDAH)⁽⁴³⁾. Observou-se que a maior parte dos estudos incluídos nesta

revisão^(20,24,26,33) buscou avaliar as respostas do potencial MMN em crianças com dislexia. A dislexia é caracterizada pela dificuldade com a fluência correta na leitura e com a habilidade de decodificação e soletração, o que pode ser resultante de um deficit no componente fonológico da linguagem⁽⁴⁴⁾. Há consideráveis evidências indicando uma relação da dislexia e o fraco desempenho em vários testes auditivos centrais⁽⁴⁵⁾.

Sendo assim, evidencia-se a necessidade de mais pesquisas, a fim de solidificar e inserir o MMN na prática clínica, de forma a complementar outros métodos avaliativos já consolidados e utilizados para avaliação e monitoramento do tratamento em indivíduos com alteração de processamento auditivo.

A prematuridade e o baixo peso extremos estão associados a diversos transtornos do desenvolvimento do neonato, tais como alterações auditivas relacionadas ao sistema auditivo periférico e também alterações do processamento auditivo central. Verificou-se, na literatura consultada, que crianças pré-termo apresentaram, na avaliação comportamental do processamento auditivo, pior desempenho, ao serem comparadas com crianças nascidas a termo⁽⁴⁶⁾. Observou-se, igualmente, que o MMN também apontou alterações, mostrando amplitude diminuída em grupos pré-termo, em relação aos grupos a termo⁽³⁶⁾.

Inúmeras pesquisas sugeriram a associação do DEL ao deficit de processamento auditivo. Na presente revisão, dois estudos^(4,32) realizaram avaliação do MMN em crianças que apresentavam esse transtorno. A literatura forneceu evidência de que a discriminação de estímulos auditivos estaria comprometida em crianças com DEL⁽⁴⁷⁾. Sendo assim, o baixo desempenho no processamento auditivo pode afetar habilidades de discriminar os sons de fala, o que poderia repercutir, conseqüentemente, na percepção e na produção de fala⁽⁴⁸⁾, aspecto fundamental para o desenvolvimento da linguagem infantil.

Estudos com o uso do MMN em crianças com fissura labiopalatina^(27,38) e que apresentavam otite média de repetição⁽²¹⁾ foram encontrados, mostrando a importância de tal investigação com uso de um método objetivo, pois a otite média e perda auditiva do tipo condutiva são patologias que ocorrem frequentemente nessa população, levando a um indicador de risco para alterações no processamento auditivo, linguagem, fala e aprendizado⁽⁴⁹⁾.

Estudos envolvendo outras particularidades, como transtorno do espectro autista^(21,34), TDAH⁽¹⁹⁾, depressão⁽³⁵⁾, isolamento social⁽³⁷⁾, afasia⁽³⁹⁾ e gagueira⁽³¹⁾, encontrados nesta revisão, evidenciaram a variedade de aplicações com o uso do MMN em crianças, não apenas em questões auditivas e de processamento auditivo, sendo esse procedimento capaz, portanto, de promover maior conhecimento e precisão diagnóstica em diversas áreas da prática clínica.

Por meio da avaliação da escala PEDro⁽¹⁸⁾, observou-se que poucos artigos atendiam aos critérios do *checklist*, principalmente quanto aos itens de validade interna. Desta forma, a pontuação geral dos estudos foi bastante baixa, pelo fato de as pesquisas não realizarem avaliação e participação dos

indivíduos de forma cega, alocação secreta dos sujeitos e distribuição aleatória dos grupos. Apesar das limitações relatadas, foi possível alcançar o objetivo deste estudo, ou seja, conhecer as diversas aplicabilidades do MMN na população infantil.

CONCLUSÃO

Apesar da grande variabilidade envolvida nas medidas de realização do MMN e das limitações para generalização dos dados encontrados, existe uma ampla possibilidade de utilização clínica desse potencial evocado auditivo na população infantil, principalmente no que tange a aspectos de linguagem oral e escrita.

REFERÊNCIAS

1. Brossi AB, Borba KC, Garcia CFD, Reis ACMB, Isaac ML. Verificação das respostas do mismatch negativity (MMN) em sujeitos adultos normais. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(6):793-802. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992007000600011>
2. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, editores. *Tratado de audiologia.* São Paulo: Santos; 201. p. 118-25.
3. American Speech-Language Hearing Association - ASHA. Guidelines for competencies in auditory evoked potential measurement and clinical applications. 2003 [acesso em 04 maio 2015]. Disponível em: <http://www.asha.org/policy/KS2003-00020/>
4. Muniz CNR, Lopes DMB, Schochat E. Mismatch negativity in children with specific language impairment and auditory processing disorder. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(4):408-15. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.08.022>
5. Shiga T, Yabe H, Yu L, Nozaki M, Itagaki S, Lan TH, Niwa S. Temporal integration of deviant sound in automatic detection reflected by mismatch negativity. *Neuroreport.* 2011;22(7):337-41. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283462db6>
6. Roggia SM. Mismatch negativity. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastásio ART, editores. *Tratado de audiologia.* São Paulo: Santos; 2015. p. 151-9
7. Cheng CH, Chan PYS, Hshieh YW, Chen KF. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neurosci Lett.* 2016;612:132-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.033>
8. Näätänen R, Astikainen P, Ruusuvirta T, Huotilainen M. Automatic auditory intelligence: an expression of the sensory-cognitive core of cognitive processes. *Brain Res Rev.* 2010;64(1):123-36. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.03.001>
9. Uwer R, Suchodoletz W. Stability of mismatch negativity in children. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(1):45-52. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00204-7)
10. Romero ACL, Regacone SF, Lima DDB, Menezes PL, Frizzo ACF. Potenciais relacionados a eventos em pesquisa clínica: diretrizes para eliciar, gravar, e quantificar o MMN, P300 e N400. *Audiol*

- Commun Res. 2015;20(2):vii-viii. <https://doi.org/10.1590/S2317-64312015000200001559>
11. Schwade LF, Didoné DD, Sleifer P. Auditory evoked potential mismatch negativity in normal-hearing adults. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;02:1-8. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586734>
 12. Soares AJC, Sanches SGG, Neves-Lobo IF, Carvalho RMM, Matas CG, Cármió MS. Potenciais evocados auditivos de longa latência e processamento auditivo central em crianças com alterações de leitura e escrita: dados preliminares. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2011;15(4):486-91. <https://doi.org/10.1590/S1809-48722011000400013>
 13. Cheour M, Leppänen PHT, Kraus N. Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(1):4-16. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00191-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00191-1)
 14. Sleifer P. Avaliação eletrofisiológica da audição em crianças. In: Cardoso MC, organizador. *Fonoaudiologia na infância: avaliação e tratamento.* Rio de Janeiro: Revinter; 2015. p. 171-94
 15. Alho K, Sainio K, Sajaniemi N, Reinikainen K, Näätänen R. Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;77(2):151-5. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(90\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(90)90031-8)
 16. Brasil. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 16 jul 1990.
 17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
 18. Shiwa SR, Costa LOP, Moser ADL, Aguiar IC, Oliveira LVF. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioter Mov.* 2011;24(3):523-33. <https://doi.org/10.1590/S0103-51502011000300017>
 19. Romero ACL, Capellini SA, Frizzo AC. Cognitive potential of children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(5):609-15. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130109>
 20. Zaric G, González GF, Tijms J, van der Molen MW, Blomert L, Bonte M. Reduced neural integration of letters and speechsounds in dyslexic children scales with individual differences in reading fluency. *PLoS ONE.* 2014;9(10): e110337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110337>
 21. Haapala S, Niemitalo-Haapola E, Raappana A, Kujala T, Suominen K, Kujala T et al. Effects of recurrent acute otitis media on cortical speech-sound processing in 2-year old children. *Ear Hear.* 2013;35(3):e75-83. <https://doi.org/10.1097/AUD.000000000000002>
 22. Koravand A, Jutras B, Lassonde M. Auditory event related potentials in children with peripheral hearing loss. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(7):1439-47. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.016>
 23. Zuijlen TL, Plakas A, Maassen BAM, Maurits NM, Leij A. Infant ERPs separate children at risk of dyslexia who become good readers from those who become poor readers. *Dev Sci.* 2013;16(4):554-63. <https://doi.org/10.1111/desc.12049>
 24. Zhang Y, Zhang L, Shu H, Xi J, Wu H, Zhang Y, Li P. Universality of categorical perception deficit in developmental dyslexia: an investigation of Mandarin Chinese tones. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(8):874-82. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02528.x>
 25. Noordenbos MW, Segers E, Serniclaes W, Mitterer H, Verhoeven L. Neural evidence of allophonic perception in children at risk for dyslexia. *Neuropsychologia.* 2012;50(8):2010-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.026>
 26. Chobert J, François C, Habib M, Besson M. Deficit in the preattentive processing of syllabic duration and VOT in children with dyslexia. *Neuropsychologia.* 2012;50(8):2044-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.004>
 27. Yang FF, McPherson B, Shu H, Xiao Y. Central auditory nervous system dysfunction in infants with non-syndromic cleft lip and/or palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(1):82-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.10.005>
 28. Huotilainen M, Lovio R, Kujala T, Tommiska V, Karma K, Fellman V. Could audiovisual training be used to improve cognition in extremely low birth weight children? *Acta Paediatr.* 2011;100(11):1489-94. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02345.x>
 29. Gomot M, Blanc R, Clery H, Roux S, Barthelemy C, Bruneau N. Candidate electrophysiological endophenotypes of hyper-reactivity to change in autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(6):705-14. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1091-y>
 30. Ojima S, Matsuba-Kurita H, Nakamura N, Hagiwarara H. The acceleration of spoken-word processing in children's native-language acquisition: an ERP cohort study. *Neuropsychologia.* 2011;49(5):790-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.007>
 31. Kaganovich N, Wray AH, Weber-Fox C. Non-linguistic auditory processing and working memory update in pre-school children who stutter: an electrophysiological study. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(6):712-36. <https://doi.org/10.1080/87565641.2010.508549>
 32. Datta H, Shafer VL, Morr ML, Kurtzberg D, Schwartz RG. Electrophysiological indices of discrimination of long-duration, phonetically similar vowels in children with typical and atypical language development. *J Speech Lang Hear Res.* 2010;53(3):757-77. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009\)08-0123](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009)08-0123)
 33. Paul I, Bott C, Heim S, Wienbruch C, Elbert TR. Phonological but not auditory discrimination is impaired in dyslexia. *Eur J Neurosci.* 2006;24(10):2945-53. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05153.x>
 34. Kuhl PK, Coffey-Corina S, Padden D, Dawson G. Links between social and linguistic processing of speech in preschool children with autism: behavioral and electrophysiological measures. *Dev Sci.* 2005;8(1):F1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2004.00384.x>
 35. Lepistö T, Soinen M, Ceponiene R, Almqvist F, Näätänen R, Aronen ET. Auditory event-related potential indices of increased distractibility in children with major depression. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(3):620-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.020>

36. Jansson-Verkasalo E, Ceponiene R, Valkama M, Vainionpää L, Laitakari K, Alku P et al. Deficient speech-sound processing, as shown by the electrophysiologic brain mismatch negativity response, and naming ability in prematurely born children. *Neurosci Lett*. 2003;348(1):5-8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00641-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00641-4)
37. Bar-Haim Y1, Marshall PJ, Fox NA, Schorr EA, Gordon-Salant S. Mismatch negativity in socially withdrawn children. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):17-24. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00175-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00175-6)
38. Ceponiene R1, Haapanen ML, Ranta R, Nääätänen R, Hukki J. Auditory sensory impairment in children with oral clefts as indexed by auditory event-related potentials. *J Craniofac Surg*. 2002;13(4):554-67.
39. Holopainenn IE, Korpilahti P, Juottonen K, Lang H, Sillanpää M. Attenuated auditory event-related potential (mismatch negativity) in children with developmental dysphasia. *Neuropediatrics*. 1997;28(5):253-56. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973709>
40. Hood L. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. *Laryngoscope*. 1999;109(11):1745-8. <https://doi.org/10.1097/00005537-199911000-00004>
41. Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A. Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurotol*. 2000;5(3-4):111-39. <https://doi.org/10.1159/000013875>
42. Regaçone SF, Guçãõ ACB, Frizzo ACF. Eletrofisiologia: perspectivas atuais de sua aplicação clínica em fonoaudiologia. *Verba Volant*. 2013;4(1):1-20.
43. Carvalho NG, Novelli CVL, Colella-Santos MF. Fatores na infância e adolescência que podem influenciar o processamento auditivo: revisão sistemática. *Rev CEFAC*. 2015;17(5):1590-603. <https://doi.org/10.1590/1982-0216201517519014>
44. Lyon GR, Shaywitz SE, Shaywitz BA. A definition of dyslexia: part I - defining dyslexia, comorbidity, teachers' knowledge of language and reading. *Ann Dyslexia*. 2003;53:1-14.
45. Banai K, Ahissar M. Auditory processing deficits in dyslexia: task or stimulus related? *Cereb Cortex*. 2006;16(12):1718-28. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj107>
46. Gallo J, Dias KZ, Pereira LD, Azevedo MF, Souza LC. Avaliação do processamento auditivo em crianças nascidas pré-termo. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2011;23(2):95-101. <https://doi.org/10.1590/S2179-64912011000200003>
47. Fortunato-Tavares T, Rocha CN, Andrade CRFD, Befi-Lopes DM, Schochat E, Hestvik A, Schwartz RG. Processamento linguístico e processamento auditivo temporal em crianças com distúrbio específico de linguagem. *Pro Fono*. 2009;21(4):279-84. <https://doi.org/10.1590/S0104-56872009000400003>
48. McArthur GM, Bishop DVM. Which people with specific language impairment have auditory processing deficits? *Cogn Neuropsychol*. 2004;21(1):79-94. <https://doi.org/10.1080/02643290342000087>
49. Moraes TFD, Salvador KK, Cruz MS, Campos CF, Fenimam MR. Processamento auditivo em crianças com fissura labiopalatina com e sem história de otite. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2011;15(4):431-6. <https://doi.org/10.1590/S1809-48722011000400005>