

Análise das emissões otoacústicas transientes e dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico em neonatos com hiperbilirrubinemia

Daniela Polo Camargo da Silva¹, Regina Helena
Garcia Martins²

Analysis of transient otoacoustic emissions and brainstem evoked auditory potentials in neonates with hyperbilirubinemia

Palavras-chave: hiperbilirrubinemia, neonatal, surdez.
Keywords: hyperbilirubinemia, neonatal, hearing loss.

Resumo / Summary

A hiperbilirrubinemia é tóxica às vias auditivas e ao sistema nervoso central, deixando sequelas como surdez e encefalopatia. **Objetivos:** avaliar a audição de neonatos portadores de hiperbilirrubinemia, utilizando-se a pesquisa das emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET) e dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE). Estudo prospectivo. **Casística e Métodos:** Constituíram-se dois grupos: GI (n-25), neonatos com hiperbilirrubinemia; GII (n-22), neonatos sem hiperbilirrubinemia e sem fatores de risco para surdez. Todos os neonatos tinham até 60 dias de vida e foram submetidos à EOAET e ao PEATE. **Resultados:** 12 neonatos de GI e 10 de GII eram meninas e 13 de GI e 12 de GII eram meninos. As EOAET estavam presentes em todas as crianças, porém com amplitudes menores em GI, especialmente nas frequências de 2 e 3KHz ($p < 0,05$). No PEATE, observou-se discreto prolongamento de PV e de LI-V em GI. As alterações observadas nesses testes não se correlacionaram aos níveis séricos da bilirrubinemia. **Conclusões:** Em neonatos portadores de hiperbilirrubinemia, menores amplitudes das EOAET e discreto prolongamento de PV e de LI-V foram constatados indicando comprometimento coclear e retrococlear das vias auditivas, salientando-se a importância da utilização e da interpretação minuciosa de ambos os testes nessas avaliações.

Hyperbilirubinemia is toxic to the auditory pathways and to the central nervous system, leaving sequelae such as hearing loss and encephalopathy. **Aim:** to assess the hearing of neonates with hyperbilirubinemia, using transient evoked otoacoustic emissions (TOAEs) and brainstem evoked auditory potentials (BEAP). Prospective study. **Materials and Methods:** we had two groups: GI (n-25), neonates with hyperbilirubinemia; GII (n-22), neonates without hyperbilirubinemia and without risk factors for hearing loss. All the neonates had up to 60 days of life and were submitted to TOAE and BEAP. **Results:** 12 neonates from GI and 10 from GII were girls and 13 from GI and 12 from GII were boys. TOAEs were present in all the children, however with lower amplitudes in GI, especially in the frequencies of 2 and 3KHz ($p < 0.05$). Regarding the BEAP, we observed a mild PV and LI-V increase in BI. The alterations observed in these tests do not correlate to the serum levels of bilirubin. **Conclusions:** in neonates with hyperbilirubinemia, we noticed lower TOAE amplitudes and mild PV and LI-V increase, indicating cochlear and retrocochlear disorders, stressing the importance of using both tests and carefully reading them in these evaluations.

¹ Fonoaudióloga da Disciplina de ORL da Faculdade de Medicina de Botucatu e pós-graduanda do programa de Bases Gerais da Cirurgia.

² Professora Livre Docente da Disciplina da Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Campos de Botucatu.

Endereço para correspondência: Daniela Polo Camargo da Silva - Disciplina de Otorrinolaringologia, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Campos de Botucatu, Distrito de Rubião Junior Botucatu 8618970 SP.

Fone/Fax: (0xx14) 3811-6256 ~ E-mail: daniela-polo@fmb.unesp.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 20 de dezembro de 2007. cod. 5641

Artigo aceito em 16 de fevereiro de 2008.

INTRODUÇÃO

O sentido da audição é responsável pelo desenvolvimento da linguagem falada e, para que isso ocorra, é necessária integridade do sistema auditivo periférico e central. No período neonatal, vários fatores podem comprometer a audição, entre eles a hiperbilirrubinemia que se manifesta clinicamente por icterícia.

A icterícia é definida como a coloração amarelada da pele pela impregnação de bilirrubina nos líquidos extracelulares. É considerada fisiológica quando o aumento da bilirrubina não conjugada ocorre durante as duas primeiras semanas de vida. Os casos mais preocupantes, considerados patológicos, cursam com níveis muito elevados desse pigmento logo nas primeiras 24 horas de vida e requerem tratamento precoce, seja por meio da fototerapia ou exsanguíneo-transfusão^{1,2}.

Os efeitos danosos às vias auditivas periféricas e centrais, causados pela impregnação dos pigmentos biliares, vêm sendo salientados por diversos autores³⁻⁵. A hiperbilirrubinemia tem efeito tóxico sobre as células ciliadas endococleares, núcleos da base e vias auditivas centrais⁴. A deficiência auditiva, quando presente, pode ser de graus variados, reversível ou não, e seu diagnóstico deve ser precoce, de preferência logo nos primeiros meses de vida. Entre os métodos diagnósticos, ganham destaque, por serem objetivos e confiáveis, a pesquisa das emissões otoacústicas (EOA) e dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE). As EOA avaliam a função coclear, especificamente as células ciliadas externas (vias pré-neurais), sendo utilizadas nas avaliações de cocleopatias como ocorrem durante a exposição aos agentes ototóxicos, às viroses, ao ruído e na triagem auditiva neonatal⁶⁻⁸. O PEATE registra a atividade eletrofisiológica do sistema auditivo periférico até o tronco encefálico, que surge nos primeiros 10-12ms após a estimulação sonora, permitindo assim o estudo das vias retrococleares⁹.

No neonato com hiperbilirrubinemia, a EOAE pode mostrar presença ou ausência de respostas, sendo este último indicativo de dano coclear; o PEATE pode detectar aumento do limiar eletrofisiológico, ausência de respostas e prolongamento das latências absolutas das ondas e de seus interpicos, alterações estas que podem ou não ser reversíveis com o tratamento, e que, segundo alguns autores, dependem dos níveis séricos de bilirrubina^{4,10-12}. Contrariamente, outros autores não comprovaram alterações nas vias auditivas em neonatos com hiperbilirrubinemia, como apresentado por Ögun et al.¹³ em estudo com 30 recém-nascidos, com idades entre 24 a 72 meses de idade, submetidos ao PEATE, EOAE e questionário de fala-linguagem. As emissões otoacústicas estavam presentes, bem como os potenciais eletrofisiológicos registrados a 80 dB em todas as crianças, as quais apresentavam também desenvolvimento normal de linguagem. Os autores não

observaram correlação entre o nível sérico total de bilirrubina e alterações nos limiares e latências do PEATE.

Os resultados contraditórios dos diversos estudos justificam a importância da realização de novas pesquisas nas avaliações da integridade das vias auditivas do neonato portador de hiperbilirrubinemia, a fim de se determinar o grau de comprometimento e os diversos setores envolvidos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística

Foram constituídos dois grupos de estudo: grupo amostral (GI): composto por 25 recém-nascidos com hiperbilirrubinemia, confirmada por meio das dosagens séricas de bilirrubinemia indireta maiores que 3 mg/dL e submetidos a tratamento com fototerapia e/ou exsanguíneo-transfusão; grupo controle (GII): composto por 22 recém-nascidos, com níveis séricos de bilirrubina indireta inferiores a 3 mg/dL e sem fatores de risco para deficiência auditiva. Todos os recém-nascidos do grupo controle foram submetidos à mesma sequência de avaliações auditivas do grupo amostral.

Os ingressantes, tanto do grupo amostral como do controle, tiveram o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis, após aprovação da pesquisa pelo CEP da Instituição em que foi realizado o estudo (protocolo 271/2007).

Para padronização do estudo, foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: antecedentes familiares de perda auditiva (incluindo relato de surdez familiar ou genética), uso de fármacos ototóxicos pelas mães no período gestacional ou pelo neonato, presença de malformações crânio-faciais, exame otoscópico alterado; hipóxia neonatal (avaliado pelos valores do Apgar inferiores a 4 no primeiro minuto e 6 no quinto minuto); idade superior a três meses.

MÉTODOS

Os pais foram, inicialmente, entrevistados para o preenchimento de protocolo de estudo e coleta de dados da anamnese. Os prontuários médicos foram revisados para registro de dados referentes à: idade, gênero, intercorrências na gestação, condições do nascimento, tipo sanguíneo da mãe e do recém-nascido, níveis séricos de bilirrubina indireta e direta e tratamento utilizado (fototerapia e/ou exsanguíneo-transfusão).

Avaliações auditivas - antes das avaliações auditivas, todos os neonatos foram submetidos à meatoscopia, realizada pelo médico otorrinolaringologista com auxílio de otoscópio à pilha (marca Heyne, Alemanha).

As avaliações audiológicas foram realizadas por meio da pesquisa das emissões otoacústicas evocadas

transientes e dos potenciais evocados de tronco encefálico. A pesquisa das EOAET foi realizada com o analisador de emissões cocleares (ILO 288, Otodynamic Ltda), em cabina acústica, acoplado a um microcomputador, com apresentação de “clicks” não-lineares. Para o procedimento foi utilizado o programa Quickscreener, indicado para triagem auditiva. As respostas foram registradas nas bandas de frequências de 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 e 4,0, em uma janela de 12 milissegundos, sendo considerados os seguintes parâmetros de análise para a interpretação dos resultados: estabilidade da sonda superior a 70%, intensidade do estímulo entre 79 e 83 dB, reprodutibilidade do sinal maior que 70% e amplitude de resposta igual ou superior a 6dBNPS acima do espectro do ruído em três frequências consecutivas.

A pesquisa dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) foi realizada utilizando-se o aparelho EP-15 (Eclipse, Interacoustics, Dinamarca), em ambiente silencioso. Após limpeza da pele com substância abrasiva, os eletrodos de superfície (marca Neuroline) positivos (ativos) foram fixados à frente e os negativos (de referência) às regiões da mastoide. O eletrodo terra será colocado na frente. O estímulo foi apresentado por meio de fone de inserção (ER 3A), com estimulação monoaural, utilizando-se clicks filtrados (entre 100 e 3.000 Hz) com duração de 100 microssegundos, polaridade rarefeita, intensidade do estímulo de 80 dBNPS. Foram fornecidos 1.024 clicks, com tempo de análise de 15 ms, repetidos para confirmação da reprodução das ondas. A impedância dos eletrodos foi mantida sempre abaixo de 5 Kohms. A frequência dos estímulos foi de 20.1 clicks por segundos.

Na análise estatística, as associações entre as variáveis foram mensuradas pelo coeficiente de correlação de Pearson¹⁴, sendo considerado o nível de 5% de significância. Os resultados com significado estatístico foram sinalizados nas Tabelas por (*).

RESULTADOS

•Faixa etária

11 neonatos de GI (44%) e 13 de GII (59%) tinham menos de um mês de vida; 14 neonatos de GI (56%) e nove de GII (41%) tinham dois meses de vida.

•Gênero

Os grupos não diferiram em relação ao gênero, sendo 12 neonatos de G1 (48%) e 10 de GII (45,50) do gênero feminino; 13 neonatos de GI (52%) e 12 de GII (54,50%) do gênero masculino.

•Resultados das respostas das EOAET por banda de frequências de 2K, 3K e 4KHz nas orelhas testadas em ambos os grupos de estudo.

Pelas figuras 1 e 2 observa-se aumento da amplitude das respostas com o aumento da frequência em ambos

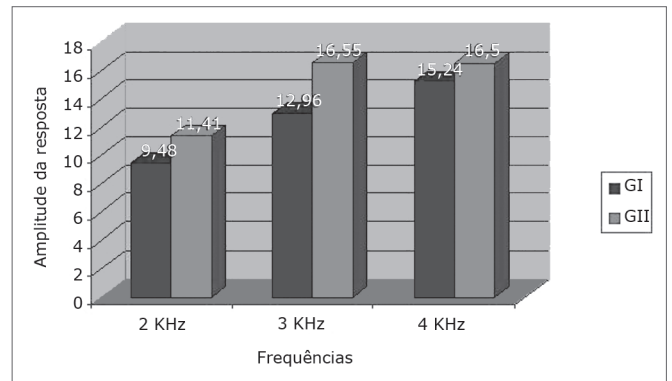


Figura 1. Amplitude de resposta nas bandas de frequências de 2K, 3K e 4KHz no exame de emissões otoacústicas transientes na orelha direita em ambos os grupos de estudo.

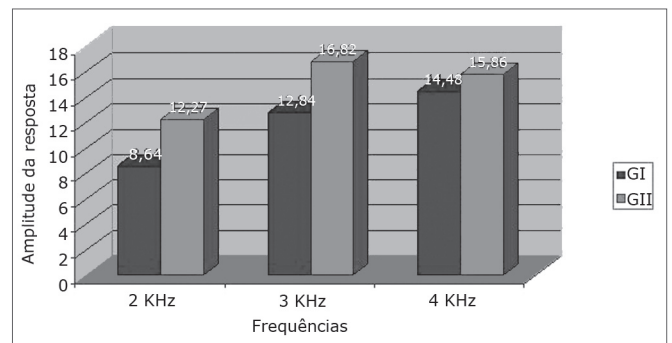


Figura 2. Amplitude de resposta nas bandas de frequências de 2K, 3K e 4KHz no exame de emissões otoacústicas transientes na orelha esquerda em ambos os grupos de estudo.

os grupos, sendo que GI apresentou amplitudes menores que GII, diferença esta estatisticamente significativa para as frequências de 2 e 3KHz ($p < 0,05$).

Em G1, sete neonatos apresentavam níveis séricos de bilirrubina não-conjugada superiores a 15mg/dL, dos quais quatro haviam sido submetidos à transfusão sanguínea e outros três a sessões repetidas de fototerapia. A análise dos valores das amplitudes das emissões otoacústicas, particularmente dessas sete crianças, não correspondeu aos menores valores registrados, não nos permitindo estabelecer relação causal entre as variáveis.

•Resultados da pesquisa dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE) nas orelhas avaliadas de ambos os grupos de estudo.

Os valores de PI e PIII foram semelhantes em ambos os grupos, havendo apenas discreto prolongamento de PV na orelha direita de GI (Tabela 1; $p < 0,05$) e de LI-V, sem haver diferença nos demais interpicos (Tabela 2; $p < 0,05$). Essas alterações registradas no PEATE nos neonatos de GI não corresponderam às sete crianças com os valores mais elevados de bilirrubinemia.

Tabela 1. Média e desvio padrão das latências absolutas das ondas PI, PIII e PV por grupo de estudo.(ms)

Grupo	Orelha	Onda		
		I	III	V
GI	OD	1,40 ± 0,09	4,13 ± 0,24	6,31 ± 0,26 *
	OE	1,42 ± 0,09	4,14 ± 0,25	6,29 ± 0,26
GII	OD	1,41 ± 0,11	4,02 ± 0,10	6,17 ± 0,16
	OE	1,40 ± 0,10	4,04 ± 0,12	6,22 ± 0,18

Tabela 2. Média e desvio padrão das latências interpicos LI - III, LIII - V e LI - V por grupo de estudo (em ms).

Grupo	Orelha	Interpicos		
		I - III	III - V	I - V
GI	OD	2,72 ± 0,23	2,18 ± 0,17	4,90 ± 0,26 *
	OE	2,72 ± 0,23	2,14 ± 0,18	4,87 ± 0,26
GII	OD	2,60 ± 0,13	2,15 ± 0,15	4,76 ± 0,20
	OE	2,64 ± 0,16	2,17 ± 0,14	4,81 ± 0,21

DISCUSSÃO

Níveis séricos elevados de bilirrubinemia não-conjugada são considerados tóxicos tanto para as vias auditivas como para o sistema nervoso central, sendo incluídos entre os fatores de risco para surdez neonatal e para o desenvolvimento de encefalopatias. A elevada concentração do pigmento biliar é combatida por meio de fototerapia e/ou da transfusão sanguínea, sendo esta última conduta reservada aos casos de maior gravidade e àqueles resistentes às sessões repetidas de fototerapia^{1,2}.

As EOAET têm sido amplamente utilizadas nas avaliações auditivas de neonatos, sendo o teste de escolha para a triagem auditiva neonatal^{3,6,15,16}. Neste estudo, as emissões estavam presentes em todas as crianças de ambos os grupos, porém, os neonatos do grupo controle (G2), apresentaram valores mais elevados da amplitude dos registros, quando comparados aos valores de GI, especialmente nas frequências de 2 a 3 KHz, sugerindo possível comprometimento endococlear dos efeitos tóxicos dos pigmentos biliares. Sendo assim, com os testes rápidos de passa/falha, utilizados em muitos centros nas triagens auditivas, alterações sutis nas amplitudes das respostas podem passar despercebidas. Alguns autores têm ressaltado a importância da análise da amplitude das EOAET na

comparação das respostas em recém-nascidos de termo e pré-termo ou naqueles que apresentam algum fator de risco para surdez, como a prematuridade, constatando-se diminuição da amplitude dos registros¹⁷. Tal alteração foi observada no presente estudo, especialmente nos neonatos de G1, mesmo naqueles que apresentavam níveis séricos do pigmento biliar pouco elevados. Pela revisão bibliográfica realizada, não foram constatados estudos que analisassem as amplitudes das emissões otoacústicas em crianças portadoras de hiperbilirrubinemia.

Pelo exposto, fica evidente que, na avaliação auditiva de neonatos, a interpretação dos resultados não deve ser baseada apenas na presença ou ausência de respostas, mas sim nas características dos registros. Pequenas variações de amplitude nas emissões otoacústicas são passíveis de diagnóstico, mesmo com a utilização apenas das EOAET; no entanto, a análise destas por meio de produto de distorção torna o método mais fidedigno, permitindo o rastreamento de número mais amplo de frequências.

Martinho & Lewis⁵; Oysu et al.¹⁸, encontraram EOAET com amplitudes robustas em casos de hiperbilirrubinemia severa, porém registros alterados no PEATE indicando neuropatia auditiva.

Pelos resultados apresentados neste estudo, observou-se que os níveis séricos mais elevados de hiperbilirrubinemia não influenciaram nos valores das amplitudes das emissões otoacústicas transientes ou nas latências dos potenciais eletrofisiológicos do PEATE. No entanto, alguns autores estabeleceram relação causal entre essas variáveis, como destacado por Lenhardt et al.¹⁹, ao realizarem PEATE em 10 recém-nascidos com hiperbilirrubinemia, logo ao nascimento, repetindo o exame em cinco dessas crianças. Os autores compararam os resultados a um grupo controle, composto por 10 recém-nascidos, com níveis séricos normais de bilirrubina e constataram que, no grupo amostral, as latências absolutas de PIII e PV eram maiores que as do grupo controle, valores estes diretamente relacionados ao aumento da concentração sérica de bilirrubina.

O efeito reversível dos danos às vias auditivas após o tratamento da hiperbilirrubinemia não foi possível de ser determinado neste estudo pela demora nos encaminhamentos dessas crianças. Entretanto, foram registradas alterações nas vias auditivas, mesmo após dois meses do tratamento, indicando possíveis sequelas auditivas, permanentes ou não. Ressalta-se assim a importância do seguimento periódico ambulatorial dessas crianças, acompanhando não apenas o desenvolvimento da linguagem, mas também as habilidades cognitivas. Nesse sentido, Wemberg et al.²⁰ relataram o caso de um recém-nascido com hiperbilirrubinemia por incompatibilidade Rh, submetido às avaliações auditivas utilizando PEATE, logo nas primeiras 27 horas de vida, e constataram que, quando a concentração de bilirrubina era superior a 15 mg/dL, registravam-se elevações nos limiares eletrofisiológicos

e prolongamento de PV. Após a transfusão sanguínea, realizada em 36 horas, os autores repetiram o PEATE e obtiveram melhora dos limiares eletrofisiológicos, porém mantendo-se ainda alterada a latência de PV. Após três meses de seguimento, os limiares eletrofisiológicos foram gradativamente se normalizando, no entanto, o intervalo LI-V manteve-se ainda prolongado, sugerindo seqüela auditiva retrococlear.

O caráter reversível das alterações auditivas após a transfusão sanguínea foi também salientado por Nwaesei et al.²¹ em avaliações auditivas de nove recém-nascidos submetidos à exsanguíneo-transfusão, sendo realizado PEATE uma hora antes e uma hora após a exsanguíneo-transfusão.

Nakamura et al.²² realizaram PEATE nas avaliações auditivas em 56 recém-nascidos hiperbilirrubinêmicos e 24 recém-nascidos sem icterícia, para verificar a ototoxicidade precoce do pigmento biliar. As latências absolutas de PI encontravam-se aumentadas, quando comparadas aos resultados do grupo controle. A melhora dos registros das latências isoladas das ondas após a exsanguíneo-transfusão também foi constatada por esses autores, sendo a recuperação de PI mais precoce que de PV, porém, sem melhora da latência do interpico LI-V.

Sharma et al.²³ realizaram avaliação auditiva por meio de PEATE em 30 recém-nascidos ictericos logo após o nascimento e após 2 a 4 meses. As médias das latências absolutas das ondas e seus interpicos estavam prolongadas nos recém-nascidos ictericos quando comparados ao grupo controle, sugerindo encefalopatia por bilirrubina precoce. No seguimento dessas crianças, as alterações no PEATE persistiram em 23,3% dos casos, comprovando assim a importância da utilização deste teste na detecção precoce do comprometimento auditivo.

Os resultados do follow-up da integridade das vias auditivas em longo prazo é variável entre os autores. A possibilidade de seqüelas auditivas é aventada por alguns, mesmo após o tratamento adequado e precoce. Sabatino et al.²⁴ realizaram PEATE logo no terceiro dia de vida em 48 recém-nascidos de termo com níveis elevados de bilirrubina total, repetindo as avaliações no quinto ou sétimo dia após terapia. Registros suplementares de reteste foram realizados com três, seis e 12 meses. Os resultados das primeiras avaliações mostraram prolongamento de PIII, PV estatisticamente significativo, quando comparado ao grupo controle, com melhora dos resultados nas avaliações subsequentes. Avaliações neuropsicológicas realizadas ao longo de três anos mantiveram-se normais, sugerindo que a alteração na neurotransmissão central do nervo auditivo pode ser transitória e isolada, sem comprometer as habilidades cognitivas.

Yilmaz et al.²⁵ realizaram PEATE em 22 recém-nascidos com hiperbilirrubinemia neonatal com até 12 meses

de idade e observaram que dois neonatos apresentaram PEATE alterado, compatível com neuropatia auditiva, o que culminou em atraso na aquisição da linguagem, sem outras alterações no desenvolvimento neurológico. Ao contrário, outros dois indivíduos apresentaram seqüela neurológica, porém os resultados da pesquisa dos potenciais auditivos mostraram-se normais. Conclui-se assim que as seqüelas neurológicas da impregnação dos pigmentos biliares parecem ser seletivas.

Rhee et al.¹⁰ avaliaram a acuidade auditiva após transfusão sanguínea em 11 recém-nascidos com hiperbilirrubinemia severa, utilizando em suas avaliações PEATE, EOAET e a imitanciometria. Os autores constataram registros normais de imitanciometria e de EOAT, sem realizar, no entanto, análise minuciosa das amplitudes dos registros em cada frequência. No PEATE, observaram limiares eletrofisiológicos normais em sete recém-nascidos, elevados um e ausência de respostas a 90 dBnHL em três. Nas avaliações subsequentes, após um ano, os autores registraram melhora considerável dos limiares eletrofisiológicos. As alterações observadas no PEATE dessas crianças, na presença de exames normais de EOA, foram interpretadas como danos retrococleares isolados, mantendo-se íntegras as estruturas da cóclea, conclusão esta que deve ser vista com cautela, uma vez que não foram feitas análises criteriosas das amplitudes dos registros das emissões em ambos os grupos.

Os resultados apresentados no presente estudo reforçam a importância da utilização da pesquisa das emissões otoacústicas e dos potenciais evocados auditivos nas avaliações auditivas dos neonatos, uma vez que cada um deles avalia sítios distintos de transmissão dos estímulos sonoros e da necessidade da análise minuciosa e quantitativa dos registros.

CONCLUSÕES

Menores amplitudes nos registros das emissões otoacústicas transientes e discreto prolongamento de PV e de PI-V foram constatados no grupo de crianças portadoras de hiperbilirrubinemia, sugerindo haver comprometimento coclear e retrococlear das vias auditivas. Destaca-se a importância da utilização da pesquisa das emissões otoacústicas e dos potenciais evocados auditivos nessas avaliações e da análise quantitativa e minuciosa dos registros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001;344:581-90.
2. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. No invasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000;106:17.
3. Lima GML, Marba STM, Santos MFC. Triagem auditiva em recém-nascidos internados em UTI neonatal. *J Pediatr.* 2006;82:110-14.

4. Almeida FS, Pialarssi PR, Monte ACM, Silva JV. Emissões otoacústicas e potenciais evocados do tronco cerebral: estudo em recém-nascidos hiperbilirrubinêmicos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68:851-58.
5. Martinho AC, Lewis DR. Achados audiológicos em crianças com hiperbilirrubinemia neonatal:um enfoque na neuropatia auditiva/dessincronia auditiva. *Distúrbios da Comunicação.* 2005;17:183-90.
6. Azevedo MF. Emissões otoacústicas. In: Figueiredo MS. *Emissões otoacústicas e bera.* São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 35-83.
7. Borges CAB, Moreira LMO, Pena GM, Fernandes FR, Borges BCB, Otani BH. Triagem auditiva neonatal universal. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2006;10:28-34.
8. Ilha L, Kasse C, Mesquita Neto O, Almeida CR, Cruz OLM. Ototoxicidade induzida pela cisplatina em cobaias:efeito dose-dependente - avaliação funcional. *Acta ORL.* 2007;25:112-18.
9. Matas CG. Audiometria de tronco cerebral. In: Carvalho RMM. *Fonoaudiologia:informação para a formação.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 43-57.
10. Rhee CK, Park HM, Jang YJ. Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *Laryngoscope.* 1999;109:2005-8.
11. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M, et al. Follow-up study of auditory brainstem responses in infants with high unbound bilirubin levels treated with albumin infusion therapy. *Pediatr Int.* 2002;44:488-92.
12. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS, Dalzeel LE, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. *Pediatrics.* 2001;107:664-70.
13. Ögun B, Serbetçioğlu B, Duman N, Özkan H, Kirkim G. Long-term outcome of neonatal hyperbilirubinemia: subjective and objective audiological measures. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003;28:507-13.
14. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965; p. 247-54.
15. Comitê Brasileiro sobre Perdas Auditivas na Infância (CBPAD). 1ª Recomendação - período neonatal; 2001.
16. Connolly JL, Carron JD, Roark SD. Universal newborn hearing screening: are we achieving the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) objectives? *Laryngoscope.* 2005;115:232-36.
17. Garcia CFD, Isaac ML, Oliveira JAA. Emissão otoacústica evocada transitória:instrumento para detecção precoce de alterações auditivas em recém-nascidos a termo e pré-termo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68:344-52.
18. Oysu C, Aslan I, Ulubil A, Baserer N. Incidence of cochlear involvement in hyperbilirubinemic deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:1021-25.
19. Lenhardt ML, McArtor R, Bryant B. Effects of neonatal hyperbilirubinemia on the brainstem electric response. *J Pediatr.* 1984;104:281-4.
20. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, McMurtry CA, Shetter JL. Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia:improvement with exchange transfusion. *J Pediatr.* 1982;100:624-6.
21. Nwaesei CG, Van AJ, Boyden M, Perlman M. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics.* 1984;74:800-3.
22. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 1985;75:703-8.
23. Sharma P, Chhangani NP, Meena KR, Jora R, Sharma N, Gupta BD. Brainstem evoked response audiometry (BAER) in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 2006;73:413-6.
24. Sabatino G, Verrotti A, Ramenghi LA, Domizio S, Melchionda D, Fulgente T, et al. Newborns with hyperbilirubinemia: usefulness of brain stem auditory response evaluation. *Neurophysiol Clin.* 1996;26:363-8.
25. Yilmaz Y, Degirmenci S, Akdas F, Kulekci S, Ciprut A, Yuksel S, et al. Prognostic value of auditory brainstem response for neurologic outcome in patients with neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Child Neurol.* 2001;16:772-5.