

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE ENGENHARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Patrícia Nogueira Vaz

**ANÁLISE DE ESTRATÉGIAS DE TESTES SEQUENCIAIS E DE MÉTODOS DE  
DESCORRELAÇÃO DO EEG MULTICANAL NA DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE  
RESPOSTA AUDITIVA**

Belo Horizonte

2023

Patrícia Nogueira Vaz

**ANÁLISE DE ESTRATÉGIAS DE TESTES SEQUENCIAIS E DE MÉTODOS DE  
DESCORRELAÇÃO DO EEG MULTICANAL NA DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE  
RESPOSTA AUDITIVA**

Tese de Doutorado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Sinais e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mazoni Andrade  
Marçal Mendes.

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Bonato Felix.

Belo Horizonte

2023

V393a

Vaz, Patrícia Nogueira.

Análise de estratégias de testes sequenciais e de métodos de descorrelação do eeg multicanal na detecção automática de resposta auditiva [recurso eletrônico] / Patrícia Nogueira Vaz. - 2023.

1 recurso online (105 f. : il., color.) : pdf.

Orientador: Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes.

Coorientador: Leonardo Bonato Felix.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Bibliografia: f. 89-105.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Engenharia elétrica - Teses.
  2. Audiometria - Teses.
  3. Eletroencefalografia - Teses.
  4. Engenharia biomédica - Teses.
- I. Mendes, Eduardo Mazoni Andrade Marçal. II. Felix, Leonardo. Bonato.  
III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia.  
IV. Título.

CDU: 621.3(043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE ENGENHARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

### FOLHA DE APROVAÇÃO

## "ANÁLISE DE ESTRATÉGIAS DE TESTES SEQUENCIAIS E DE MÉTODOS DE DESCORRELAÇÃO DO EEG MULTICANAL NA DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE RESPOSTA AUDITIVA"

**PATRICIA NOGUEIRA VAZ**

Tese de Doutorado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica. Aprovada em 08 de dezembro de 2023. Por:

Prof. Ph.D. Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes  
DEL (UFMG) - Orientado

Prof. Dr. Leonardo Bonato Felix  
DEL (UFV) - Coorientador

Prof. Dr. Henrique Resende Martins  
DEE (UFMG)

Prof. Dr. Ana Paula de Souza  
Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas (UFV)

Prof. Dr. Carlos Julio Tierra Criollo  
PEB (COPPE)

Prof. Dr. Tiago Zanotelli  
EE (Instituto Federal do Espírito Santo)

Prof. Dr. Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá  
PE (COPPE)



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes, Professor do Magistério Superior**, em 08/12/2023, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tiago Zanotelli, Usuário Externo**, em 11/12/2023, às 15:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Bonato Felix, Usuário Externo**, em 11/12/2023, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula de Souza, Usuária Externa**, em 11/12/2023, às 16:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá, Usuário Externo**, em 12/12/2023, às 10:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Julio Tierra Criollo, Usuário Externo**, em 13/12/2023, às 12:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Resende Martins, Professor do Magistério Superior**, em 15/12/2023, às 18:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2877236** e o código CRC **C8F63A3C**.

Ainda que eu falasse línguas, as dos homens e dos anjos, se eu não tivesse o amor, seria como sino ruidoso ou como címbalo estridente.

Ainda que eu tivesse o dom da profecia, o conhecimento de todos os mistérios e de toda a ciência; ainda que eu tivesse toda a fé, a ponto de transportar montanhas, se não tivesse o amor, eu não seria nada.

Ainda que eu distribuísse todos os meus bens aos famintos, ainda que entregasse o meu corpo às chamas, se não tivesse o amor, nada disso me adiantaria.

O amor é paciente, o amor é prestativo; não é invejoso, não se ostenta, não se incha de orgulho.

Nada faz de inconveniente, não procura seu próprio interesse, não se irrita, não guarda rancor.

Não se alegra com a injustiça, mas se regozija com a verdade.

Tudo desculpa, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.

O amor jamais passará. As profecias desaparecerão, as línguas cessarão, a ciência também desaparecerá.

Pois o nosso conhecimento é limitado; limitada é também a nossa profecia.

Mas, quando vier a perfeição, desaparecerá o que é limitado.

Quando eu era criança, falava como criança, pensava como criança, raciocinava como criança. Depois que me tornei adulto, deixei o que era próprio de criança.

Agora vemos como em espelho e de maneira confusa; mas depois veremos face a face. Agora o meu conhecimento é limitado, mas depois conhecerei como sou conhecido.

Agora, portanto, permanecem estas três coisas: a fé, a esperança e o amor. A maior delas, porém, é o amor.

(1 Coríntios 13)

# Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus pela vida e por me guiar e abençoar em toda a jornada.

Aos meus pais, Marta Helena e Nilton, por tudo que sempre fizeram para que esse sonho se tornasse realidade: pelos ensinamentos, encorajamento e, acima de tudo, todo o amor.

Ao meu irmão, Nilton César, pelo companheirismo, acolhida e suporte.

À minha noiva, Pâmela Karem, por todo carinho, força e apoio constante.

A toda a minha família e amigos, pelas orações e incentivos.

Aos meus orientadores, Mazoni, pela paciência, suporte e ensinamentos, e ao Léo, pelo apoio, orientações e força.

Aos amigos de pós-graduação (PPGEE-UFMG) e do NIAS-UFV, pelas dúvidas e ensinamentos compartilhados.

Por fim, agradeço à FAPEMIG, CNPq e CAPES pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

# Resumo

A Resposta Auditiva de Regime Permanente (ASSR) constitui uma ferramenta crucial na determinação dos limiares auditivos em indivíduos que, por diversas razões, não podem ou não estão dispostos a cooperar com os métodos de teste comportamental convencionais. Neste estudo, avaliam-se técnicas de testes sequenciais para a detecção automatizada de ASSRs, considerando tanto o tempo quanto a sensibilidade do teste. As estratégias de testes sequenciais foram submetidas a testes utilizando o mesmo banco de dados, sendo comparadas através das mesmas medidas de desempenho. Além disso, conduziu-se uma análise na descorrelação de eletroencefalograma (EEG) multicanal nos domínios temporal e de forma inédita, na frequência, visando aprimorar a sensibilidade dos testes. Empregou-se o método de correção de *Cholesky*, com o propósito de ajustar os valores críticos com base na correlação entre os canais de EEG. Todas as estratégias propostas, tanto de testes sequenciais quanto de descorrelação, demonstraram a capacidade de controlar o aumento da taxa de falsos positivos, mantendo-se dentro do intervalo de confiança de 90%. As estratégias de testes sequenciais, quando aplicadas com o conjunto de parâmetros otimizados, apresentaram uma redução expressiva no tempo de teste em comparação ao teste único e, em alguns casos, sem perda significativa na sensibilidade do teste. Destacam-se as estratégias de testes sequenciais mais recentes de correção de valores críticos (VC), que resultaram em uma redução de 60% no tempo de exame na ausência de uma resposta. Quanto aos métodos de descorrelação, o método inédito proposto alcançou desempenho similar, com a vantagem adicional de ser, em média, 27 vezes mais rápido em termos de tempo computacional necessário para estimar o valor crítico, quando comparado ao método no domínio do tempo. Estes resultados evidenciam o potencial significativo do teste sequencial para aprimorar o desempenho da audiometria automática, bem como a utilidade do método de descorrelação quando dados de ASSR multicanal estão disponíveis. Este trabalho é pioneiro em realizar uma comparação abrangente de estratégias de testes sequenciais em um único banco de dados.

**Palavras chaves:** Resposta Auditiva em Regime Permanente; eletroencefalograma (EEG); Estratégia para Testes Sequenciais; Correção de *Cholesky*; Audiometria.



# Abstract

The Auditory Steady-State Response (ASSR) serves as a crucial tool in determining auditory thresholds in individuals who cannot or are unwilling to cooperate with conventional behavioral testing methods. This study evaluates sequential testing techniques for automated ASSR detection, considering both sensitivity and test time. The sequential testing strategies were subjected to tests using the same database and compared by means of uniform performance measures. Additionally, a multichannel electroencephalogram (EEG) decorrelation analysis was conducted in the temporal and, innovatively, frequency domains to enhance test sensitivity. The Cholesky correction method was employed to adjust critical values based on the correlation between EEG channels. All proposed strategies, both sequential testing and decorrelation, demonstrated the ability to control the increase in false-positive rates, remaining within the 90% confidence interval. Sequential testing strategies, when applied with optimized parameters, showed a significant reduction in test time compared to the single-test approach, in some cases without a significant loss in sensitivity. Notably, the latest critical value correction strategies resulted in a 60% reduction in examination time in the absence of a response. Regarding decorrelation methods, the proposed novel approach achieved similar performance, being on average 27 times faster in terms of computational time needed to estimate the critical value compared to the time-domain method. These results highlight the significant potential of sequential testing to enhance automatic audiometry performance, as well as the utility of the decorrelation method when multichannel ASSR data is available. This work is pioneering in conducting a comprehensive comparison of sequential testing strategies on a single database.

**Keywords:** Steady-State Auditory Response; electroencephalogram (EEG); Sequential Testing Strategy; Cholesky Correction; Audiometry.

# Publicação

VAZ, PATRÍCIA NOGUEIRA; ANTUNES, FELIPE; MENDES, EDUARDO MAZONI ANDRADE MARÇAL; FELIX, LEONARDO BONATO. Automated detection of auditory response: non-detection stopping criterion and repeatability studies for multichannel EEG. COMPUTER METHODS IN BIOMECHANICS AND BIOMEDICAL ENGINEERING, v. 01, p. 1-11, 2023

# Lista de Siglas e Abreviaturas

A/D	Analógico-Digital;
AEP	Potencial Evocado Auditivo (do inglês <i>Auditory Evoked Potential</i> );
AM	Amplitude Modulada;
AM <sup>2</sup>	Amplitude Modulada com Envelope Exponencial de Ordem Dois;
ASSR	Resposta Auditiva em Regime Permanente (do inglês <i>Auditory Steady-State Response</i> );
BERA	Potencial Evocado de Tronco Encefálico (Brainstem Evoked Response Audiometry);
CSM	Medida de Sincronismo de Fase (do inglês <i>Component Synchrony Measure</i> );
DFT	Transformada de Fourier Discreta (do inglês <i>Discrete Fourier Transform</i> );
D/A	Digital/Analógico;
EEG	Eletroencefalograma;
EOA	Emissões otoacústicas (do inglês <i>otoacoustic emissions</i> );
FDCC	Correlação de <i>Cholesky</i> no domínio da frequência (do inglês <i>frequency-domain Cholesky-correction</i> );
FM	Modulação por Frequência (do inglês <i>Frequency Modulation</i> );
FFT	Transformada Rápida de Fourier (do inglês <i>Fast Fourier transform</i> );
FP	Falso Positivo;
GBT	Teste beta global (do inglês <i>Global Beta Test</i> );
H <sub>0</sub>	Hipótese Nula;
H <sub>1</sub>	Hipótese Alternativa;
HL	Nível de Audição (do inglês <i>Hearing Level</i> );
HT <sup>2</sup>	Teste Hotelling's T <sup>2</sup>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;
LFT	Teste-F Local (do inglês <i>Local F-test</i> );
MSC	Magnitude Quadrática da Coerência (do inglês <i>Magnitude-Squared Coherence</i> );
MCSM	Medida de Sincronismo de Fase Múltipla (do inglês <i>Multiple Component Synchrony Measure</i> );
MINT	Técnica de Múltipla Intensidade (do inglês <i>Multiple-Intensity Technique</i> );

- MM Modulação Mista (do inglês *Mixed Modulated*);
- MLFT Teste-F Local Multivariado (do inglês *Multiple Local F-test*);
- MMSC Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla (do inglês *Multiple Magnitude-Squared Coherence*);
- MORD Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (do inglês *Multivariate Objective Response Detection*);
- NB<sub>chirps</sub> Chirps de Banda Estreita (do inglês *Narrow Band Chirps*);
- NIAS Núcleo Interdisciplinar de Análise de Sinais;
- NDC Número de Detecções Consecutivas;
- ORD Detecção Objetiva de Resposta (do inglês *Objective Response Detection*);
- PDF Função de Densidade de Probabilidade (do inglês *Probability Density Function*);
- SNR Relação Sinal-Ruído (do inglês *Signal-to-Noise Ratio*);
- SPL Nível de Pressão Sonora (do inglês *Sound Pressure Level*).
- TDCC Correção de *Cholesky* no domínio do tempo" (TDCC, do inglês *time-domain Cholesky correction*).

# Lista de Símbolos

$A$	Amplitude Máxima;
$A_c$	Amplitude do ruído de linha;
$\alpha$	Nível de Significância;
$\mathbf{A}(f)_{NN}$	Matriz complexa;
$\sigma$	Desvio Padrão;
$f_C$	Fator de Correção;
$f_m$	Frequência de Modulação;
$f_P$	Frequência de Portadora;
$f_s$	Frequência de Amostragem;
$H$	Operador Hermitiano de Matriz;
$\theta_i(f)$	Ângulo da ísema fase;
$I$	Índice da Modulação;
$\hat{\kappa}_N^2(f)$	Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla;
$\bar{\kappa}_y^2(f)$	Média aritmética de MSC;
$\hat{\kappa}_y^2(f)$	Média geométrica de MSC;
$L$	Número máximo de frequências vizinhas de $f_o$ ;
$M$	Número de Janelas;
$M_{MÍN}$	Número Mínimo de Janela;
$M_{STEP}$	Número do Intervalo de Janelas;
$M_{MÁX}$	Número Máximo de Janela;
$N$	Número de Sinais;
$ND$	Número de Detecção;
$NT$	Número Total de Possíveis Detecções;
$\hat{\rho}_N^2(f)$	Medida de Sincronismo de Fase Múltipla;
$\bar{\rho}_y^2(f)$	Média aritmética de CSM;
$\hat{\rho}_y^2(f)$	Média geométrica de CSM;

$\hat{\mathbf{S}}_{yy}(f)$  Matrix de Espectro Cruzado na Frequência  $f$ ;

$Y(f)$  Valores da transformada de Fourier;

$y_j[k]$   $j$ -ésimo sinal de tempo discreto;

$\hat{\phi}_N(f_o)$  Teste-F Local Multivariado;

$\bar{\hat{\phi}}_y(f)$  Média aritmética de LFT;

$\underline{\hat{\phi}}_y(f)$  Média geométrica de LFT;

# Lista de Figuras

Figura 1.1 – Visão geral de um sistema de audiometria automática utilizando ASSR (modificada Zanutelli 2020). .....	21
Figura 1.2 - Diagrama complementar do sistema de multicanais para aquisição da ASSR. O módulo de processamento pode ser dividido. Na parte direita, ligadas a cada sub parte do módulo de processamento, estão enfatizadas as contribuições deste trabalho. ....	25
Figura 2.1 - Exemplo de um audiograma, representando a perda auditiva na orelha direita, adaptado de (Walker et al. 2013). ....	28
Figura 2.2 - Modelo de transdução coclear dos estímulos de regime permanente. (A) Sinal modulados em amplitude. (B) Espectro do sinal de estimulação. (C) Função de transferência aplicada ao estímulo. (D) Estímulo retificado. (E) Espectro de frequência do estímulo retificado (modificada de Lins and Picton 1995). ....	31
Figura 3.1 - Valores do MSC em função do número de janelas onde foram aplicados ambos os critérios, ou seja, detecção e não detecção. As linhas vermelha e verde representam os valores críticos de detecção e não detecção, respectivamente. A linha azul é um exemplo de aplicação do detector. O teste começa ao ultrapassar a área marrom, que representa o <i>MMÍN</i> escolhido. Após o início do teste, se a linha azul atinge a linha vermelha (inferior), o teste é encerrado assumindo a não detecção; se a linha azul atinge a linha verde (superior), o teste é encerrado assumindo a detecção, como mostrado acima (modificado Antunes 2018). ....	55
Figura 3.2 - Conjuntos de Parâmetros, cada quadrado representa uma janela de aplicação do teste. Observa-se que a aplicação ocorre a cada duas janelas até um ponto onde ocorre a cada quatro. Este ponto de mudança se move em cada conjunto, assim como o <i>MMÍN</i> e o número de aplicações. ....	57
Figura 3.3 - As taxas de detecção e os tempos médios de exame das sete estratégias implementadas com os parâmetros otimizados, que demonstraram níveis de confiabilidade satisfatórios. Cada ponto nas curvas representa um conjunto de parâmetros otimizados. As linhas traço-ponto representam os testes únicos dos detectores para cada estratégia. A linha sólida e os círculos (o) é a fronteira de Pareto que representam que o conjunto de parâmetros que proporcionaram o tempo de exame mais curto para uma taxa de detecção dada nestes testes. ....	66
Figura 3.4 - Taxa de falso positivo de detecção para os sinais de EEG em função dos 1342 conjunto de parâmetros das estratégias: (a) Zanutelli et al. (2020), (b) Bazoni et al. (2021), (c) Antunes et al. (2019) e (d) Vaz et al. (2023). As linhas pretas tracejadas horizontais representam o intervalo de confiança de 90% do $\alpha = 5\%$ desejado com limite superior igual a 6,73% e o limite inferior igual a 3,37%. ....	67
Figura 4.1 - Visão geral do fluxograma para obter valores críticos corrigidos por <i>Cholesky</i> no domínio da frequência (FDCC) para dados reais de EEG. ....	79
Figura 4.2 - Modelo linear representando o EEG durante a estimulação sensorial com ruído comum a uma frequência específica. $x[k]$ é o sinal de estimulação filtrado pela função de	

transferência  $H(f)$ , resultando na resposta evocada  $v[k]$ . O sinal EEG,  $y[k]$ , é obtido adicionando o ruído gaussiano sem correlação com média zero  $\eta[k]$  e ruído comum a uma frequência específica. .... 80

Figura 4.3 - Taxa de detecção e taxa de FP para cada detector MMSC ( $\kappa N2(f)$ ), MCSM ( $\rho N2(f)$ ) e MLFT ( $\phi N(f_0)$ ) e suas respectivas, média aritmética ( $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f)$ ) e a média geométrica ( $\hat{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\hat{\rho}_y^2(f)$  e  $\hat{\phi}_y(f)$ ) em função da amplitude do ruído comum ( $A_c$ ) usando os valores críticos do TDCC (linha azul) e FDCC (linha vermelha). Na figura, a taxa de detecção é mostrada em linhas contínuas e a taxa de FP em linhas pontilhadas. O  $A_c$  variou de 5 a 60 e o nível de significância foi igual a 5%. .... 83

Figura 4.4 - A taxa de detecção e de FP para cada detector MMSC ( $\kappa N2(f)$ ), MCSM ( $\rho N2(f)$ ) e MLFT ( $\phi N(f_0)$ ) e suas respectivas, média aritmética ( $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f)$ ) e a média geométrica ( $\hat{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\hat{\rho}_y^2(f)$  e  $\hat{\phi}_y(f)$ ) em função de N obtidas com dados de EEG ao aplicar os valores críticos FDCC (linha vermelha) e TDCC (linha azul). Na figura, a taxa de detecção é mostrada em linhas sólidas e a taxa de FP em linhas pontilhadas. Em todos os testes, M=48, L=12 e o nível de significância é igual a 5%. A área cinza representa os limites de confiança da taxa de FP. .... 84



# Lista de Tabelas

Tabela 3.1 - Resumo das características das nove estratégias de testes sequenciais implementadas no estudo. As estratégias variam na aplicação de correção do valor crítico, divergem na configuração dos conjuntos de parâmetros ( <i>MMÍN</i> , <i>MSTEP</i> e <i>MMÁX</i> ), critério de parada de NDC mínimo e na implementação de um critério de parada antecipada quando não há detecção. ....	43
Tabela 3.2 – Resultados das estratégias implementadas com os parâmetros originais <i>MMÍN</i> e <i>MSTEP</i> . Apresenta-se o número de testes aplicadas, a taxa de detecção, a taxa de FP e o tempo médio de duração da aplicação do teste para cada estratégia. ....	63
Tabela 3.3 - Resultados dos testes únicos aplicados a cada estratégia de correção de valores críticos. Os testes incluem o de Rayleigh para Stürzebecher et al. (2005), q-sample para Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015), e MSC para Zanotelli et al. (2020), Bazoni et al. (2021), Antunes et al. (2019), Vaz et al. (2023). Apresentam-se também os menores tempos obtidos por cada estratégia sequencial que controlou a taxa de FP, além da média do tempo e da taxa de detecção para os 1342 conjuntos de parâmetros avaliados.....	64
Tabela 4.2 - Número de sinais - N e derivações de EEG usadas na detecção. ....	82
Tabela 4.3 - A maior taxa de detecção para cada detector usando os valores críticos FDCC e TDCC. ....	85

# Sumário

1.	Introdução.....	19
1.1	Motivações e Justificativas.....	19
1.2	Objetivos.....	23
1.2.1	Objetivos específicos.....	24
1.3	Estrutura do trabalho .....	25
2.	Revisão Bibliográfica.....	26
2.1	Audiometria .....	26
2.2	Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR).....	28
2.2.1	Frequência Moduladora.....	31
2.2.2	Tipos de Estímulos .....	32
2.3	Detecção objetiva de resposta (ORD) .....	34
2.4	Estratégias de testes sequenciais .....	37
2.5	Audiometria Automática Usando ASSR.....	40
3.	Contribuição para as estratégias de testes sequenciais.....	42
3.1	Considerações Iniciais .....	42
3.2	Materiais e Métodos .....	43
3.2.1	Implementação das estratégias de testes sequenciais.....	44
3.2.2	Seleção dos parâmetros .....	56
3.2.3	Banco de Dados.....	57
3.2.4	Medidas de desempenho .....	60
3.3	Resultados.....	62
3.3.1	Implementação das Estratégias de testes sequenciais.....	62
3.3.2	Seleção dos parâmetros .....	64

3.4	Discussão .....	67
4.	Efeito da Correlação .....	72
4.1	Considerações Iniciais .....	72
4.2	Materiais e Métodos .....	73
4.2.1	Detecção objetiva de resposta – ORDs .....	73
4.2.2	Correção de valores críticos por <i>Cholesky</i> no domínio do tempo.....	77
4.2.3	Novo método de correção de valores críticos por <i>Cholesky</i> no domínio da frequência	78
4.2.4	Bancos de Dados .....	81
4.3	Resultados.....	82
4.3.1	Estudos de simulação .....	82
4.3.2	Sinais de EEG.....	84
4.4	Discussão .....	86
5.	Conclusão .....	87
5.1	Trabalhos Futuros.....	88
6.	Referências .....	89

# 1. Introdução

## 1.1 Motivações e Justificativas

No desenvolvimento de uma criança é essencial ouvir sons e palavras para auxiliar no aprendizado de fala e entendimento. A perda auditiva na infância pode acarretar problemas de fala, leitura e até mesmo no êxito escolar e habilidades sociais (ASHA - American Speech-Language-Hearing Association, n.d.). Segundo a Organização Mundial da Saúde mais de 5% da população mundial precisam de tratamentos de reabilitação para lidar com a perda auditiva, manifestada em diferentes níveis (432 milhões de adultos e 34 milhões de crianças) (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION 2021). Desta forma, a identificação da perda auditiva e a intervenção precoce são cruciais para maximizar o desenvolvimento da linguagem e das habilidades comunicativas (Li et al. 2014; Jianbiao et al. 2022). Testes auditivos comportamentais não são indicados para pacientes que não podem ou não querem cooperar, como bebês, crianças, adultos com alguma deficiência motora e pessoas que querem simular alguma perda auditiva por qualquer motivo. Nesses casos, métodos objetivos são necessários para avaliar a função auditiva real (Picton et al. 2003).

Os Potenciais Evocados Auditivos (AEPs, do inglês *Auditory Evoked Potentials*) se apresentam como um método objetivo de avaliação audiométrica, comumente chamada de audiometria objetiva. Os AEPs, podem ser definidos como respostas neurais, ou seja, alterações na atividade neural de um indivíduo, devido a estímulos sonoros (Picton et al. 2003). Quando os estímulos auditivos são apresentados em uma taxa de repetição baixa, permitindo que a resposta a um estímulo seja concluída antes do início do próximo, torna-se possível evocar respostas transitórias (Stapellst et al. 1984; Michael S. John et al. 1998). Por outro lado, quando os estímulos auditivos são apresentados a uma taxa de repetição alta o suficiente, na qual as respostas aos estímulos se sobrepõem, obtendo uma resposta sustentada e em fase com o estímulo sonoro. Neste último caso se obtém a Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR, do inglês *Auditory Steady-State Response*) (Regan 1989; Picton et al. 2003). Com a aplicação das ASSRs é possível obter informações objetivas e específicas da orelha, como obter

a sensibilidade da orelha a diferentes frequências sonoras, bem como a identificação dos limiares auditivos que oferecem *insights* sobre os níveis mínimos de intensidade sonora percebidos em diferentes frequências (Korczak et al. 2012; Hamad, Washnik, and Suresh 2023). Tais informações são cruciais para uma intervenção precoce e adequada, como adaptação de aparelhos auditivos ou até mesmo para implantes cocleares (Keintzel et al. 2023).

O eletroencefalograma (EEG) com eletrodos não invasivos é frequentemente empregado para registrar a atividade elétrica cerebral em resposta a estímulos (Geisler 1960). No entanto, o EEG apresenta diversos outros potenciais resultantes das atividades cerebrais, bem como dos músculos da face, couro cabeludo e pescoço, o que reduz a razão sinal-ruído (SNR, do inglês *Signal to Noise Ratio*). A fim de identificar as respostas cerebrais com maior precisão, a análise se concentra no domínio da frequência, destacando as características espectrais do sinal. Nesse contexto, as respostas evocadas por cada tom modulado em amplitude (AM, do inglês *Amplitude Modulation*) podem ser detectadas diretamente por meio de sua frequência moduladora (Lins 2002). Para identificação eficaz dessas respostas, recorre-se às técnicas de detecção objetiva de respostas (ORD, do inglês *Objective Response Detection*), que se baseiam em critérios estatísticos para determinar a presença ou ausência de uma resposta evocada. Ao adotar as técnicas objetivas de detecção com ASSR, torna-se possível interpretar automaticamente o exame para cada frequência, eliminando interferências subjetivas por parte dos pacientes ou dos avaliadores. Isso contribui para uma análise mais precisa e confiável das respostas cerebrais (Korczak et al. 2012).

Na última década, surgiram metodologias destinadas a aprimorar a detecção de respostas evocadas em um número fixo de segmentos de dados (Miranda de Sá and Felix 2003; Miranda de Sa, Felix, and Infantsi 2004; Felix et al. 2017; Felix, Antunes, et al. 2018; Romao and Tierra-Criollo 2020). Essas estratégias têm sua base na utilização de sinais de EEG coletados durante a estimulação, ampliando os conceitos das ORDs para o contexto multivariado (MORD, do inglês *Multivariate Objective Response Detection*).

Na Figura 1.1 é apresentada a visão geral da audiometria objetiva. Inicialmente estímulos sonoros são gerados digitalmente por meio de *software* no Módulo de Processamento (*notebook*). A estimulação é feita através de transdutor acústico de inserção (fone de ouvido). Seguindo o blocos da Figura 1.1, tem-se o (D/A) que é conversor digital-analógico, onde é realizada a comunicação entre o módulo de processamento e o fone de ouvido.

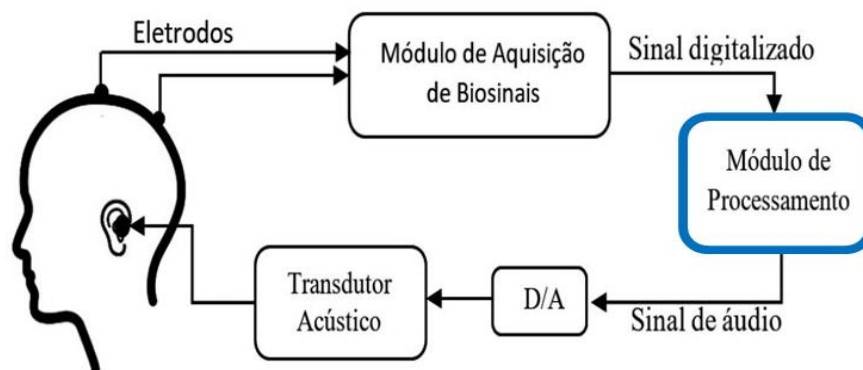


Figura 1.1 – Visão geral de um sistema de audiometria automática utilizando ASSR (modificada Zanotelli 2020).

Concomitantemente à estimulação sonora é feito o registro dos sinais do EEG por meio dos eletrodos dispostos no escalpo do paciente. Os eletrodos são fixados e são conectados a um módulo de aquisição de biosinais, que irá filtrar, amplificar e digitalizar os sinais coletados. Por fim, os sinais digitalizados do EEG são enviados ao módulo de processamento, onde serão aplicados os detectores e as estratégias de detecção (Zanotelli 2020).

A utilização de multicanais de EEG para detecção de respostas auditivas tem sido amplamente estudada e demonstrando desempenho promissor, como observado em estudos anteriores, tanto para um único canal quanto para multicanais (Felix et al. 2017; Felix, Antunes, et al. 2018). No entanto, é importante ressaltar que a suposição inicial de independência entre os canais de EEG nem sempre pode ser aplicada quando se utiliza registros multicanais (Miranda de Sá *et al.* 2022). Este fato desafia a premissa convencional e destaca a necessidade de uma compreensão mais aprofundada da correlação entre os canais, o que tem implicações significativas na interpretação dos resultados obtidos.

Neste contexto, o trabalho de Miranda de Sá *et al.* (2022) apresentou um método de *bootstrap* paramétrico modificado. Esse método oferece uma abordagem inovadora para estimar valores críticos em testes ORDs multicanais, revelando aumentos significativos na sensibilidade em comparação com os métodos convencionais de canal único.

A evolução da ASSR como técnica complementar na avaliação auditiva não representa apenas um avanço técnico, mas também implica resultados significativos para a pesquisa científica e prática clínica. Esta integração oferece *insights* valiosos no campo da avaliação

auditiva e estabelece um novo paradigma na pesquisa das vias auditivas centrais (Vaz et al. 2023).

A audiometria usando ASSR obtém indiretamente os limiares auditivos por meio da medição dos limiares eletrofisiológicos. O limiar eletrofisiológico é o nível mínimo de estimulação necessária para gerar as ASSRs no EEG. A ASSR inicialmente foi introduzida como uma possível alternativa ao Potencial Auditivo de Tronco Encefálico (ABR, do inglês *Auditory Brainstem Response*), e tinha o objetivo de reduzir o tempo de teste e otimizar as avaliações diagnósticas auditivas (Sininger et al. 2020). Atualmente, os ABRs evocados por tons são considerados o padrão ouro para estimar os limiares auditivos em bebês. A ASSR é uma tecnologia que vem aumentando a eficiência do teste audiométrico (Sininger et al. 2018), e diversos estudos têm sugerido a implementação dessa tecnologia como um complemento na avaliação auditiva (Komazec et al. 2010; Farinetti et al. 2018; Villeneuve et al. 2017).

Uma das vantagens da ASSR sobre o ABR de tom *burst* é a detecção completamente objetiva de respostas e a redução do tempo geral de teste devido à aplicação múltiplas de estímulos (Sininger et al. 2018, 2020; Herdman et al. 2002; Van Maanen and Stapells 2005; Luts and Wouters 2005). A redução do tempo de teste pode ser obtida por meio da aplicação de estímulos de amplitude ou modulação mista com várias frequências portadoras - 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz (Picton, Dimitrijevic, and John 2002; Luts and Wouters 2005; Van Maanen and Stapells 2010; Korczak et al. 2012).

Outra opção a ser considerada para minimizar o tempo de exame, sem conduzir perdas significativas na sensibilidade da detecção, é adotar uma estratégia de teste sequencial. A estratégia de teste sequencial envolve a aplicação repetida do teste de detecção aos sinais de EEG à medida que novos dados se tornam disponíveis (Cebulla and Stürzebecher 2015; Antunes, Zanutelli, and Felix 2019; Zanutelli et al. 2020; Michael Alexander Chesnaye et al. 2020). Este processo é repetido até que um critério de parada para detecção ou não detecção seja atendido.

Por outro lado, os testes anteriores utilizando ASSRs ainda apresentavam pouca sensibilidade para detectar respostas em baixa amplitude, resultando em certa diferença entre os limiares eletrofisiológicos (usando ASSR) e os limiares comportamentais para indivíduos com audição normal e graus mais baixos de perda auditiva (Attias et al. 2014; Israelsson, Bogo, and Berninger 2015; Vaz et al. 2023). Tais diferenças têm levado à relutância no uso rotineiro

de ASSRs entre os médicos. Assim, torna-se necessário padronizar e otimizar as análises dos dados obtidos ao aplicar testes sequenciais em conjunto com a ASSR, visando aprimorar a precisão no limiar eletrofisiológico. Essa padronização busca tornar o exame ainda mais atrativo devido à redução do tempo de realização.

Ao aprimorar o poder de detecção da ASSR, uma abordagem eficaz consiste na aplicação das versões multivariadas (também conhecidas como multicanais) das técnicas de ORD, que utilizam informações provenientes de múltiplos sinais simultaneamente. Sendo assim, o presente trabalho buscou-se mitigar o efeito da correlação entre os múltiplos canais, visando aumentar a sensibilidade da audiometria (Antonio Mauricio F.L. Miranda de Sá et al. 2022; Leonardo Bonato Felix, Antunes, et al. 2018; B. Van Dun, Wouters, and Moonen 2007). Além disso, a comparação e otimização das diversas técnicas de testes sequenciais presentes na literatura nos conduzirão a um ranking das estratégias mais rápidas e sensíveis (Antunes; Zanutelli; Bonato Felix, 2019; Cebulla; Stürzebecher, 2015; Chesnaye, Michael Alexander *et al.*, 2020; Stürzebecher; Cebulla, 2013; Zanutelli *et al.*, 2020).

Diante disso, este trabalho propõe uma estratégia inovadora e eficaz para o teste sequencial de detecção de ASSR. O objetivo principal da estratégia é reduzir o tempo de detecção sem comprometer significativamente a sensibilidade do teste, com foco especial na aplicação em recém-nascidos e crianças, onde a rapidez e precisão dos testes são cruciais. Essa abordagem visa não apenas melhorar a eficácia da audiometria objetiva com ASSR, mas também contribuir para uma detecção mais precoce de problemas auditivos em populações vulneráveis. Ao integrar os avanços em testes sequenciais e a utilização de múltiplos canais, este trabalho busca fornecer uma solução abrangente para otimizar a detecção auditiva em contextos clínicos e de pesquisa. Este esforço é fundamental para enfrentar o desafio de melhorar os métodos de avaliação auditiva e, assim, contribuir para o desenvolvimento saudável e oportuno da linguagem e comunicação em crianças.

## 1.2 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é propor uma estratégia mais eficaz para o teste sequencial de detecção de ASSR, avaliando o menor tempo de detecção sem comprometer significativamente a sensibilidade do teste. Além disso, busca-se mitigar o efeito da correlação entre canais com intuito de aumentar a sensibilidade dos testes.



### 1.2.1 Objetivos específicos

Para se alcançar o objetivo geral do trabalho foram executadas as seguintes etapas:

- Implementar e avaliar estratégia de testes sequenciais baseado em simulações Monte Carlo;
- Implementar e avaliar estratégia de testes sequenciais baseado em número de detecções consecutivas (NDC);
- Simular e avaliar o desempenho das estratégias de teste sequenciais implementadas em um banco de dados único de ASSR, com a finalidade de classificar os detectores com melhor desempenho, considerando a sensibilidade e tempo de exame; e
- Avaliar o desempenho de detectores multivariados considerando o efeito da correlação entre canais em dados de ASSR.

O módulo de processamento tem como objetivo a aplicação das técnicas de detecção, além de controlar o sinal de áudio gerado, identificar o limiar eletrofisiológico e, conseqüentemente, determinar o limiar auditivo. Também é possível, por meio desse módulo, aplicar e testar diferentes tipos de filtros nos sinais coletados.

A contribuição deste trabalho ocorre na etapa do módulo de processamento, conforme ilustrado Figura 1.2, onde é apresentado o diagrama complementar do bloco Módulo de Processamento. Este estudo contribui para o módulo de processamento: i) ao classificar diversas estratégias de testes sequenciais e ii) na aplicação de detectores multivariados.

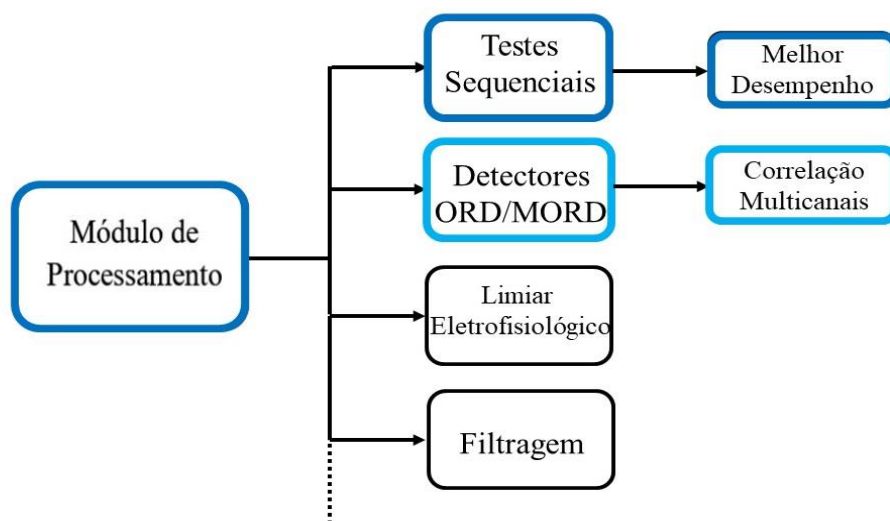


Figura 1.2 - Apresentado um diagrama adicional do sistema multicanal para aquisição da ASSR. O módulo de processamento pode ser subdividido, e destacado na parte direita, as contribuições específicas deste trabalho relacionadas a cada subseção do módulo de processamento.

## 1.3 Estrutura do trabalho

Este trabalho está dividido em 5 capítulos. No Capítulo 1 está apresentada a introdução do trabalho, no Capítulo 2, é apresentado o estado da arte da audiometria utilizando ASSR.

As principais estratégias de testes sequenciais presentes na literatura são descritas, apresentadas e classificadas no Capítulo 3.

No Capítulo 4, foi implementado uma abordagem paramétrica de *bootstrap* no domínio do tempo e da frequência que insira na aplicação dos detectores de respostas as estimativas da correlação entre canais do EEG.

No Capítulo 5, foram apresentadas a discussão e conclusão geral do trabalho, além de sugestões de trabalhos futuros.

## 2.Revisão Bibliográfica

### 2.1 Audiometria

A audiometria é um exame médico comportamental realizado para avaliar a integridade do sistema auditivo de um paciente. No exame é possível determinar a capacidade de uma pessoa em ouvir sons em diferentes frequências e intensidades, e também estimar se o paciente possui algum grau da perda auditiva em algum dos ouvidos (Lopes, Munhoz, and Bozza 2015).

A audiometria convencional engloba dois principais tipos de testes: audiometria vocal e a audiometria tonal. Ambos os exames são conduzidos de forma não invasiva em uma cabine acusticamente isolada. Durante os exames, sons puros com diferentes níveis de intensidade e frequências (no caso da audiometria tonal) ou palavras (na audiometria vocal) são apresentados ao paciente. Após a audição dos sons, o paciente sinaliza ao examinador se conseguiu reconhecê-los, o que pode ser feito por meio de gestos, como levantar a mão ou pressionar um botão, ou por meio da repetição das palavras. Como ambos os exames dependem das respostas conscientes do paciente e da interpretação do examinador, eles são considerados testes subjetivos (Harris 1946).

A audiometria vocal (ou logaudiometria) é um teste que avalia a capacidade do paciente em ouvir e repetir palavras ou frases de fala humana em diferentes intensidades. Esse teste ajuda a determinar a habilidade do paciente em compreender a fala em condições reais de comunicação. A audiometria vocal é particularmente útil para avaliar a função auditiva em situações do cotidiano, como em conversas. Ambos os tipos de audiometria são importantes para um diagnóstico conciso de problemas auditivos e para a definir quais os tratamentos adequados para cada paciente (Harris 1946).

A audiometria tonal é o teste mais comum, e tem como objetivo determinar o limiar auditivo humano. Existem duas formas principais de apresentar os estímulos tonais para detectar os limiares do paciente. A primeira forma é via aérea, por meio de fones de ouvido, que são colocados sobre ou dentro das orelhas (orelha externa). Já a segunda forma é via óssea, por meio de um vibrador ósseo que é colocado na mastoide (osso atrás da orelha) ou na testa do paciente. O vibrador estimula a cóclea, localizada no ouvido interno, isto permite avaliar a audição por via óssea e determinar se há perda auditiva condutiva (problemas na condução do

som pelo ouvido médio) ou perda auditiva sensorineural (problemas no ouvido interno ou no nervo auditivo) (Frota 2003).

Os resultados do exame são mostrados em um gráfico conhecido como audiograma (Figura 2.1), que mostra os limiares auditivos tonais em função da frequência. Na audiometria tonal por via aérea, o método mais utilizado para a pesquisa do limiar é o Hughson-Westlake (Hughson and Westlake 1944). No procedimento de Hughson-Westlake, tons puros em diferentes frequências são apresentados em um ouvido do paciente. O paciente é instruído a sinalizar sempre que ouvir um som, independentemente da intensidade do som. O teste é iniciado em um nível de intensidade audível e, em seguida, o nível é reduzido gradualmente até que o paciente não sinalize mais a resposta ao estímulo. A apresentação de cada tom segue uma sequência de intensidades determinada pela resposta do paciente ao estímulo anterior. Após cada resposta negativa do paciente em ouvir o estímulo, a intensidade é aumentada em incrementos de 5 dB (decibéis) até ocorrer a primeira resposta. Após uma resposta positiva, a intensidade é reduzida em incrementos de 10 dB, e uma nova série ascendente é iniciada. O procedimento é encerrado quando os limiares auditivos para todas as frequências testadas foram determinados. O profissional continua o processo até obter uma estimativa precisa do nível mais baixo de intensidade sonora que o paciente é capaz de detectar para cada frequência testada. Esse nível é conhecido como o "limiar auditivo" para aquela frequência específica.

Assim, o limiar audiométrico é estabelecido como a menor intensidade na qual o paciente indicou percepção sonora em pelo menos metade de uma série de testes ascendentes. Os limiares (um para cada orelha), normalmente, são avaliados para as frequências (portadoras): 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz. O número mínimo de respostas necessárias para se determinar o limiar é de duas respostas em três apresentações de um único nível (ASHA, 2005). Este mesmo procedimento é feito em ambas as orelhas independentemente da frequência de teste. Os limiares são registrados graficamente em um audiograma, como mostra a Figura 2.1.

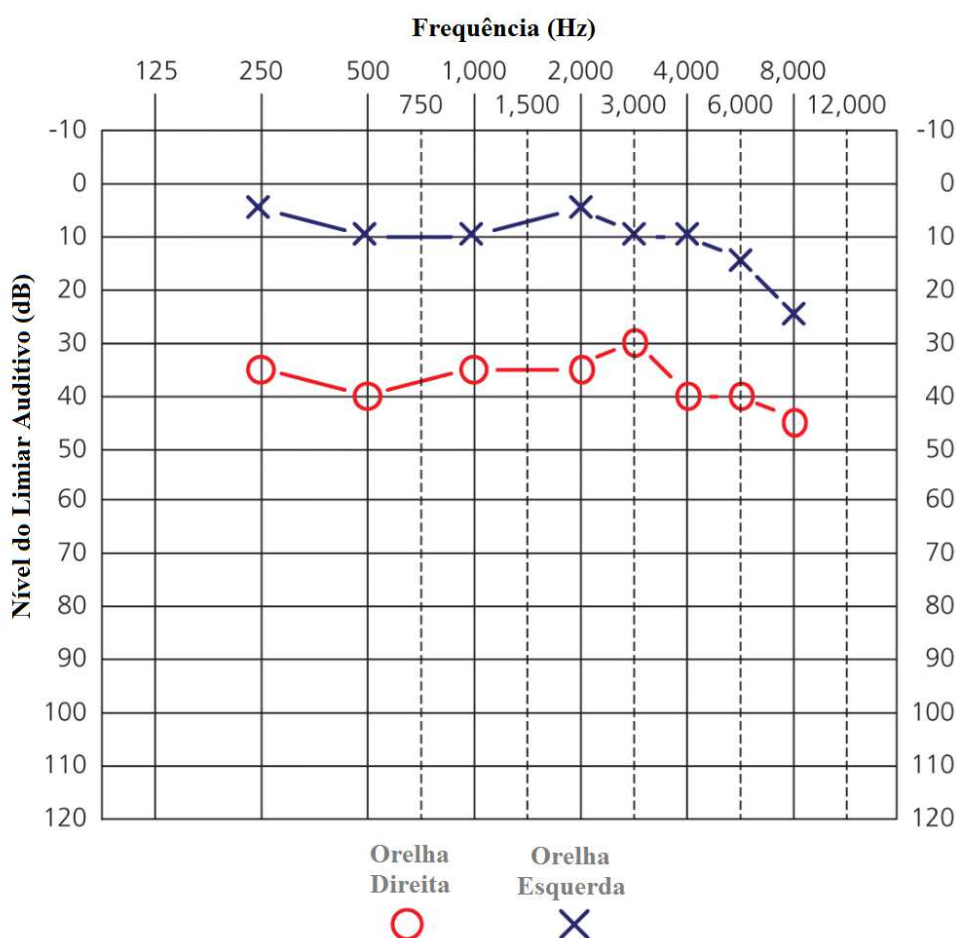


Figura 2.1 - Exemplo de um audiograma, representando a perda auditiva na orelha direita, adaptado de (Walker et al. 2013).

## 2.2 Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR)

Mesmo a audiometria tonal sendo a opção mais aplicada pelas clínicas médicas hoje em dia, vem crescendo a necessidade por métodos objetivos e automáticos na obtenção dos limiares auditivos. A audiometria tonal é considerada um exame subjetivo, ou seja, depende da cooperação do paciente, que realiza gestos indicando a presença de estímulos, e da interpretação do examinador (Tenório et al. 2007). Sendo assim, em alguns casos a audiometria convencional não é recomendável de ser aplicada. Como por exemplo em crianças pequenas, bebês ou até mesmo em pessoas que não querem, não conseguem ou não podem cooperar (ASHA 2005). Outro exemplo é no caso em que se necessita de resultados precisos, como casos legais de trabalhadores, onde pode haver compensação de pessoas que sofreram danos auditivos (a

avaliação e o acompanhamento da audição dos trabalhadores no Brasil seguem os parâmetros da portaria N° 19, de 9 de abril de 1998, do Ministério do Trabalho).

Neste cenário, a audiometria objetiva vem se tornando um método cada vez mais aplicado e estudado. Essa técnica realiza o teste de audição por meio da medição das respostas cerebrais do paciente, comumente chamada de potencial evocado, que podem ser gerados por meio de uma estimulação auditiva externa (J. A. da S. Carvalho 2015).

Dentre os métodos objetivos de avaliação auditiva, o ABR com cliques ainda é clinicamente a técnica mais utilizada (Ehrmann-Müller et al. 2021). No entanto, devido ao conteúdo de frequência de banda larga dos cliques, os ABRs evocados por clique não são adequados para a realização de avaliações auditivas específicas de frequência. Um método objetivo alternativo para avaliação da audição é o teste de emissões otoacústicas (EOA, do inglês *otoacoustic emissions*), que pode identificar perda auditiva quando os limiares estão acima de 40 *dB HL* (*hearing level*) e sugerir diagnóstico de disfunção auditiva principalmente em níveis ainda mais baixos (Norton et al. 2000). A EOA avalia somente até a cóclea. Conforme afirmado em Wagner and Plinkert (1999), a magnitude da perda auditiva não pode ser determinada pelas EOA ou pelo audiograma. Para superar as limitações dos métodos objetivos convencionais de avaliação auditiva, destacam-se os estudos que utilizam a detecção de ASSR (Ehrmann-Müller et al. 2021).

Um tom AM pode evocar uma ASSR que pode ser caracterizada por um aumento de energia na frequência de modulação (e seus harmônicos) no espectro de potência do EEG (Dolphin and Mountain 1992). Os tons AM possuem energia em uma faixa de frequência mais baixa quando comparados aos cliques e, então, possuem maior especificidade nas resposta no local da cóclea (Otavio G. Lins and Picton 1995). A ASSR tem sido amplamente utilizada em ambientes clínicos, pois permite um diagnóstico objetivo e não invasivo (Sininger et al. 2018), além de ser possível a detecção de respostas auditivas de forma automática (Antunes, Zanotelli, and Felix 2019).

Lins e Picton (1995) apresentaram um modelo para a geração de ASSRs fundamentado na transdução coclear. Nesse modelo, a amplitude do sinal senoidal (portadora) varia em consonância com o sinal que está sendo transmitido (moduladora), mantendo, contudo, a frequência e a fase da portadora constantes, enquanto a amplitude é alterada. Na Figura 2.2-A, o estímulo de AM é representado, e após a aplicação da Transformada Rápida de Fourier (FFT,

do inglês *Fast Fourier Transform*), os espectros de frequência são mostrados na Figura 2.2-B. Esses espectros revelam o aumento de energia nas frequências da portadora, bem como na frequência da portadora  $\pm$  moduladora. Bandas laterais esperadas na modulação AM.

O estímulo AM induz a vibração da membrana basilar da cóclea, correspondente à frequência da portadora. Essa vibração, por sua vez, excita os cílios das células ciliadas internas. O movimento dos cílios resulta em hiperpolarização e despolarização dessas células internas, conforme destacado por Lins and Picton (1995). Considerando que as células ciliadas transmitem o potencial apenas durante a despolarização, podemos fazer uma analogia do modelo da célula ciliada com um retificador (Figura 2.2-C). Após a modulação, o sinal (incluindo frequências moduladoras e seus harmônicos) é retificado e, posteriormente, transmitido (Figura 2.2-D e E).

Devido a organização tonotópica da membrana basilar, cada frequência da portadora estimula um conjunto específico de células ciliadas internas. Ou seja, a organização tonotópica indica que diferentes regiões da membrana basilar respondem de maneira seletiva a diferentes frequências sonoras. Conforme observado por John et al. (1998), as ASSRs também podem ser evocadas por diferentes tons AM apresentados simultaneamente. Neste caso, é possível observar o efeito de retificação das células ciliadas para um tom AM e utilizar o EEG para medir as componentes espectrais correspondentes à frequência de modulação (Figura 2.2-E). Dessa maneira, a identificação das ASSRs pode ser realizada de maneira objetiva e específica em termos de frequência, por meio da aplicação de técnicas de detecção (ORD ou MORD) nas frequências de modulação e/ou em seus harmônicos ao sinal de EEG (Leonardo Bonato Felix et al. 2007; Korczak et al. 2012).

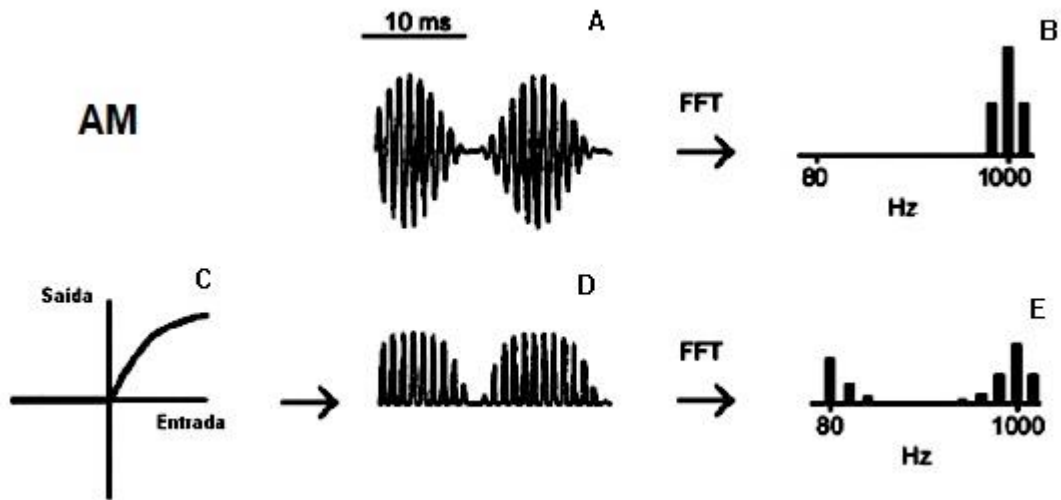


Figura 2.2 - Modelo de transdução coclear dos estímulos de regime permanente. (A) Sinal modulado em amplitude. (B) Espectro do sinal de estimulação. (C) Função de transferência aplicada ao estímulo. (D) Estímulo retificado. (E) Espectro de frequência do estímulo retificado (modificada de Lins and Picton 1995).

### 2.2.1 Frequência Moduladora

A estimulação da ASSR envolve a aplicação de estímulos sonoros modulados para evocar respostas elétricas do sistema auditivo. Existem diversos tipos de estímulos que podem ser empregados na ASSR, e a escolha do tipo de estímulo depende do objetivo específico do teste e das características do paciente. Cada categoria de estímulo possui suas aplicações e vantagens, sendo que a decisão sobre qual utilizar cabe ao audiologista, levando em consideração as necessidades individuais do paciente e a informação desejada no exame. Isso se deve ao fato de que o tipo de som utilizado também influencia na amplitude da ASSR gravada. Dessa forma, a taxa de modulação para estímulos como tom puro e ruído branco, ou a taxa de repetição para estímulos discretos, como cliques, impactam diretamente na amplitude da ASSR. (Poulsen, Picton, and Paus 2007; Purcell and John 2010; Tlumak et al. 2012; Gransier et al. 2021; Aoyagi et al. 1999; Michael S. John et al. 1998; Tenório et al. 2007).

Entre as vantagens do uso de ASSRs está a possibilidade de obter uma resposta evocada em frequência mais específica (Picton et al. 2003). Uma resposta com maior SNR é observada em frequências moduladoras próximas de 40 Hz e entre 80–100 Hz. No entanto, é importante notar que o estado de excitação e o direcionamento atencional auditivo influenciam a amplitude da ASSR em algumas frequências. Por exemplo, na atenção auditiva seletiva pode-se aumentar



a amplitude da ASSR em baixas frequências de modulação entre 25–40 Hz (Mahajan, Davis, and Kim 2014; Manting et al. 2020). As frequências moduladoras mais utilizadas para adultos são próximas a 40 Hz, pois evocam ASSRs com amplitudes relativamente grandes quando comparadas a outras frequências (Luke, De Vos, and Wouters 2017). As ASSRs evocadas por moduladores na faixa de 80 Hz são menos afetadas pelo sono quando comparadas às de 40 Hz (Cohen, Rickards, and Clark 1991; Tlumak et al. 2012; Galambos, Makeig, and Talmachoff 1981; Mühler et al. 2014) e também são prontamente registradas em crianças, ao contrário dos moduladores de 40 Hz que não são bem reproduzidas. Por outro lado, as ASSRs evocadas por moduladores na faixa de 40 Hz apresentam amplitude 2 a 3 vezes maior que as de 80 Hz durante a vigília (Korczak et al. 2012; François et al. 2012; Hayat et al. 2022; Dimitrijevic, John, and Picton 2004; Petitot, Collet, and Durrant 2005).

Portanto, a escolha da frequência para as medições de ASSR envolve um *trade-off* entre maximizar a amplitude da ASSR, com o uso de frequências em torno de 40 Hz, e minimizar os efeitos do estado do sujeito, como a atenção e o sono, através do uso de frequências em torno de 80 Hz.

### 2.2.2 Tipos de Estímulos

Os tipos de estímulos também podem ser manipulados a fim de aumentar a amplitude da ASSR. Os estímulos mais comumente utilizados são os tons AM, os tons modulados por frequência (FM, do inglês *Frequency Modulation*) e os estímulos que combinam AM e FM, conhecidos como modulação mista (MM, do inglês *Mixed Modulated*) (Korczak et al. 2012). Há também o estímulo *CE-Chirp* de banda curta que sofreu correções ao longo dos anos (Cebulla et al. 2017; Cebulla, Lurz, and Shehata-Dieler 2014; Elberling, Callø, and Don 2010; Elberling and Don 2010; Elberling et al. 2007; Dau et al. 2000; Shore and Nuttall 1985).

John *et al.* (2004) observaram um aumento de 15% na amplitude das ASSRs ao utilizarem um tom AM com envelope exponencial de ordem dois ( $AM^2$ ) em recém-nascidos em comparação com as ASSRs evocadas por tons AM. D'haenens *et al.* (2007) constataram que a estimulação mista de  $AM^2$  e FM resultou em um aumento na amplitude das ASSRs quando comparado à estimulação mista de AM e FM. Desta forma, foi possível concluir que a utilização de uma portadora de ruído de banda larga amplifica a amplitude da resposta quando comparada às respostas evocadas por tons puros (John *et al.* 1998; Picton *et al.* 2003).

Elberling *et al.* (2007) estimaram funções de latência-frequência para criar estímulos nomeados “*chirp*” e compararam-nos com estímulos *click*, aplicando-os em um banco de dados de ASSR modulada em 90 Hz. Os autores constataram que os estímulos *chirp* obtiveram uma maior SNR e um menor tempo de detecção quando comparado ao uso de estímulos *clicks* equivalentes a um aumento no nível de estímulo de 20 decibéis (dB) ou mais.

Elberling, Callø, and Don (2010) implementaram diferentes tipos de estímulos “*chirp*” de Banda Estreita (NB *Chirp*, do inglês *Narrow Band Chirp*). Esse novo tipo de “*chirp*” considera a rigidez não uniforme da membrana basilar e sincroniza a estimulação tanto da região de alta quanto a de baixa frequência. Ou seja, um *chirp* ascendente provoca um atraso das frequências mais altas em relação às mais baixas. Isso é resultado do atraso no tempo e da estimulação de frequências mais elevadas, resultando em um aumento na amplitude da ASSR registrada. Posteriormente, estudos demonstraram que o estímulo NB *Chirp* pode ser aplicado em múltiplas frequências, abrangendo até quatro frequências distintas para cada ouvido (Mühler, Mentzel, and Verhey 2012; Seidel *et al.* 2015; Maeda *et al.* 2017). Além disso, foi constatado que esse estímulo pode ser registrado em recém-nascidos (Rodrigues and Lewis 2014; Mühler *et al.* 2014).

Alguns estudos, além de analisarem os tipos de estímulos, também levam em consideração a técnica de registro das respostas cerebrais. Por exemplo, Bechchristensen *et al.* (2022) descobriram que as distribuições de amplitude e fase da ASSR dependem da taxa de repetição do estímulo *chirp* no couro cabeludo, mas são independentes da taxa de repetição nas orelhas. Isso sugere uma diferença na amplitude das ASSR entre os registros do EEG e do *ear-EEG* (eletroencefalograma da orelha, em inglês *Ear-Electroencephalogram*). Normalmente, observa-se uma redução na SNR das ASSRs para altas taxas de repetição ao se utilizar em estímulos de clique e tom puro, porém essa redução não foi encontrada para estímulos de *chirp* (Bechchristensen *et al.* 2022).

O ASSR com um estímulo CE-*chirp* de banda estreita apresentado em diferentes taxas de repetição tem apresentado melhores taxas de detecção e um tempo de teste reduzido. Em um estudo realizado por Mourtzouchos *et al.* (2018) foi comparado o método tradicional *click* ABR e o método de teste *chirp* ASSR, para uma grande população pediátrica. Os resultados deste estudo apoiam a inclusão de ASSRs *chirp* na bateria de testes pediátricos e indicam que eles

podem fornecer um complemento essencial para o *click* ABR, especialmente no tratamento de crianças muito pequenas com perda auditiva severa a profunda (Mourtzouchos et al. 2018).

Existem várias opções para amplificar as ASSRs, como mencionado anteriormente. Além de diversificar o registro das ASSRs, explorando diferentes tipos de estímulos e frequências que evocam maiores amplitudes e SNR, destaca-se também a investigação de técnicas para detectores mais eficazes na identificação da ASSR.

## 2.3 Detecção objetiva de resposta (ORD)

As técnicas de ORDs são métodos matemáticos que se fundamentam na rejeição da Hipótese Nula ( $H_0$ ) para avaliar a presença de resposta (Miranda de Sá, Infantosi, and Simpson 2002; Felix et al. 2007). Dessa maneira, a ASSR é considerada presente quando o valor da ORD, aplicada ao sinal de EEG na frequência de modulação e/ou harmônicos, ultrapassa um determinado limiar estatístico. Caso contrário, a ASSR é considerada ausente (Dobie and Wilson 1993; Kay 1998), o que significa que não há evidência suficiente para afirmar a presença de uma resposta. O limiar é derivado do valor crítico da distribuição do detector sob a hipótese  $H_0$  (ausência de resposta) para um nível de significância desejado,  $\alpha$ . Portanto, cada teste ORD possui uma probabilidade  $\alpha$  de gerar um Falso Positivo (FP ou erro tipo I), ou seja, de classificar uma resposta como presente quando a  $H_0$  é verdadeira (Kay 1998).

Dentre as técnicas de detecção comumente estudadas, destacam-se pela simplicidade e desempenho das ORDs univariadas: o teste-F local (LFT, do inglês *Local F-test*) ou teste-F espectral (SFT, do inglês *Spectral F-Test*) (Zurek 1992), a medida de sincronismo de fase (CSM, do inglês *Component Synchrony Measure*) equivalente ao quadrado do Teste de *Rayleigh* ou da Coerência de Fase (Cebulla, Stürzebecher, and Elberling 2006; Fridman et al. 1984), o teste beta global (GBT, do inglês *Global Beta Test*) (Leonardo B. Felix et al. 2020), a magnitude quadrática da coerência (MSC, do inglês *Magnitude Square Coherence*) correlacionada por uma constante ao teste  $T^2$  circular (Dobie and Wilson 1993, 1989), o Hotelling's  $T^2$  ( $HT^2$ ) (Picton et al. 1987; Chesnaye et al. 2020).

Na mesma linha de pesquisa, Chesnaye et al. (2018) conduziram um estudo com o objetivo de comparar a especificidade, sensibilidade e desempenho de várias técnicas de detecção, analisando as taxas de verdadeiros positivos e taxas de falsos negativos em dados simulados e coletados de ABR. Observou-se que o teste  $HT^2$  apresentou melhor sensibilidade

e tempo de detecção, atribuídos principalmente a uma ponderação adequada dos recursos. Além disso, a taxa de falso positivo foi próxima do nível  $\alpha$  nominal ao avaliar a significância estatística usando a abordagem *bootstrap*, em contraste com a distribuição F convencional (Chesnaye et al. 2018).

Urichuk et al. (2022) verificaram em seu estudo sobre a avaliação da sensibilidade dos indicadores estatísticos na detecção objetiva de respostas evocadas por falas em bebês e adultos que os testes *Rayleigh* e *Rayleigh-Moore* tiveram maior sensibilidade. Comparativamente, a MSC e o HT<sup>2</sup> também proporcionam benefícios clínicos para bebês em todas as condições após aproximadamente 30 minutos de teste, enquanto o teste F não conseguiu detectar respostas evocadas por falas com precisão maior que o acaso. Em contraste, o teste F foi o mais sensível para detecção de respostas eliciadas por vogais para adultos em testes curtos (<10 minutos). A redução da sensibilidade foi observada em bebês em relação aos adultos em todas as durações de testes e indicadores estatísticos, mas os efeitos foram maiores em estímulos de baixa frequência e pareciam ser principalmente, mas não totalmente, causados por diferenças na amplitude de resposta (Urichuk et al. 2022).

Uma das técnicas ORD mais conhecida é a MSC, que pode ser estimada utilizando apenas o último sinal, visto que o primeiro é cancelado durante o cálculo, contanto que as janelas sejam escolhidas de maneira que os estímulos sejam idênticos em todas elas (Miranda de Sa, Felix, and Infantosi 2004). Em contrapartida, a CSM utiliza as informações de fase do sinal, ao contrário do MSC, que considera tanto as informações de fase quanto de amplitude dos dados (Miranda de Sá and Felix 2003). Este detector considera que todas as janelas possuam o mesmo módulo.

O teste LFT, por sua vez, é uma técnica que leva em consideração apenas as informações de amplitude dos dados. Ele é definido como a razão entre a estimativa espectral em uma dada frequência e o espectro médio nas frequências vizinhas (Zurek 1992) e tem sido amplamente empregado na detecção de respostas evocadas (Miranda de Sá et al. 2022).

Baseando-se na ideia de que as técnicas de detecção avaliam se os potenciais evocados estão junto ao EEG de fundo. Passos et al. (2022) propôs em seu estudo uma metodologia derivada da simulação de Monte Carlo para comparar o melhor desempenho entre cinco diferentes ORD. Foi observado que os detectores que utilizam a banda de frequência vizinha à frequência de interesse, como o teste LFT e o HT<sup>2</sup> tiveram melhor probabilidade de detecção

quando o número de janelas utilizadas é inferior a 20. Por outro lado, quando são comparados em casos com maior número de janelas, a MSC e o teste de *Rayleigh* modificado tendem a ter um valor de detecção mais elevado. Essas previsões foram validadas aplicando as técnicas a um conjunto de sinais de EEG (Passos et al. 2022).

O cenário atual de pesquisa na detecção de potenciais evocados destaca avanços significativos em várias frentes. No trabalho de Souza et al. (2023), é proposto um método alternativo ao uso da Transformada Discreta de Fourier (DFT) para análise de ASSR. O método dos mínimos quadrados com compensação de fase foi utilizado nesse estudo, demonstrando resultados favoráveis com a técnica de MSC. Essa abordagem permitiu análises flexíveis da técnica MSC, variando o comprimento do segmento de dados e as frequências analisadas, superando as limitações da DFT.

Já no estudo de McKearney et al. (2022), os autores enfatizaram avanços na detecção automatizada de ABR por meio de algoritmos de aprendizado de máquina, superando métodos estatísticos convencionais em sensibilidade e estabilidade. Além disso, a pesquisa de McKearney et al. (2023) otimizou significativamente a média ponderada na detecção da ABR, reduzindo assim o ruído residual na forma de onda média. Esse trabalho apresenta uma ferramenta valiosa para triagem automatizada e tomada de decisões clínicas. Por outro lado, Chesnaye et al. (2023) concentraram-se na avaliação e otimização de métodos para detectar potenciais evocados auditivos corticais em lactentes com perda auditiva que usam aparelhos auditivos. Os autores propuseram uma abordagem que incorpora várias técnicas de detecção, como Hotelling's T2 convencional e modificado, e estatísticas de q-amostra modificadas. Os resultados indicaram que o Hotelling's T2 modificado apresentou a maior sensibilidade, beneficiando principalmente o tempo disponível para a coleta limitada de dados em lactentes.

Duas das principais melhorias necessárias durante a aplicação de ASSRs na audiometria é a redução do tempo de exame, sem perda na sensibilidade do teste, e a dificuldade de associar os limiares eletrofisiológicos com os limiares auditivos. Ambas as limitações têm sido mitigadas em estudos com a implementação de detectores mais robustos e com a otimização da sequência de estímulos durante a estimativa do limiar eletrofisiológico (Dobie and Wilson 1993, 1994; Stürzebecher, Cebulla, and Wernecke 2001; Santos et al. 2016; Wianda and Ross 2016).

## DETECÇÃO OBJETIVA DE RESPOSTA MULTIVARIÁVEL - MORDs

Com o intuito de aprimorar a sensibilidade dos testes estatísticos sem prolongar o tempo de exame, foram desenvolvidas diversas abordagens multivariadas. Entre elas, destacam-se o teste F local multivariado (MLFT) (Felix, Rocha, et al. 2018), a medida múltipla de sincronismo de fase (MCSM) (Miranda de Sá et al. 2003) e o teste beta global multivariado (MGBT) (Leonardo B. Felix et al. 2020), entre outras. Adicionalmente, a magnitude quadrática da coerência múltipla (MMSC) (Miranda De Sá, Felix, and Infantosi 2004) e extensões de LFT, CSM e MSC, como o teste F espectral local aditivo (aLFT), o produto de LFTs (pLFT), a média de CSMs (aCSM), o produto de CSMs (pCSM), a média de MSCs (aMSC) e o produto de MSCs (pMSC) (Zanotelli et al. 2021) também se destacam nesse contexto.

Estudos utilizando a MMSC demonstraram um incremento médio de 13,5% e 18% na taxa de detecção da ASSR evocada por moduladoras nas frequências de 40 Hz (Felix, Antunes, et al. 2018) e 80 Hz (Eloi, Antunes, and Felix 2018), respectivamente, em comparação com a MSC. Recentemente, considerando a distribuição do potencial evocado por diferentes áreas do escalpo, (Felix et al. 2017; Felix, Rocha, et al. 2018) propuseram o teste F espectral local aditivo (aLFT), que consiste na soma de LFT individuais. Em (Zanotelli et al. 2019), a MSC foi expandida para a média e o produto de duas MSC provenientes de sinais distintos. Ambos os estudos indicaram que os detectores propostos superaram as ORDs correspondentes em termos de desempenho.

## 2.4 Estratégias de testes sequenciais

Conforme a declaração de 2007 do *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH 2007), a avaliação eletrofisiológica deve ser realizada até o terceiro mês de idade da criança, já que qualquer risco de perda auditiva demanda um início de tratamento imediato. Por esse motivo, é crucial realizar avaliações rápidas dos limiares auditivos principalmente nessas situações, uma vez que o paciente deve estar em estado de sono durante a sessão (Sininger et al. 2020). No entanto, é possível que o processo não seja concluído em apenas uma sessão, seja por falta de confiança nos resultados por parte do médico ou devido a interrupções no sono do bebê. Com isso em mente, a avaliação rápida se torna uma necessidade premente, pois permite reduzir o tempo gasto em consulta, otimizando o tempo tanto da criança quanto do médico, além de

prevenir custos e possíveis complicações auditivas decorrentes do tratamento precoce (Ministério da Saúde 2012; Sininger et al. 2020).

Nas aplicações clínicas que investigam o limiar eletrofisiológico por meio da ASSR, geralmente, a identificação da resposta para uma determinada intensidade de estimulação é realizada somente após um período predefinido de coleta de sinais. Esta estratégia de aplicação de teste é chamada de teste único do inglês *single shot*. Ou seja, são coletados todos os sinais e no final da coleta aplica-se o teste de detecção uma única vez (Stürzebecher, Cebulla, and Elberling 2005). Uma desvantagem desse tipo de teste é que, mesmo que haja a possibilidade de detectar a ASSR antes do final do teste, é necessário aguardar a conclusão da coleta. O teste terá uma duração fixa a depender do tamanho dos dados a serem coletados, independentemente da presença ou ausência de resposta. Dada a relevância da redução do tempo de exame, pesquisadores têm investigado estratégias, conhecidas como testes sequenciais, para encerrar o teste antes da conclusão da coleta. Isso visa otimizar o tempo de exame sem comprometer significativamente o poder de detecção do teste.

A estratégia de testes sequenciais envolve a aplicação repetida do teste de detecção aos sinais de EEG à medida que novos dados ficam disponíveis (Vaz et al. 2023; Cebulla and Stürzebecher 2015; Antunes, Zanotelli, and Felix 2019; Michael Alexander Chesnaye et al. 2020; Zanotelli et al. 2020). Esse processo é repetido até que um critério de parada para detecção ou não detecção seja atingido.

Contudo, na aplicação repetitiva de testes estatísticos, caso não sejam tomadas precauções, existe a possibilidade de não se controlar a taxa de falsos positivos (FP). Isso significa um aumento na taxa de FP para valores superiores ao nível de significância nominal do teste (Stürzebecher, Cebulla, and Elberling 2005; Luts et al. 2008; D'haenens et al. 2010). Por exemplo, Luts et al. (2008) obtiveram uma taxa de FP igual a 29,8% ao final do exame ao realizar 32 testes repetitivos com LFT, sendo que cada teste tinha um nível de significância de 5%.

Portanto, como forma de controlar a taxa FP, alguns autores (Stürzebecher, Cebulla, and Wernecke 1999) recorrem à correção de *Bonferroni* ou à correção de *Dunn-Šidák* (Hochberg and Tamhane 1987). Essas correções aumentam o valor crítico a ser aplicado no detector, ao dividir o nível de significância do teste pela quantidade de vezes que o teste será aplicado nos dados acumulados ao longo do tempo. No entanto, tal correção é considerada conservadora,

pois presume a independência entre os testes sequenciais aplicados repetidamente aos dados acumulados. Isso pode resultar em um aumento no tempo de teste e/ou uma redução na sensibilidade do teste (Stürzebecher et al. 2005; D'haenens et al. 2010).

Considerando a dependência entre os testes sequenciais, dois diferentes métodos sobre a detecção de AEP têm sido propostos na literatura para contornar essas correções conservadoras. O primeiro é a *correção dos valores críticos* a ser aplicado no detector, ou seja, os valores críticos são corrigidos de forma que ao final da aplicação dos testes sequenciais seja obtida uma taxa de FP que respeite o nível de significância desejado do teste (Stürzebecher, Cebulla, and Elberling 2005; Chesnaye et al. 2020; Antunes, Zanutelli, and Felix 2019). Já o segundo método leva em conta o número predefinido de detecções consecutivas (NDC, do inglês *number of consecutive detections*). Esse método pressupõe que, para se classificar a resposta como presente, o teste estatístico deve permanecer significativo por um número predefinido de detecções consecutivas (NDC). (Luts et al. 2008; Zanutelli 2020).

No estudo de Stürzebecher et al. (2005), os autores aplicaram simulações de Monte Carlo para determinar um valor crítico constante a ser empregado em estratégia de testes sequenciais. O valor crítico constante assegura uma taxa de FP equivalente ao nível de significância no término da estratégia. Com o propósito de aprimorar o desempenho da estratégia de Stürzebecher et al. (2005), Cebulla e Stürzebecher (2015) propuseram a progressiva ampliação dos intervalos de tempo na realização dos testes de detecção. Além disso, Antunes et al. (2019) também determinaram valores críticos variáveis, por meio de simulações de Monte Carlo, que assegurariam um nível requerido de significância ao longo da aplicação dos testes. Os autores sugeriram um *trade-off* entre o poder de detecção e o tempo de exame ao escolher uma estratégia de detecção. Embora o teste único (utilizando todas as janelas) com o detector MSC tenha alcançado o maior poder de teste, essa mesma estratégia resultou no tempo de exame mais longo. Para detectores, cujos valores críticos variam com o número de janelas (caso do MSC), a estratégia proposta por Antunes et al. (2019) demonstrou um desempenho superior tanto em termos de taxa de detecção quanto de tempo de exame quando comparada à estratégia de Stürzebecher et al. (2005), que empregou um outro detector (*Rayleigh* modificado).

Já Chesnaye et al. (2020) utilizaram uma estratégia de teste sequencial aplicado ao grupo convolucional (CGST, do inglês *Convolutional Group Sequential Testing*), que se trata de um método estatístico com aplicação de testes sequenciais em conjuntos de dados, utilizando



técnicas de convolução. O valor crítico é obtido a cada novo teste a partir da distribuição resultante da convolução entre as distribuições truncadas do detector sob condição de  $H_0$  e  $H_1$ .

O método (NDC) foi inicialmente proposto por (Luts et al. 2008). Posteriormente, D'haenens et al. (2010) e Wilding et al. (2012) conduziram análises sobre a sua aplicação na detecção de ASSR. D'haenens et al. (2010) destacaram que os testes sequenciais, com o critério de parada ao atingir o NDC, conseguem reduzir o tempo de exame em até 44,73%, sem comprometer a sensibilidade na estimativa do limiar eletrofisiológico, o qual é obtido ao aplicar o teste único no final do procedimento. Wilding et al. (2012) conseguiram reduzir o tempo de detecção da ASSR em 55,5% em comparação com o teste único ao empregar um NDC igual a 4.

## 2.5 Audiometria Automática Usando ASSR

A maioria dos estudos audiométricos que estimam os limiares da ASSR auditiva utilizam o método busca do limiar, conhecido no inglês como “*threshold breaking*”, também conhecido como método descendente-ascendente” (do inglês “*down-up*”). O exame começa com a intensidade do estímulo suficientemente alta para evocar uma resposta e, em seguida, a intensidade é reduzida até que a resposta não seja mais detectável. A partir daí, a intensidade é aumentada até cruzar o limiar novamente. Essa transição sobre o limiar é repetida até que o verdadeiro limiar seja corretamente encontrado. Em alguns estudos, a intensidade foi alterada em incrementos de 10 dB nível de pressão sonora (SPL, do inglês *sound pressure level*) (Casey and Small 2014; Luts and Wouters 2005; Maeda et al. 2017) e, em outros, em incrementos de 5-10 dB SPL (Bakhos et al. 2016; Sardari et al. 2015; Seidel et al. 2015; Zakaria, Jalaei, and Abdul Wahab 2016). Houser and Finneran (2006) propuseram um protocolo com passos variáveis em vez de passos fixos para lidar de forma mais eficaz com a taxa de falsos positivos. Tanto Seidel et al. (2015) quanto Sininger et al. (2018) adotaram abordagens de passos variáveis, variando entre 20 dB e 5 dB. Sininger et al. (2018) recomendaram a utilização de um passo grande (por exemplo, 20 dB) quando a ASSR fosse detectada em um curto período de tempo (por exemplo, 1 minuto), e um passo pequeno caso a ASSR fosse detectada no final da sessão. Por outro lado, Seidel et al. (2015) mencionam que aplicaram passos de 10 dB no início do exame e, próximo ao limiar (final do exame), passos de 5 dB.

Em estudos que envolvem múltiplas estimulações da ASSR, o exame de audiometria é finalizado somente quando é obtido o limiar eletrofisiológico para todas as frequências investigadas. Dessa forma, o tempo do exame é determinado pela frequência que demanda a maior avaliação, ou seja, pela frequência com a menor SNR. No entanto, a SNR varia para cada frequência, resultando em tempos diferentes de detecção. Nesse contexto, visando reduzir o tempo de exame, John et al. (2002) propuseram um ajuste independente para a intensidade de cada frequência, o qual foi definido como Técnica de Múltipla Intensidade (MINT, do inglês *Multiple-Intensity Technique*). De acordo com os autores, para maximizar os benefícios dessa técnica, é crucial administrar as intensidades próximas aos limiares para cada frequência simultaneamente.

Devido aos bons resultados obtidos, o MINT foi posteriormente integrado à estratégia de testes sequenciais, dando origem a uma nova técnica denominada *Adaptive Stimulus Patterns* (Mühler, Mentzel, and Verhey 2012). Nessa técnica, a identificação da ASSR e o ajuste da intensidade são realizados ao longo da coleta, de forma independente para cada frequência moduladora. Isso permite iniciar uma nova sessão com uma intensidade diferente sem aguardar a conclusão da avaliação de todas as moduladoras anteriores.

Além disso, utiliza-se um algoritmo que ajusta automaticamente a intensidade do estímulo com base na identificação da ASSR para determinar o limiar eletrofisiológico, possibilitando a realização de uma audiometria automática (Vander Werff, 2009). Atualmente, no mercado, existe o equipamento denominado *Eclipse ASSR System*, que incorpora esse algoritmo (Interacoustics, 2017).

## 3. Contribuição para as estratégias de testes sequenciais

### 3.1 Considerações Iniciais

A demanda por avaliações auditivas eficientes tem impulsionado o foco em métodos automatizados de detecção de respostas auditivas. Neste contexto, as estratégias de testes sequenciais, como mencionado na Seção 2.4, representam como uma opção promissora para minimizar o tempo de exame, mantendo uma boa sensibilidade na detecção quando comparadas à estratégia tradicional de teste único (Antunes et al. 2019, Zanutelli et al. 2020, Vaz et al. 2023). Além disso, é notável a grande variedade de estratégias de testes sequenciais.

Ao comparar as estratégias de testes sequenciais desses grupos de autores, é possível destacar, de maneira mais eficaz, as melhorias e inovações introduzidas ao longo das diferentes publicações, demonstrando a progressão e aprimoramento dos métodos desenvolvidos por eles. Adicionalmente, busca-se aprimorar a eficácia desses métodos por meio da busca exaustiva dos melhores parâmetros utilizados nos testes. Na literatura atual, não existe uma abordagem que compare a eficácia das estratégias mencionadas em um mesmo conjunto de dados, visando determinar a melhor utilização para um determinado problema. Este estudo, portanto, propõe conduzir uma investigação comparativa dos métodos de detecção automática de respostas auditivas, com foco especial na abordagem baseada em ASSR. Além disso, o capítulo recomenda uma estratégia ótima para futuras aplicações clínicas na detecção automatizada de resposta auditiva inserida no EEG.

As estratégias foram separadas em:

- i. Correção dos valores críticos: Estratégia originais e modificadas de Stürzebecher et al. (2005), Cebulla et al. (2006), Stürzebecher et al. (2013), Cebulla et al. (2015), Antunes et al (2019) e Vaz et al. (2023).
- ii. Seleção de Parâmetros: Estratégia de Zanutelli et al. (2020) e Bazoni et al. (2021).

Foram obtidos dois conjuntos de resultados das estratégias. No primeiro, as estratégias foram implementadas conforme especificado nas publicações, buscando manter seus parâmetros originais ao máximo. Os autores foram contatados para obter maiores detalhes e

validar as estratégias. Após a validação, todas as estratégias foram aplicadas a um mesmo conjunto de dados composto por 11 voluntários. Este banco de dados foi coletado por Zanotelli (2020), proporcionando uma comparação inédita baseada nos mesmos parâmetros de desempenho.

No segundo conjunto de resultados, as estratégias foram submetidas a uma simulação para realizar uma busca exaustiva de conjuntos de parâmetros. Essa busca exaustiva tem como objetivo realizar uma seleção dos conjuntos de parâmetros mais eficazes para cada estratégia, considerando o conjunto de dados disponível. Posteriormente, é discutida a viabilidade de seguir os parâmetros originais, comparando-os com os resultados obtidos na busca exaustiva.

## 3.2 Materiais e Métodos

Ao utilizar estratégias de testes sequenciais, é necessário definir três parâmetros importantes:

- i.  $M_{MÍN}$  = número de janelas coletadas inicialmente para aplicar o primeiro teste;
- ii.  $M_{STEP}$  = número de janelas adicionais necessárias para aplicar o teste novamente;
- e
- iii.  $M_{MÁX}$  = número máximo de janelas que serão testadas.

Para a detecção, os ORDs escolhidos foram os mesmos utilizados nos artigos de referência.

As estratégias implementadas neste estudo se diferenciam entre si tanto na caracterização dos parâmetros como no protocolo de detecção (explicado nesta seção), nas divergências como a aplicação ou não de correção dos valores críticos, bem como variação nos conjuntos de parâmetros ( $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ ), considerando que o  $M_{MÁX}$  foi 240 janelas para todas as estratégias. Além disso, divergem na utilização do critério de parada de NDC mínimo, no tipo de técnica ORD (detector) empregada e na aplicação de um critério de parada antecipada em casos de não detecção, como indicado na Tabela 3.1. Essa diversidade nos procedimentos demonstra a abrangência e a variedade de abordagens exploradas no estudo, permitindo uma análise mais completa das estratégias adotadas.

Tabela 3.1 - Resumo das características das nove estratégias de testes sequenciais implementadas no estudo. As estratégias variam na aplicação de correção do valor crítico, divergem na configuração dos conjuntos de parâmetros ( $M_{MÍN}$ ,

$M_{STEP}$  e  $M_{MÁX}$ ), critério de parada de NDC mínimo e na implementação de um critério de parada antecipada quando não há detecção.

<b>Estratégia</b>	$M_{MÍN}$	$M_{STEP}$	<b>NDC</b>	<b>ORD</b>	<b>Correção VC</b>	<b>Parada antecipada</b>
<i>Stürzebecher et al. (2005)</i>	10	unitário	unitário	<i>Rayleigh</i>	sim	não
<i>Cebulla et al. (2006)</i>	10	unitário	unitário	<i>q-sample</i>	sim	não
<i>Stürzebecher et al. (2013)</i>	20	02	unitário	<i>q-sample</i>	progressivo	não
<i>Cebulla et al. (2015)</i>	20	10-8-9	unitário	<i>q-sample</i>	progressivo	não
<i>Cebulla et al. (2015) modificada</i>	20	10-8-9	unitário	<i>q-sample</i>	sim	não
<i>Antunes et al. (2019)</i>	30	unitário	unitário	MSC	sim	não
<i>Vaz et al. (2023)</i>	30	unitário	unitário	MSC	sim	sim
<i>Zanotelli et al. (2020)</i>	tabulado	otimizado	otimizado	MSC	não	não
<i>Bazoni et al. (2021)</i>	tabulado	otimizado	otimizado	MSC	sim	não

### 3.2.1 Implementação das estratégias de testes sequenciais

Na seção a seguir, serão descritas nove estratégias que serão implementadas, compreendendo sete abordagens para correção de valores críticos, uma estratégia que utiliza o NDC e, por fim, uma que incorpora tanto o NDC quanto a correção de valores críticos. Destas, uma é a proposta original deste estudo, introduzindo uma abordagem inédita com a inclusão de valores críticos para situações em que não há detecção de resposta, denominados "valores críticos de não detecção".

Inicialmente, seguindo uma ordem cronológica, tem-se as estratégias implementadas pelo grupo de pesquisadores da Alemanha e Dinamarca, Mario Cebulla, Ekkehard Stürzebecher e Claus Elberling, com uma evolução das estratégias de correção de valores críticos (Stürzebecher, Cebulla, and Elberling 2005; Cebulla and Stürzebecher 2015; Stürzebecher and Cebulla 2013; Cebulla, Stürzebecher, and Elberling 2006). Seguindo-os há o nosso próprio núcleo de pesquisa, o NIAS - Núcleo Interdisciplinar de Análise de Sinais que, além de abordar uma estratégia baseada no número de detecção consecutivas (Zanotelli et al. 2020; Bazoni et al. 2021;) e progredir com os estudos dos grupos da Alemanha e Dinamarca (Antunes et al.

2019), também inseriu o critério inédito de parada quando não há detecção de resposta (Vaz et al. 2023).

### 3.2.1.1. *PADRÃO (Stürzebecher et al., 2005)*

A primeira estratégia de teste sequencial a ser implementada, descrita com o propósito de encontrar valores críticos que controlem a taxa de FP, foi proposta por Stürzebecher, Cebulla, and Elberling (2005). Esta estratégia inicial de correção dos valores críticos visava obter uma taxa de FP aceitável.

Foram gerados oito milhões de conjuntos de dados simulados, cada conjunto consistindo de 100 janelas de números aleatórios ( $M_{MÁX} = 100$ ). Em cada conjunto de dados foi aplicado o ORD, foi utilizado inicialmente 10 janelas ( $M_{MÍN} = 10$ ). Então, uma nova janela foi gradualmente adicionada ao sinal ( $M_{STEP} = 1$ ) até que todas as 100 janelas fossem incluídas. Desta forma, 91 resultados de teste (91 valores de teste) foram alcançados para cada conjunto de dados. O valor crítico é calculado com base na distribuição dos valores finais do teste.

Para definir a presença ou ausência de resposta do sinal, foi utilizado o ORD teste *Rayleigh* Modificado (do inglês *Modified Rayleigh Test*) descrito por Moore (1980) e Stürzebecher, Cebulla, and Elberling (2005) que considera tanto a fase do sinal quanto a amplitude ranqueada durante a estratégia de detecção.

### 3.2.1.2. *HARMÔNICOS SUPERIORES (Cebulla et al., 2006)*

A segunda estratégia de teste sequencial a ser implementada busca aprimorar o desempenho da metodologia ao incorporar o cálculo da taxa de detecção dos harmônicos superiores. Este aprimoramento é uma extensão significativa da estratégia padrão, pois agora a análise leva em consideração não apenas a resposta na frequência fundamental, mas também nos harmônicos superiores, proporcionando uma visão mais abrangente da atividade auditiva. Além disso, essa abordagem continua a empregar a correção de valores críticos para controlar a taxa de FP, assegurando a confiabilidade e validade dos resultados obtidos.

Para detectar a ASSR próximo ao limiar auditivo, é necessária a aplicação de um teste estatístico, por meio de detectores. Os ORDs normalmente avaliam a amplitude e/ou fase da componente espectral do primeiro harmônico, ou seja, da frequência fundamental. Estudos demonstram que harmônicos de ordens mais elevadas, com amplitudes significativas, também

estão presentes no espectro da ASSR. Por esta razão, testes estatísticos que levam em consideração apenas o primeiro harmônico acabam por negligenciar uma parte substancial da informação disponível. A utilização do teste *q-sample* modificado, conforme descrito por Mardia (1975) e Cebulla, Stürzebecher, and Elberling (2006), engloba não apenas a frequência fundamental, mas também os harmônicos mais altos do sinal, resultando em um desempenho de detecção aprimorado.

Dessa forma, Cebulla, Stürzebecher e Elberling (2006) propõem uma nova versão da estratégia de correção dos valores críticos, incluindo os harmônicos superiores ao sinal. Devido à frequência de estimulação utilizada nos dados obtidos para este estudo, é possível que ocorram respostas numa faixa entre 80 e 90 Hz, além de algumas respostas em harmônicos múltiplos dessas frequências. Com o objetivo de aumentar a taxa de detecção do teste, aplicou-se o detector não apenas na frequência de estimulação, mas também nas frequências dos harmônicos superiores (considerando dois harmônicos superiores), conforme proposto por Cebulla et al. (2006) e Stürzebecher et al. (1999). Cebulla et al. (2006) sugerem cinco modificações do detector, sendo que neste trabalho foi implementada a modificação que utiliza as informações reais das fases e a amplitude ranqueada, nomeada pelos autores como MQSTV3 (*Modified Q-Sample Test V3*).

### 3.2.1.3. PROGRESSÃO (Stürzebecher et al., 2013)

A terceira estratégia de teste sequencial, a ser apresentada, se destaca por buscar otimizar o desempenho da metodologia através da implementação de uma correção progressiva de valores críticos. Este aprimoramento consiste em um ajuste gradual dos valores críticos durante o decorrer do teste. Diferentemente das abordagens anteriores, essa estratégia se adapta dinamicamente ao longo do procedimento. Ou seja, tradicionalmente, utiliza-se um valor crítico constante para determinar a presença ou ausência de ASSR no sinal (Stürzebecher et al., 2005; Cebulla et al., 2006). No entanto, conforme descrito em Stürzebecher and Cebulla (2013), este método é considerado conservador. Ao aplicar testes sequenciais, a probabilidade de uma resposta falsamente detectada aumenta a cada etapa do teste em comparação com a etapa anterior. Portanto, o valor crítico do teste também deve aumentar a cada etapa.

Sendo assim, Stürzebecher et al. (2013) propuseram uma nova versão da estratégia de correção de valores críticos, na qual é calculado um valor crítico para cada conjunto de janelas

em que o teste é aplicado. Inicialmente, são coletadas 20 janelas em um sinal ( $M_{MÍN} = 20$ ). O primeiro teste é então aplicado no conjunto de  $M_{MÍN} = M_{MÁX} = 22$  janelas, e um valor crítico é calculado para este conjunto. Em seguida, são coletadas mais duas janelas ( $M_{STEP} = 2$ ) resultando no segundo teste aplicado no conjunto de  $M_{MÍN} + M_{STEP} = 22 + 2 = M_{MÁX} = 24$  janelas e também é calculado um novo valor crítico para este conjunto de janelas. O terceiro teste é aplicado no conjunto de  $M_{MÍN} + M_{STEP} + M_{STEP} = 22 + 2 + 2 = M_{MÁX} = 26$  janelas, com um terceiro valor crítico. Esse processo continua até atingir o número máximo de janelas ( $M_{MÁX} = 180$ ), totalizando 81 testes. A estratégia envolve o cálculo de um valor crítico em cada teste aplicado:

$$\text{Aplicação 01 - } M_{MÍN} = 20; M_{STEP} = 2; M_{MÁX} = 22$$

$$\text{Aplicação 02 - } M_{MÍN} = 20; M_{STEP} = 2; M_{MÁX} = 24$$

$$\text{Aplicação 03 - } M_{MÍN} = 20; M_{STEP} = 2; M_{MÁX} = 26$$

(...)

$$\text{Aplicação 80 - } M_{MÍN} = 20; M_{STEP} = 2; M_{MÁX} = 178$$

$$\text{Aplicação 81 - } M_{MÍN} = 20; M_{STEP} = 2; M_{MÁX} = 180$$

Stürzebecher et al. (2013) observaram que, à medida que o tamanho do sinal aumenta, os valores críticos também aumentam progressivamente. Uma das vantagens dessa estratégia é a possibilidade de aumentar a taxa de detecção; no entanto, isso pode resultar em um aumento adicional de FP.

#### 3.2.1.4. VARIAÇÃO DE $M_{STEP}$ (Cebulla et al., 2015)

A quarta estratégia de teste sequencial proposta por Cebulla e Stürzebecher (2015), foca em aprimorar o desempenho da metodologia por meio da combinação de correção dos valores críticos e variação dos parâmetros dos testes. Esta abordagem inovadora, denominada variação de  $M_{STEP}$  (Intervalo de Janelas entre Aplicações dos Testes Sequenciais), representa uma modificação significativa em relação aos métodos tradicionais. Essa modificação permite uma flexibilidade dinâmica durante a execução do teste. Sendo assim, o  $M_{STEP}$  foi ajustado em cada aplicação do teste, seguindo a variação de passos proposta por Cebulla et al. (2015):



Intervalo de janelas 21-60,	$M_{STEP} = 4$ janelas (10 testes aplicados)
Intervalo de janelas 61-108,	$M_{STEP} = 6$ janelas (8 testes aplicados)
Intervalo de janelas 109-180,	$M_{STEP} = 8$ janelas (9 testes aplicados)

### 3.2.1.5. *VARIAÇÃO DE $M_{STEP}$ MODIFICADA (Cebulla et al., 2015 modificada)*

A quinta estratégia de teste sequencial, e última do grupo de pesquisa da Dinamarca e Alemanha, destaca-se por abordar uma preocupação recorrente identificada nas versões anteriores. Ao observar que as duas últimas as versões somadas, progressão dos valores críticos e variação de  $M_{STEP}$ , apresentam uma tendência a não controlar adequadamente a taxa de FP.

A abordagem de correção de valores críticos proposta por Cebulla et al. (2015) inclui uma variação no  $M_{STEP}$  e uma progressão no cálculo do valor crítico a cada aplicação. Porém, como proposto pelo próprio autor (Cebulla et al. 2015), será considerado uma última versão dessa estratégia. Na qual a correção dos valores críticos não seguirá a progressão conforme proposto em Stürzebecher et al. (2013), mas utilizará um valor crítico constante, como em (Cebulla et al. 2005 e 2006). Essa última variação tem como objetivo controlar a taxa de FP, uma vez que não está explicitamente indicado que as duas últimas variações da estratégia (Stürzebecher et al., 2013 e Cebulla et al., 2015) conseguem controlar a taxa de FP. Desta forma, foi proposta a retirada da modificação progressiva nos valores críticos. O intuito dessa modificação é duplo: primariamente, controlar a taxa de FP, mitigando desvios que comprometam a confiabilidade do teste; secundariamente, buscar um aprimoramento na taxa de detecção. Essa abordagem final reconhece a importância de otimizar não apenas a sensibilidade, mas também a especificidade do teste sequencial, assegurando resultados mais precisos e confiáveis em avaliações auditivas complexas.

### 3.2.1.6. *NÚMERO DE DETECÇÕES CONSECUTIVAS (Zanotelli et al. 2020)*

A sexta estratégia de teste sequencial a ser apresentada, se distingue pelo critério singular adotado para inferir presença da ASSR, conhecido como Número de Detecções Consecutivas (NDC). Enquanto as estratégias anteriores utilizam critérios variados para determinar a

presença de resposta, a abordagem desta estratégia baseia-se na observação de detecções consecutivas para validar a presença ASSR. Tal metodologia introduz uma dinâmica única ao processo, assegurando que a detecção seja consolidada por meio de uma série de detecções consecutivas, antes de encerrar o teste.

A estratégia de testes sequenciais com o critério de parada baseado no NDC demonstra a capacidade de reduzir o tempo necessário para detectar a ASSR, sem acarretar uma perda significativa na sensibilidade da taxa de detecção, quando comparada à abordagem tradicional do teste único (Luts et al., 2008; D'haenens et al., 2010; Wilding et al., 2012).

Zanotelli et al. (2020) propuseram um método para calcular automaticamente os valores do NDC. Isto é, o NDC mínimo necessário para garantir que, ao final da aplicação dos testes sequenciais, a taxa de FP não ultrapasse o nível de significância preestabelecido. Adicionalmente, Zanotelli et al. (2020) procuraram preencher as lacunas deixadas por D'haenens et al. (2010), que sugeriram a necessidade de investigar os efeitos dos parâmetros empregados na estratégia para testes sequenciais, tais como o tamanho do intervalo entre a aplicação dos testes ( $M_{STEP}$ ) e o tempo mínimo de coleta para iniciar a aplicação da estratégia para testes sequenciais ( $M_{MIN}$ ). Ou seja, acrescentaram uma busca exaustiva para realizar a seleção dos conjuntos de parâmetros que alcançam a maior taxa de detecção em um menor tempo, mantendo a taxa de FP sob controle.

A aplicação dos testes estatísticos de forma sequencial resulta em um aumento da taxa de FP quando comparado com a realização do teste único (Luts et al., 2008; D'haenens et al., 2010; Wilding et al., 2012). Portanto, é crucial selecionar o valor de NDC de modo que a taxa de FP ao final da estratégia não exceda o nível  $\alpha$ . Para alcançar esse objetivo, simulações de Monte Carlo foram empregadas para determinar o NDC mínimo em relação aos conjuntos de parâmetros  $M_{MIN}$ ,  $M_{STEP}$  e  $M_{MAX}$ . Os autores propuseram uma estratégia para a obtenção do NDC mínimo, onde, ao ser simulado, o NDC deve ser arredondado para o número inteiro maior mais próximo. Esse arredondamento pode resultar em uma taxa de FP ligeiramente abaixo do nível de significância desejado, tornando o método potencialmente mais conservador que os demais e, conseqüentemente, podendo impactar na sensibilidade de teste, com uma possível redução na taxa de detecção (Zanotelli et al. 2020).

### 3.2.1.7. *NDC COM CORREÇÃO DE VALORES CRÍTICOS (Bazoni et al. 2021)*

A sétima estratégia de teste sequencial, a ser apresentada a seguir, distingue-se por incorporar um critério duplo para a detecção da ASSR. Esta abordagem utiliza o Número de Detecções Consecutivas (NDC) como critério primário, oferecendo uma maior sensibilidade ao garantir que a resposta seja identificada em uma sequência consecutiva de detecções. Além disso, a estratégia integra a correção de valores críticos como um elemento essencial para manter um controle rigoroso da Taxa de FP.

Desta forma, com objetivo de mitigar a potencial desvantagem de redução de sensibilidade, incorpora-se à estratégia do NDC o ajuste do nível de significância (i.e., correção de valores críticos), conforme proposto por Antunes et al. (2019) descrito na seção 3.2.1. O protocolo de detecção e o controle de FP são executados conforme a estratégia do NDC mínimo, assegurando que a taxa de FP ao final do exame seja igual ao nível de  $\alpha$  desejado. Os valores críticos de detecção foram determinados a partir do percentil correspondente em cada uma das janelas onde o detector foi aplicado, utilizando simulações de Monte Carlo. O percentil foi ajustado de forma a garantir que, após coletar se  $M_{MÍN}$  janelas, a proporção de curvas MSC que excede os limiares críticos seja equivalente ao nível de significância desejado (Bazoni et al. 2021).

Ao combinar esses dois componentes, a estratégia busca otimizar a sensibilidade dos testes, assegurando ao mesmo tempo a confiabilidade dos resultados através do controle da taxa de FP.

### 3.2.1.8. *ESTRATÉGIA PROPOSTA COM MSC (Antunes et al., 2019 e Vaz et al., 2023)*

As duas últimas estratégias de testes sequenciais apresentam inovações substanciais para a detecção da ASSR. Ambas se destacam pela combinação da correção de valores críticos com a implementação de um detector distinto das estratégias do grupo da Dinamarca e Alemanha (MSC) e uma metodologia inovadora para inferir a presença ou ausência de resposta.

Conforme mencionado, Stürzebecher et al. (2005) elaboraram uma estratégia para a determinação de valores críticos em testes sequenciais com amostras dependentes. Por meio de simulações de Monte Carlo, alcançaram um valor crítico constante, o qual foi posteriormente

aplicado nos testes sequenciais. Tal procedimento visou assegurar que, ao término dos testes, a taxa de FP equivalha ao nível de significância estabelecido.

A estratégia de Stürzebecher et al. (2005) envolve a determinação de um valor crítico aplicado em todos os testes, assegurando a preservação do nível de significância  $\alpha$ . No entanto, essa abordagem torna-se impraticável ao lidar com detectores cujos valores críticos variam com o número de janelas, como é o caso do detector MSC, notável pelo seu desempenho sólido (Zanotelli et al. 2020).

Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023) também exploraram o detector MSC, reconhecendo-o como uma opção valiosa para aprimorar a precisão da audiometria automática com o ASSR. Desenvolveram uma estratégia baseada em simulações de Monte Carlo, permitindo a obtenção de valores críticos variáveis para testes sequenciais. A proposta de detecção sequencial automática delineada por Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023) tem como objetivo reduzir o tempo de detecção sem comprometer a sensibilidade do teste, utilizando critérios de parada específicos para situações de detecção (Antunes et al. 2019) e ausência de detecção (Vaz et al. 2023) de ASSR.

A estimativa da MSC, medida da correlação linear entre a componente na frequência  $f_0$  e o sinal aleatório de tempo discreto  $y[k]$  (Miranda de Sa, Felix, and Infantosi 2004), pode ser obtida dividindo-se o sinal em  $M$  janelas não sobrepostas pela equação (3.1). No capítulo 4 a versão múltipla do detector MSC (MMSC) será representado por  $\hat{\kappa}_N^2(f)$ .

$$MSC(f_0) = \frac{|\sum_{i=1}^M Y_i(f_0)|^2}{M \sum_{i=1}^M |Y_i(f_0)|^2}, \quad (3.1)$$

onde  $Y_i(f_0)$  é a Transformada de Fourier de Tempo Discreto na frequência  $f_0$  da  $i$ -ésima janela e  $M$  o número de janelas.

Para que seja garantida a presença de ASSR, deve-se comparar o valor da MSC na frequência de modulação ( $MSC(f_0)$ ) com o valor crítico ( $MSC_{crit}$ ), se o valor da ORD for maior do que o valor crítico, indica que a  $H_0$  foi rejeitada, podendo inferir a presença da resposta do sinal. O cálculo do valor crítico da MSC é feito pela equação (3.2), para um nível de significância  $\alpha = 5\%$  (Miranda de Sá, Infantosi, and Simpson 2002).

$$MSC_{crit} = 1 - \alpha^{\frac{1}{M-1}} \quad (3.2)$$

Sendo assim a detecção da resposta ocorre quando  $MSC(f_0) > MSC_{crit}$ .

A detecção da ASSR foi realizada por meio da aplicação de um teste estatístico apropriado em uma amostra de janelas de EEG, coletadas simultaneamente com os estímulos. Foi considerada a opção de aplicar um único teste após a coleta de todas as janelas (teste único), bem como a análise repetida dos dados acumulados utilizando um teste sequencial.

Nesta abordagem, o teste sequencial estatístico foi conduzido em tempo real. Isso significa que o teste é aplicado sequencialmente após um número mínimo de janelas estar disponível ( $M_{MÍN}$ ). Se nenhuma resposta for detectada neste primeiro teste, novas janelas são coletadas ( $M_{STEP}$ ) e o teste é repetido. Consequentemente, a análise foi aplicada aos dados acumulados. Em outras palavras, as primeiras 1 a  $M_{MÍN}$  janelas foram analisadas no primeiro teste. Se o critério de parada não for alcançado, então  $M_{STEP}$  janelas adicionais foram incluídas no conjunto, e um segundo teste é realizado nas 1 a  $M_{MÍN} + M_{STEP}$  janelas. O procedimento mencionado é repetido para as janelas 1 a  $M_{MÍN} + M_{STEP} + M_{STEP}$ , e assim por diante, até a detecção de uma resposta ou a satisfação de um critério de não detecção. Definindo o número máximo de janelas coletadas ( $M_{MÁX}$ ) como 240 janelas para as intensidades de 50dB, e 20 janelas para o EEG espontâneo (cada janela possui a duração de um segundo, como será descrito na seção 3.2.3).

O teste foi aplicado a cada nova janela, ou seja,  $M_{STEP} = 1$ . É importante ressaltar que  $M_{MÍN}$  foi determinado com base no número de sinais e no nível de significância, os quais foram obtidos por meio de simulações de Monte Carlo (Vaz et al. 2023). O teste foi aplicado a cada nova janela coletada e com passos (novas janelas coletadas) do tamanho de  $M_{MÍN}$ . Para cada tamanho de  $M_{MÍN}$  foram determinadas as curvas de valores críticos de detecção, gerados 100.000 ruídos brancos para o  $M_{MÁX}$  de janelas para cada intensidade e aplicados no detector MSC. A partir dessas curvas foi determinada a curva de probabilidade de detecção (PD), em função da relação sinal ruído (SNR). A PD foi estimada pela taxa de detecção em 100,000 sinais para cada SNR, e notou-se que a PD tende a melhorar quanto maior for o  $M_{MÍN}$  (Antunes 2018).

Foi empregado um sinal coletado do EEG para calcular o valor de MSC. O valor de  $M_{MÍN}$  foi determinado por meio de simulações de Monte Carlo, com base no número de sinais e no nível de significância, foi utilizado para este estudo apenas um sinal e  $\alpha = 5\%$ .

### *CONTROLE DE FP*

Para determinar a presença ou ausência de uma resposta, o valor do detector deve ser comparado a um valor crítico. Um método baseado em simulação de Monte Carlo foi aplicado para determinar os valores críticos de detecção para testes sequenciais em amostras dependentes. Esta estratégia envolve encontrar um valor crítico para cada teste, que garante que cada teste tenha o mesmo nível de significância ( $\alpha'$ ), e que o nível de significância geral ( $\alpha$ ) no final de todos os testes possa ser controlado para controlar a taxa de FP, como em Antunes et al. (2019).

Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023) assumem que, na ausência de uma resposta, os sinais de EEG podem ser tratados como ruído branco gaussiano não estacionário, adotando uma abordagem simplificada de Carvalho et al. (2021). Para encontrar os valores críticos de detecção, foram gerados 1 milhão de conjuntos de sinais de ruído gaussiano (divididos em 240 janelas - este número de janelas foi considerado suficiente para garantir a resposta dos voluntários). O detector (MSC) foi calculado janela por janela para todos esses sinais para gerar curvas em função do número de janelas. Os valores críticos de detecção foram obtidos quando porcentagem de curvas de MSC (obtidas considerando  $M_{MÍN}$ ) que excede os valores críticos fosse igual ao nível de significância desejado (Antunes et al. 2019). Seguindo este procedimento, o controle da taxa de FP é garantido.

Após a definição dos valores críticos de detecção, o detector é aplicado para avaliar a presença de uma resposta durante o exame. A decisão de ausência de resposta é geralmente tomada apenas ao atingir  $M_{MÁX}$ , o que significa que o teste é aplicado a todas as janelas antes de determinar a não detecção (Cebulla e Stürzebecher, 2015; Antunes et al., 2019; Zanotelli et al., 2020). Contudo, esse procedimento resulta em tempos de teste mais longos. Para superar essa desvantagem, apresenta-se a seguir uma nova estratégia, utilizando um critério de parada com valores críticos de não detecção, permitindo a interrupção precoce do teste antes de atingir  $M_{MÁX}$ , caso nenhuma resposta seja identificada.

### 3.2.1.9. ***NOVA ESTRATÉGIA COM VALORES CRÍTICOS DE NÃO DETECÇÃO***

*(Vaz et al., 2023)*

Por fim, a última estratégia de teste sequencial apresenta uma abordagem inovadora na detecção da ASSR. Destaca-se pelo uso conjunto da correção de valores críticos com a implementação do detector MSC, além de uma metodologia aprimorada para inferir a ausência de resposta. Essas melhorias buscam elevar a sensibilidade dos testes, proporcionando uma análise mais precisa e confiável da presença ou não da ASSR. Ao incorporar métodos mais avançados e uma interpretação refinada dos dados, essa estratégia representa um passo significativo para aprimorar a avaliação auditiva, mantendo o controle efetivo da taxa de FP.

Esta estratégia propõe a correção de valores críticos quando não há detecção da resposta. Representando uma contribuição deste trabalho, essa abordagem fundamenta-se no estudo de Antunes (2018) e os avanços do método, que serão descritos nesta sessão, foram implementados em Vaz et al. (2023), evidenciando a inovação introduzida por esta pesquisa.

Para otimizar a duração do teste, ou seja, encerrá-lo antes de atingir  $M_{MÁX}$ , adota-se a estratégia de critério de parada de não detecção. O limiar de detecção é presumivelmente encontrado em uma SNR que corresponde a uma probabilidade de detecção de 50%. Em termos simples, espera-se que não haja detecção para SNRs abaixo deste limiar, e que haja detecção para SNRs acima dele. Para determinar esse limiar, foi estimada a curva de Probabilidade de Detecção (PD), variando a SNR e calculando a taxa de detecção de 100.000 sinais para cada SNR, utilizando apenas o critério de parada de detecção. O sinal gerado consiste na soma do ruído do EEG e do ASSR. O ruído do EEG foi considerado como um ruído gaussiano, enquanto o ASSR foi modelado como uma onda senoidal. A SNR correspondente a uma PD de 50% foi obtida por meio de interpolação dos pontos mais próximos.

Para determinar os valores críticos de não detecção, foram gerados 1 milhão de conjuntos de sinais, divididos em 240 janelas, com a SNR obtida por meio do procedimento de interpolação. Em seguida, o MSC foi aplicado nos conjuntos de sinais, janela por janela. Foi observado que algumas das curvas de MSC se encontravam abaixo do valor crítico de detecção na janela em análise e nas janelas subsequentes. A partir dos valores das curvas de MSC selecionados na janela em análise, o valor crítico de não detecção é determinado utilizando o percentil de 5% desses valores de MSC. Ao repetir este procedimento para todas as janelas,

obtem-se a curva de valores críticos de não detecção, a partir da qual o MSC pode ser aplicado (conferir Figura 3.1).

Durante a coleta do EEG, o valor do MSC é calculado janela por janela e, após atingir o  $M_{MIN}$  – faixa marrom da Figura 3.1, a curva do MSC é testada para determinar se está acima da curva dos valores críticos de detecção – curva em verde (encerrando o exame devido à detecção do ASSR) ou abaixo da curva dos valores críticos de não detecção – curva em vermelho (encerrando o exame pela “ausência” de ASSR). A Figura 3.1 ilustra um caso em que há detecção do ASSR usando o MSC. Caso a curva da MSC – curva azul, se deslocasse abaixo da curva de valores críticos de não detecção – curva vermelha, o teste se encerraria alegando uma não detecção.

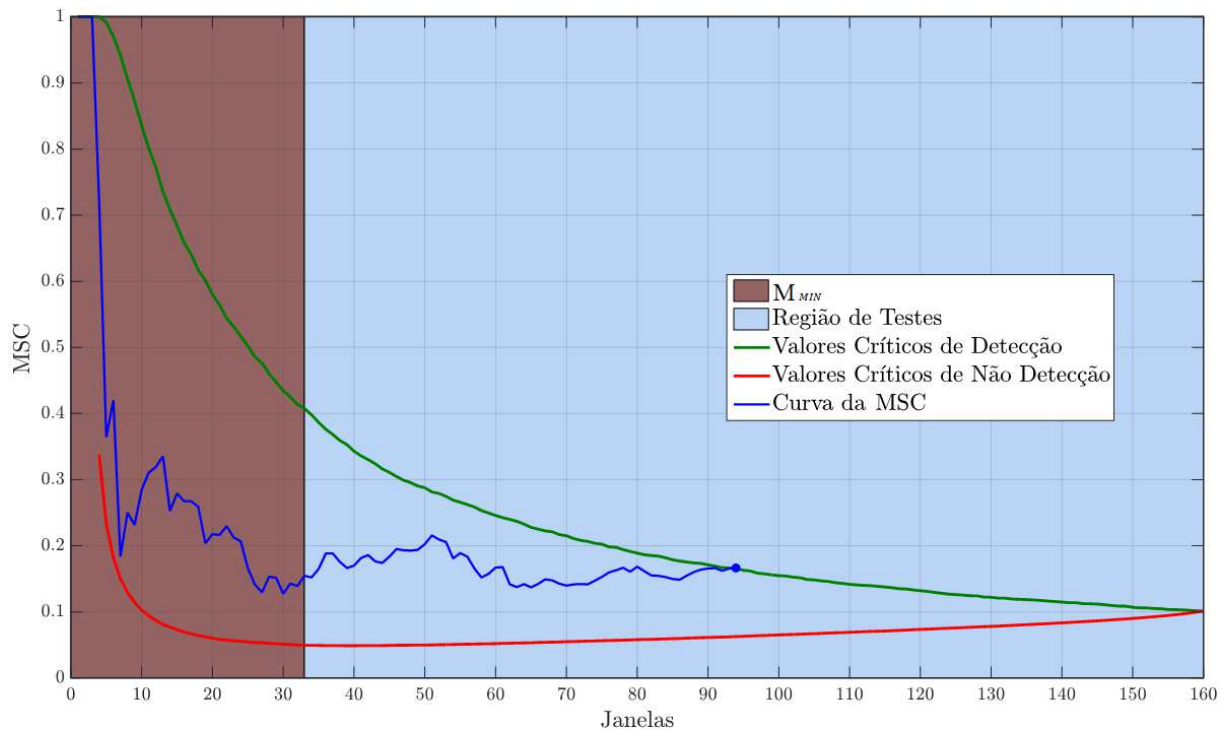


Figura 3.1 - Valores do MSC em função do número de janelas onde foram aplicados ambos os critérios, ou seja, detecção e não detecção. As linhas vermelha e verde representam os valores críticos de detecção e não detecção, respectivamente. A linha azul é um exemplo de aplicação do detector. O teste começa ao ultrapassar a área marrom, que representa o  $M_{MIN}$  escolhido. Após o início do teste, se a linha azul atinge a linha vermelha (inferior), o teste é encerrado assumindo a não detecção; se a linha azul atinge a linha verde (superior), o teste é encerrado assumindo a detecção, como mostrado acima (modificado Antunes 2018).



Por fim, os valores críticos para a detecção (curva verde) da ASSR são determinados com base na rejeição da  $H_0$ , e os valores críticos para a não detecção (curva vermelha) da ASSR são determinados com base na rejeição da  $H_1$ . Portanto, a utilização dos valores críticos de não detecção em casos de ausência de resposta implica em uma redução significativa no tempo de teste.

### 3.2.2 Seleção dos parâmetros

As estratégias descritas foram aplicadas ao banco de dados registrado, sendo conduzida uma análise comparativa para avaliar a taxa de detecção dos testes e o tempo dos exames. Além do estudo comparativo entre as estratégias, foi realizada uma busca exaustiva por parâmetros ( $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ ) que otimizem o desempenho de todos os detectores, conforme a equação (3.4) (Zanotelli et al. 2020).

Para exemplificar, em relação às estratégias de correção de valores críticos de que controlaram a taxa de FP (Stürzebecher et al., 2005 e Cebulla et al., 2006), foi desenvolvido um algoritmo para gerar uma matriz que abrange todas as variações possíveis de parâmetros ( $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ ), segundo a equação (3.4). Isso resultou em 1342 diferentes combinações de aplicação sequencial. A aquisição dessas possibilidades permitiu a realização dos testes para todos os conjuntos de parâmetros possíveis, com o objetivo de determinar a estratégia que apresenta o melhor custo-benefício em termos de tempo de detecção e taxa de detecção. Este método de busca exaustiva também foi implementado nas estratégias Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023), e Cebulla et al., (2015) modificada. No entanto, como esta última estratégia possui um valor variável para o parâmetro  $M_{STEP}$ , o número de parâmetros possíveis cresceu exponencialmente. Para viabilizar o processo computacionalmente, foi desenvolvido um algoritmo capaz de simular 70.210 conjuntos de parâmetros distintos, os quais foram tabelados, submetidos a testes e avaliados com o intuito de identificar aquele que apresentasse o melhor desempenho.

Os parâmetros tabelados estão representados na Figura 3.2. Para o cálculo de todos os possíveis parâmetros, foram considerados apenas os valores ímpares de  $M_{STEP}$ , os quais variam a cada 2, e são modificados somente uma ou duas vezes, visando a simplificação.

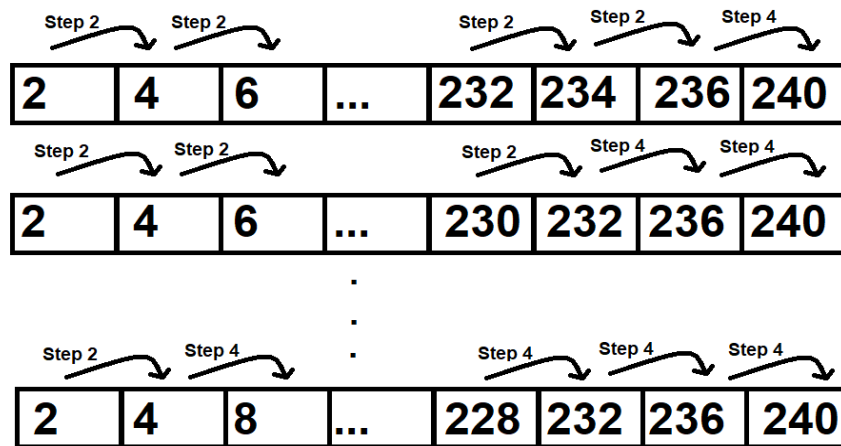


Figura 3.2 - Conjuntos de Parâmetros, cada quadrado representa uma janela de aplicação do teste. Observa-se que a aplicação ocorre a cada duas janelas até um ponto onde ocorre a cada quatro. Este ponto de mudança se move em cada conjunto, assim como o  $M_{MÍN}$  e o número de aplicações.

### 3.2.3 Banco de Dados

As estratégias de testes sequenciais originalmente propostas apresentam variações em vários aspectos, incluindo autoria, data de publicação, tipos de estímulos e detectores utilizados. Para avaliá-las em uma base comum, todas foram aplicadas ao mesmo banco de dados de EEG previamente coletado. Essa escolha se baseou na variação de intensidade, na quantidade de voluntários e no tempo de estimulação, conforme discutido por Zanotelli (2020).

A aquisição dos sinais foi realizada pelo NIASv1, um sistema de coleta desenvolvido pelo próprio laboratório, baseado no sistema *front-end* RHA2216 da empresa Intan Technologies (EUA), além do conversor analógico-digital ADS127L01 da Texas Instruments (EUA). Em cada canal, foram aplicados filtros analógicos do tipo *Butterworth*, sendo um passa-alta com frequência de corte de 0,5 Hz e um passa-baixa com frequência de corte de 300 Hz. Os dados foram coletados em duas frequências de amostragem: 1000 Hz para sete voluntários e 1750 Hz para quatro voluntários, por canal (Zanotelli 2020).

Os experimentos foram realizados no laboratório do NIAS da Universidade Federal de Viçosa (UFV) de acordo com um protocolo aprovado pelo comitê de ética local (CEP/UFV, N° 2.105.334). Onze adultos participaram da coleta, sendo 2 mulheres e 9 homens, com idades variando entre 20 e 35 anos. Todos foram classificados como normouvintes, verificada através

de audiometria tonal, com limiares de audição iguais ou inferiores a 20 dB HL (nível de audição, do inglês *Hearing Level*). Cada voluntário foi submetido a duas sessões de coleta de sinais com intensidades de estimulação de 50 SPL, com duração de 240 segundos após o pré-processamento. Em seguida, houve uma sessão sem estimulação acústica (EEG espontâneo) com duração de 20 segundos após o pré-processamento. Posteriormente, os sinais de EEG foram divididos em janelas de um segundo de duração e armazenados em disco para análise *offline*. Todas as análises *offline* foram conduzidas no *software* Matlab R16 (MathWorks, Natick, MA, USA).

Os voluntários foram instruídos a permanecer dentro de uma cabine acusticamente isolada, deitados em uma cama disponível, de olhos fechados, com permissão para relaxar ou, se desejassem, dormir. Para a coleta, utilizou-se o sistema padrão internacional de disposição de eletrodos 10-20, com 16 eletrodos conectados. A referência foi posicionada na nuca, aproximadamente 10 cm abaixo do couro cabeludo. O eletrodo terra foi conectado ao Fpz e os canais utilizados foram: Fz, F3, F4, F7, FCz, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, T3, T4, T5, T6 e Oz. O canal utilizado para cálculo da MSC foi o conectado ao eletrodo FCz, pois apresentou melhor desempenho para cálculo da taxa de detecção, tanto em relação aos demais eletrodos em simulações iniciais comparativas quando em resultados de outros estudos e também em outros estudos (Zanotelli 2020; Chen, Gong, and Wu 2016).

### *PRÉ-PROCESSAMENTO*

Após a coleta dos sinais EEG de forma *offline*, foi aplicada uma estratégia de rejeição de artefatos em cada janela. Janelas contendo sinais com amplitude acima do limiar de 200  $\mu$ V foram deletadas. Em seguida, os sinais foram submetidos a um filtro passa-faixa digital *Butterworth* de oitava ordem, com frequência de corte de 1 Hz acima e abaixo da frequência de modulação (Antunes and Felix 2019).

Para evitar vazamento espectral, um número inteiro de ciclos da frequência de modulação foi obtido em cada janela de análise, ajustando a frequência de modulação do estímulo durante a aplicação da transformada discreta de Fourier (DFT, do inglês *Discrete Fourier Transform*) (Xi and Chicharo 1996). Essa técnica, conhecida como amostragem coerente, tem sido amplamente utilizada por vários autores (Dimitrijevic et al. 2002; Picton et al. 2003; Miranda De Sá, Felix, and Infantosi 2004). Com objetivo de atenuar o espalhamento espectral, as

frequências de modulação foram ajustadas para terem um número inteiro de ciclos em cada janela temporal.

O tipo de detector variou de acordo com a estratégia utilizada. Nas estratégias que aplicaram mais de um detector, como no estudo de Zanotelli et al. (2020), optou-se por utilizar aquele que apresentou o melhor desempenho em relação às demais técnicas univariadas, de acordo com o autor. Os valores críticos de todas as estratégias foram estimados para um nível de significância de 5%.

### *ESTIMULAÇÃO AUDITIVA*

Os estímulos utilizados para a coleta de dados foram oito tons  $AM^2$ . A amplitude dos estímulos foi ajustada de acordo com o nível de intensidade sonora desejado em dB SPL.

Cada tom  $AM^2$  foi obtido multiplicando a frequência da portadora e o envelope com frequência de modulação  $f_m$ . Para uma máxima amplitude  $A$  e profundidade de modulação de 100%, o tom  $AM^2$ ,  $s(t)$ , é dado pela equação (3.3) (John et al., 2002):

$$s(t) = A \operatorname{sen}(2\pi f_p t) \cdot \left[ 1 + 2 \left( \left( \frac{1 + \operatorname{sen}(2\pi f_m t)}{2} \right)^I - 0,5 \right) \right], \quad (3.3)$$

onde  $I$  é o índice (ordem) da modulação, que para o  $AM^2$  é igual a 2 (na condição de  $I = 1$ , o sinal equivale ao tom AM),  $A$  é a amplitude aplicada o sinal,  $f_m$  é a frequência de modulação.

Os estímulos foram apresentados através do fone de inserção 5A (Aearo Technologies, EUA) na condição de estimulação binaural múltipla, sendo quatro tons para cada ouvido. As frequências das portadoras para ambas os ouvidos foram as mesmas: 500, 1000, 2000, 4000 Hz, modulados, respectivamente, nas frequências 81, 85, 89 e 93 Hz, para o ouvido direito, e 83, 87, 91 e 95 Hz, para o ouvido esquerdo.

O sistema foi calibrado por meio de um ouvido artificial (modelo 4152 da BRUEL e KJAER) conectado a um medidor de nível de som (modelo 2250 da BRUEL e KJAER) juntamente ao microfone (modelo 2575 da Larson Davis). Todo o procedimento foi realizado seguindo o Conselho Federal de Fonoaudiologia, da Resolução CFFa nº. 365 (2009).

### 3.2.4 Medidas de desempenho

Para avaliar o desempenho dos detectores em cada método proposto foi avaliado o tempo de exame, a taxa de detecção e a taxa de FP para todos os conjuntos de parâmetros encontrados.

O protocolo de detecção, para as estratégias após a seleção do conjuntos de parâmetros, foi aplicado aos sinais de EEG para diferentes conjuntos de parâmetros, variando  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ . Os conjuntos de parâmetros  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$  foram obtidos a partir da equação (3.4) (Zanotelli et al. 2020).

$$M_{MÍN} + n \cdot M_{STEP} = M_{MÁX}, \quad (3.4)$$

onde  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$  são valores inteiros;  $n$  representa um número inteiro de vezes que o teste do detector *Rayleigh*, *q-sample* e *MSC* é aplicado. E  $M_{MÁX}$  é o número máximo de janelas que corresponde ao tempo máximo de coleta dos sinais, 240 segundos para a intensidade de 50 dB. Satisfazendo a equação (3.4) foram obtidos 1342 conjuntos de parâmetros para diferentes combinações de  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$  para a intensidade 50 dB.

A taxa de detecção, também conhecida como sensibilidade ou taxa de verdadeiros positivos, é calculada dividindo o número de detecções corretamente detectadas pelo total de sinais com presença de resposta. Em outras palavras, é a proporção entre o número de resultados positivos corretamente identificados e o número total de casos positivos. O cálculo da taxa de detecção foi feito pela razão do número de detecções (ND) nas frequências de modulação pelo número total detecções (NT) possíveis para cada uma das intensidades, veja a equação (3.5). Ou seja, para uma intensidade de 50dB, NT foi igual a  $88 = 8$  frequências de modulação  $\times$  11 voluntários.

$$Taxa\ de\ detecção = \frac{ND}{NT}. \quad (3.5)$$

A taxa de FP representa os casos em que o sistema erroneamente identifica um resultado como positivo quando, na verdade, é negativo. Essa métrica é calculada dividindo o número de detecções erroneamente classificadas como positivas pelo total de sinais sem presença de resposta. Neste estudo em particular, a ocorrência de detecções falsas foi determinada por meio da análise da resposta presente nas bandas laterais das frequências de estimulação. Em outras

palavras, a taxa de FP foi calculada pela equação (3.5) que expressa a razão entre o número de detecções em 27 frequências entre 70 e 104 Hz, excluindo as frequências de estimulação, e o número total de frequências analisadas. Uma vez que não há estimulação nessas frequências, não se espera a ocorrência de respostas

O tempo médio de exame foi calculado como a média dos tempos de exame necessários para satisfazer o critério de parada (presença ou ausência de resposta).

$$\text{Tempo médio de exame} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i, \quad (3.6)$$

onde,  $N$  é o número total de estímulos e  $T_i$  é o tempo de detecção para o  $i$ -ésimo estímulo. Também foi calculado o tempo mínimo para se realizar o teste, no intuito de eleger qual a estratégia se apresentou a mais rápida em comparação as demais.

Além das aplicações dos testes sequenciais para todas as estratégias, foi aplicado também o teste único da ORD *Rayleigh* para a estratégia Stürzebecher et al. (2005), *q-sample* para as estratégias Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015) modificada e MSC para as estratégias do grupo NIAS. Foi aplicado para todas as estratégias o mesmo  $M_{M\acute{A}X} = 240$  janelas para a mesma intensidade 50dB, com o objetivo de comparação entre as estratégias.

Para comparar todos os conjuntos de parâmetros após a busca exaustiva, foram calculadas as fronteiras de Pareto referentes a cada uma das estratégias. A fronteira de Pareto pode ser estendida para otimizar problemas multivariáveis, como é abordado neste estudo. Na fronteira de Pareto, cada ponto representa uma combinação de valores das variáveis analisadas e a posição dos pontos na curva indica o quão favorável é essa combinação em relação às demais. Em outras palavras, a fronteira de Pareto mostra quais conjunto de parâmetro mais eficientes ou relevantes para determinado problema, permitindo a priorização de ações e recursos.

Dois testes estatísticos distintos foram empregados para possíveis diferenças nos resultados das aplicações das estratégias. Inicialmente, o teste de *McNemar* (Siegel and Castellan Jr. 1988) foi aplicado, com um intervalo de confiança de 90%, para comparar a taxa de detecção entre os diferentes conjuntos de parâmetros. O cálculo da taxa de FP foi por bandas laterais (27 frequências) excluindo as frequências de estimulação, então tinha-se 297 testes (27 frequências e 11 voluntários). Desta forma, foi calculado o limite de confiança de 90% para

uma distribuição binomial com 297 testes e probabilidade de sucesso de 5%. Essa análise foi realizada em pares, verificando se existem diferenças em cada estratégia subsequente. É relevante destacar que essa avaliação foi conduzida apenas nas estratégias que apresentaram uma taxa de FP controlada.

### 3.3 Resultados

Nesta seção, serão apresentados os dois conjuntos de resultados referentes à implementação das estratégias de testes sequenciais. No primeiro conjunto, destaca-se a correção do valor crítico para o conjunto de estratégias de correções dos valores críticos, utilizando os parâmetros originais. A seguir, serão abordadas as estratégias que empregam a busca exaustiva de conjuntos de parâmetros, incluindo a NDC, que já fazia uso dessa abordagem, em conjunto com estratégias inéditas de correção do valor crítico.

#### 3.3.1 Implementação das Estratégia de testes sequenciais

Inicialmente, é relevante destacar que as estratégias propostas pelos grupos da Alemanha e Dinamarca e do NIAS envolviam diferentes quantidades de  $M_{MÁX}$  janelas para os sinais de EEG implementados. As abordagens apresentadas por Stürzebecher et al. (2005), Cebulla et al. (2006) e Antunes et al. (2019) adotavam  $M_{MÁX} = 100$  janelas, em Vaz et al. (2023) eram  $M_{MÁX} = 160$  janelas enquanto as demais utilizavam  $M_{MÁX} = 180$  janelas. Com o intuito de assegurar a máxima fidelidade na replicação das estratégias, os parâmetros de  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$  dos estudos originais foram mantidos, efetuando apenas ajustes no número de aplicações do teste em cada sinal.

Como ilustração, considere a estratégia de correção de valores críticos proposta por Cebulla et al. (2005). Nessa abordagem, os autores preconizaram a aplicação com  $M_{MÍN} = 10$  e  $M_{STEP} = 1$  em um sinal contendo  $M_{MÁX} = 100$  janelas, o que resultou em 91 aplicações de testes. No presente estudo, se mantiveram os valores de  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ . Contudo, uma vez que os dados utilizados continham 240 janelas, foram realizadas 231 aplicações do teste.

Para avaliar as estratégias empregadas, foram calculadas as taxas de detecção, a taxa de FP e o tempo de duração da aplicação do teste para cada uma delas. Tais resultados estão apresentados na Tabela 3.2, a qual apresenta a comparação direta entre as implementações das

estratégias, com o máximo de fidelidade à metodologia apresentada pelos autores e sem aplicar a busca exaustiva dos parâmetros.

Tabela 3.2 – Resultados das estratégias implementadas com os parâmetros originais  $M_{MIN}$  e  $M_{STEP}$ . Apresenta-se o número de testes aplicadas, a taxa de detecção, a taxa de FP e o tempo médio de duração da aplicação do teste para cada estratégia.

<b>Estratégias</b>	<b>Taxa detecção (%)</b>	<b>Taxa de FP (%)</b>	<b>Tempo (s)</b>
<i>Stürzebecher et al. (2005)</i>	51,1	3,6	166
<i>Cebulla et al. (2006)</i>	54,5	6,2	158
<i>Stürzebecher et al. (2013)</i>	60,2	14,5	143
<i>Cebulla et al. (2015)</i>	65,9	11,0	152
<i>Cebulla et al. (2015) modificada</i>	61,4	3,3	158
<i>Antunes et al. (2019)</i>	52,3	5,0	139
<i>Zanotelli et al. (2020)</i>	56,0	4,3	192
<i>Bazoni et al. (2021)</i>	58,8	5,3	191
<i>Vaz et al. (2023)</i>	50,0	4,7	110

Nas quatro estratégias iniciais, é notável um aumento progressivo e estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) na taxa de detecção. No entanto, na estratégia Stürzebecher et al. (2013), foi identificado um aumento crítico na taxa de FP. É importante ressaltar que esse aumento persistiu na estratégia Cebulla et al. (2015), uma vez que as estratégias foram incorporadas de forma sobreposta. Para corrigir esse aumento de FP, implementou-se a estratégia Cebulla et al. 2015 sem o aumento progressivo de valores críticos, resultando em uma modificação da abordagem de Cebulla et al. (2015) (tal estratégia será identificada como Cebulla et al. (2015) modificada).

Os resultados da estratégia de Cebulla et al. (2015) modificada demonstraram que, ao remover o aumento progressivo na correção dos valores críticos, foi possível controlar a taxa de FP dentro do limite de confiança de 90%, além de obter um aumento na taxa de detecção,



como mostrado na Tabela 3.2. Vale notar que houve um acréscimo de seis segundos no tempo de detecção em comparação à estratégia anterior à progressão, a Cebulla et al. (2006).

### 3.3.2 Seleção dos parâmetros

Além de replicar as estratégias para assegurar máxima fidelidade, conduziram-se simulações exaustivas de busca de conjuntos de parâmetros para identificar a eficácia de cada estratégia. Ao explorar todas as combinações, observou-se que não foi possível manter a taxa de FP controlada nos testes com a busca exaustiva dos parâmetros das estratégias de Stürzebecher et al. (2013) e Cebulla et al. (2015). Após a busca exaustiva, 99% e 57% dos conjuntos de parâmetros permaneceram fora do intervalo de confiança adotado no teste para Stürzebecher et al. (2013) e Cebulla et al. (2015), respectivamente. Desta forma, optou-se por não incluir essas duas estratégias nas próximas discussões e resultados.

Por outro lado, as demais estratégias (Cebulla et al., 2015 modificada, Antunes et al., 2019, e Vaz et al., 2023) mantiveram uma taxa de FP sob controle, dentro do intervalo de confiança de 90%. Da mesma forma, as estratégias que já utilizavam a busca exaustiva e o critério NDC, como Zanotelli et al. (2020) e Bazoni et al. (2021).

Após a busca exaustiva, foram encontradas 1342 variações dos conjuntos de parâmetros ( $M_{MÍN}$ ,  $M_{STEP}$ ,  $M_{MÁX}$  e NDC), lembrando que  $M_{MÁX}$  e NDC permaneceram com os valores constantes, 240 janelas e 01 detecção, respectivamente. A Tabela 3.3 apresenta os resultados referentes à taxa de detecção e ao tempo do teste único aplicado para cada estratégia. Isso engloba o teste de *Rayleigh* para a estratégia proposta por Stürzebecher et al. (2005), teste *q-sample* para as abordagens de Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015), e teste MSC para as estratégias de Zanotelli et al. (2020), Bazoni et al. (2021), Antunes et al. (2019), Vaz et al. (2023). Adicionalmente, são apresentados os menores tempos obtidos por cada uma das estratégias de testes sequenciais, além da média do tempo e taxa de detecção para todos os 1342 conjuntos de parâmetros avaliados. Estão listadas na Tabela 3.3 somente as estratégias que conseguiram controlar taxa de FP para o intervalo de confiança de 90% adotado.

Tabela 3.3 - Resultados dos testes únicos aplicados a cada estratégia de correção de valores críticos. Os testes incluem o de *Rayleigh* para Stürzebecher et al. (2005), *q-sample* para Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015), e MSC para Zanotelli et al. (2020), Bazoni et al. (2021), Antunes et al. (2019), Vaz et al. (2023). Apresentam-se também os menores tempos obtidos por cada estratégia sequencial que

controlou a taxa de FP, além da média do tempo e da taxa de detecção para os 1342 conjuntos de parâmetros avaliados.

<b>Estratégias</b>	<b>Tempo Mínimo (s)</b>	<b>Tempo Médio (s)</b>	<b>Taxa detecção média (%)</b>
Teste único <i>Rayleigh</i>	240	-	64,8
Teste único <i>q-sample</i>	240	-	63,6
Teste único <i>MSC</i>	240	-	67,1
<i>Stürzebecher et al. (2005)</i>	159,0	187,2	59,0
<i>Cebulla et al. (2006)</i>	155,1	185,9	62,3
<i>Cebulla et al. (2015)</i> <i>modificado</i>	154,0	165,1	58,8
<i>Antunes et al. (2019)</i>	113,3	164,5	59,3
<i>Zanotelli et al. (2020)</i>	136,0	192,5	56,0
<i>Bazoni et al. (2021)</i>	136,0	190,6	58,8
<b><i>Vaz et al. (2023)</i></b>	<b>105,6</b>	<b>159,6</b>	<b>58,9</b>

Com o objetivo de realizar uma comparação direta entre as estratégias após a busca exaustiva dos parâmetros, foram calculadas as fronteiras de Pareto (Figura 3.3). Cada ponto na curva representa um conjunto de parâmetros, enquanto os eixos correspondem à taxa de detecção e ao tempo de detecção da resposta. É relevante ressaltar que, para gerar essas curvas, foram considerados apenas os parâmetros que apresentaram uma taxa de FP dentro do intervalo de confiança.

A Figura 3.3 mostra as curvas de Pareto de todas as estratégias que controlaram a taxa de FP: Stürzebecher et al. (2005), Cebulla et al. (2006), Cebulla et al. (2015), Antunes et al. (2019), Zanotelli et al. (2020), Bazoni et al. (2021) e Vaz et al. (2023). Além do teste único aplicado para cada estratégia, ou seja, teste de *Rayleigh* para estratégia Stürzebecher et al. (2005), teste *q-sample* para as estratégias Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015) e teste *MSC* para as estratégias Antunes et al. (2019), Zanotelli et al. (2020), Bazoni et al. (2021) e Vaz et al. (2023).

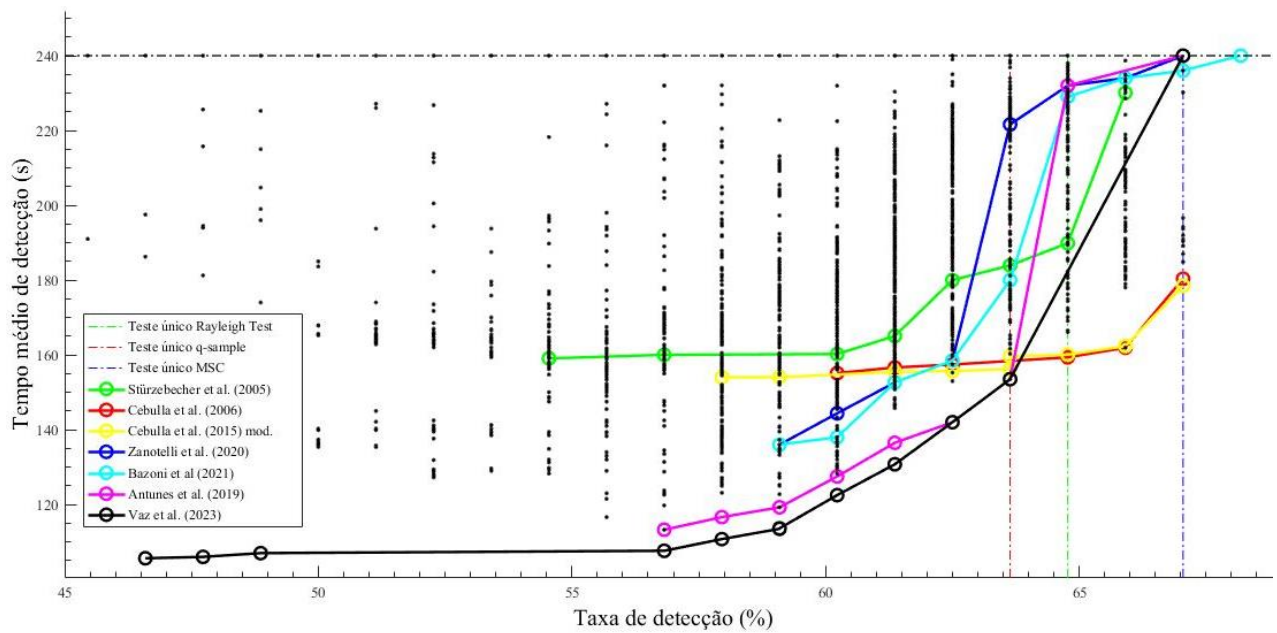


Figura 3.3 - As taxas de detecção e os tempos médios de exame das sete estratégias implementadas com os parâmetros otimizados, que demonstraram níveis de confiabilidade satisfatórios. Cada ponto nas curvas representa um conjunto de parâmetros otimizados. As linhas traço-ponto representam os testes únicos dos detectores para cada estratégia. A linha sólida e os círculos (o) é a fronteira de Pareto que representam que o conjunto de parâmetros que proporcionaram o tempo de exame mais curto para uma taxa de detecção dada nestes testes.

Algumas combinações de  $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ , resultaram em uma pequena redução no tempo de exame, e ainda reduziram significativamente na taxa de detecção, que são os pontos mais espaçados no canto superior esquerdo dos conjuntos de parâmetros. Por outro lado, os conjuntos presentes da fronteira de Pareto pode ser considerados como os de melhor desempenho, pois para uma mesma taxa de detecção possuem o menor tempo em comparação com todos os outros conjuntos.

A Figura 3.4 apresenta as taxas de FP em função da variação do índice dos conjuntos de parâmetros ( $M_{MÍN}$  e  $M_{STEP}$ ) obtidas na aplicação de duas estratégias que utilizam a correção dos valores críticos e duas baseadas no critério NDC: Figura 3.4 a) Zanutelli et al. (2020), b) Bazoni et al. (2021), c) Antunes et al. (2019) e d) Vaz et al. (2023). A taxa de FP das estratégias Stürzebecher et al. (2005), Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015), apresentaram um comportamento similar aos de Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023). Os índices dos conjuntos de parâmetros estão representados pelos pontos azuis nos gráficos, totalizando 1342 combinações dos desses parâmetros. As linhas pretas tracejadas horizontais representam o

intervalo de confiança de 90%, com limite superior igual a 6,73% e o limite inferior igual a 3,37%.

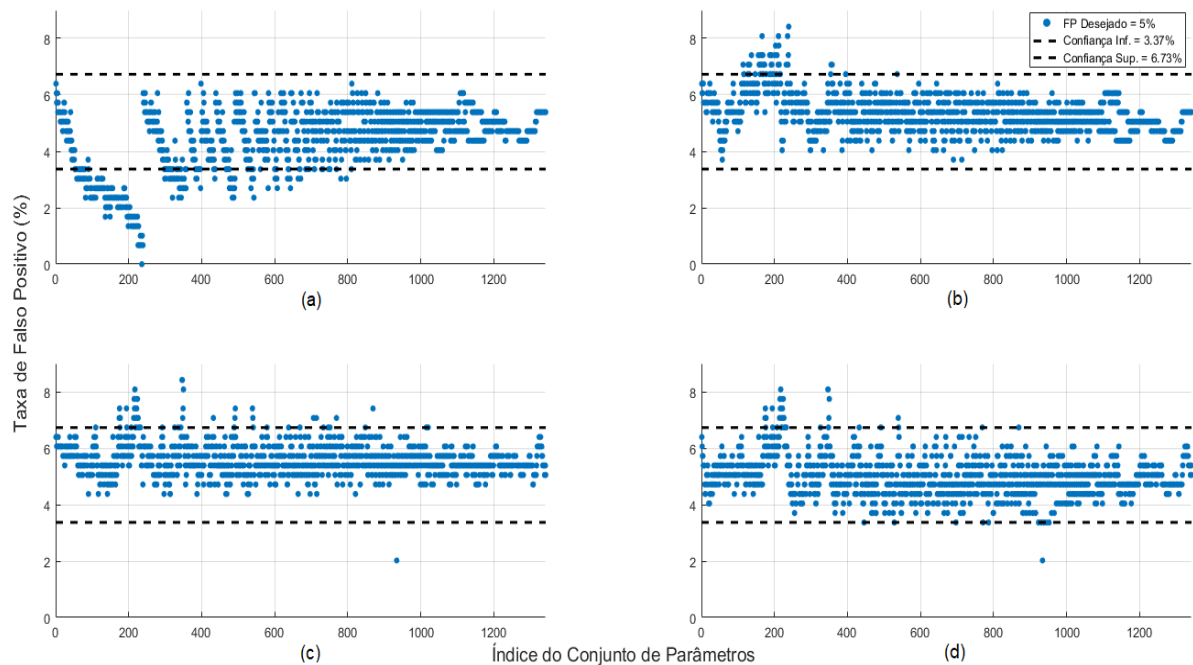


Figura 3.4 - Taxa de falso positivo de detecção para os sinais de EEG em função dos 1342 conjunto de parâmetros das estratégias: (a) Zanotelli et al. (2020), (b) Bazoni et al. (2021), (c) Antunes et al. (2019) e (d) Vaz et al. (2023). As linhas pretas tracejadas horizontais representam o intervalo de confiança de 90% do  $\alpha = 5\%$  desejado com limite superior igual a 6,73% e o limite inferior igual a 3,37%.

### 3.4 Discussão

A Tabela 3.1 apresenta as características das estratégias implementadas neste estudo conforme a descrição original dos autores. Nota-se que Zanotelli et al. (2020) e Bazoni et al. (2021) implementaram a busca exaustiva para seleção dos parâmetros ( $M_{MIN}$ ,  $M_{STEP}$  e NDC) em seus estudos originais. Ao observar os bons resultados obtidos pelos autores, a mesma busca dos parâmetros foi aplicada às demais estratégias (Tabela 3.3).

Conforme evidenciado na Tabela 3.2, observa-se um avanço tanto cronológico quanto em termos de desempenho das estratégias, uma vez que como passar dos anos o tempo de teste é reduzido gradativamente, exceto nas estratégias que não controlaram a taxa de FP (Stürzebecher et al., 2013 e Cebulla et al., 2015). O tempo de detecção da estratégia Stürzebecher et al. (2005) não apresentou diferença estatística quando comparado à estratégia Cebulla et al. (2006),

porém, para as estratégias subsequentes houve diferenças significativas, como mostrado na Tabela 3.2. Também pela Tabela 3.2, pode-se observar que antes de aplicar busca dos parâmetros a estratégia que obteve o menor tempo de exame foi Vaz et al. (2023) 110 s, com uma redução do tempo de 54,17% quando comparada ao teste único. Como esperado, também houve uma redução de taxa de detecção em relação ao teste único de 25,93%.

As estratégias Stürzebecher et al. (2013) e Cebulla et al. (2015) aumentaram a taxa de detecção quando comparada à estratégia Cebulla et al. (2006) em 10,46% e 20,92%, respectivamente, porém, como não foi possível controlar a taxa de FP nessas estratégias, optamos por não as inserir nas próximas etapas do estudo. Desta forma, a estratégia que conseguiu controlar a taxa de FP e com a sensibilidade mais próxima do teste único - 63,64%, foi Cebulla et al. (2015) modificada, alcançando 61,4% de taxa de detecção e não apresentou diferença significativa para o ORD *q-sample* (teste *McNemar* com  $\alpha = 5\%$ ). E assim, a estratégia Cebulla et al. (2015) modificada conseguiu uma redução de 34,17% no tempo de teste sem perda significativa de sensibilidade.

Ainda pela Tabela 3.2, antes de aplicar a busca dos parâmetros, e comparar a estratégia Cebulla et al. (2015) modificada e Vaz et al. (2023), depara-se novamente com o *trade-off* de reduzir o tempo de detecção do teste, o que pode resultar em uma certa perda de sensibilidade no teste. Ou seja, na estratégia de Cebulla et al. (2015) modificada não há perda significativa de sensibilidade, porém é possível reduzir em 34,17% do teste, de 240s para 158s. Já Vaz et al. (2023) permite uma perda de sensibilidade de aproximadamente 25% (67,05% para 50%) mas com a redução maior do tempo em 54,17%, 240s para 110s. Desta forma, ao priorizar a sensibilidade do teste e ainda obter uma redução do tempo de exame, Cebulla et al. (2015) modificada foi apontada como a estratégia de melhor desempenho antes de aplicar a otimização dos parâmetros.

Ao aplicar o teste único utilizando os três detectores das estratégias de testes sequencias, foram obtidos três valores distintos de taxa de detecção: 63,64%, 64,77% e 67,05%, para os ORDs *q-sample*, *Rayleigh* e *MSC*, respectivamente (Tabela 3.3). Contudo, as taxas de detecção não apresentaram diferença significativa (teste *McNemar* com  $\alpha = 5\%$ ) e o tempo de exame do teste único também foi o mesmo, 240s.

Após a busca exaustiva para a seleção dos melhores conjuntos de parâmetros (conforme Tabela 3.3) observa-se que todas as estratégias de testes sequenciais mantiveram desempenho

temporal superior em comparação aos testes únicos. Ou seja, o tempo médio de aplicação para todas as estratégias é menor do que o tempo do teste único. Todas as estratégias demonstraram uma redução de pelo menos 12% na sensibilidade do teste sequencial em comparação ao teste único, com exceção de Zanutelli et al. (2020), que apresentaram uma redução de 16,5%. Cebulla et al. (2006) atingiram a menor diferença entre a taxa média de detecção e o teste único, sendo 2,1% inferior.

Ao analisar a Tabela 3.3, foi obtido um melhor desempenho ao se implementar, de forma inédita, a busca exaustiva para seleção dos conjuntos de parâmetros nas estratégias: Stürzebecher et al. (2005), Cebulla et al. (2006), Cebulla et al. (2015) modificada, Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023). Ao comparar tais estratégias às suas versões originais notou-se um aumento médio de 15% na taxa de detecção em todas as estratégias, exceto em Cebulla et al. (2015) modificada que aumentou cerca de 4%. Ao inserir a busca dos parâmetros, o tempo médio dos testes ficou mais demorado, porém é possível controlar esse impasse selecionando os conjuntos de parâmetros ótimo, como é feito pela curva de Pareto. Por exemplo ao comparar o conjunto de parâmetros originais com um conjunto de parâmetros considerado ótimo  $\{M_{MÍN} = 102 \text{ e } M_{STEP} = 23\}$  após a busca exaustiva na estratégia Vaz et al. (2023), pode-se observar um aumento na taxa de detecção de 23% (50% para 61,36%) e aumento no tempo de teste de 19% (110s para 130,8s). Caso se opte por uma maior redução do tempo, o conjunto de parâmetros mais adequado seria  $\{M_{MÍN} = 54 \text{ e } M_{STEP} = 3\}$ , que alcança um aumento na taxa de detecção de aproximadamente 14% (50% para 56,8%), além de também reduzir o tempo de teste em 2% (110s para 107,6s).

A Figura 3.3 exibe as taxas de detecção e os tempos de teste após a busca dos 1342 conjuntos de parâmetros para todas as estratégias implementadas. Destaca-se que a curva correspondente à estratégia de Stürzebecher et al. (2005) inicialmente situa-se acima das demais, indicando um maior tempo de detecção para valores equivalentes de taxa de detecção em comparação com as outras estratégias. Por exemplo, a estratégia de Stürzebecher et al. (2005) atinge uma taxa de detecção máxima de 65,9%, enquanto as estratégias Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015) modificada alcançam esse valor 70 segundos antes. Importa notar também que as curvas associadas às estratégias de Cebulla et al. (2006) e Cebulla et al. (2015) modificada apresentam uma similaridade no comportamento, tanto em termos de taxa quanto de tempo de detecção. Essa consistência pode ser atribuída ao fato de ambas as estratégias

utilizarem o mesmo detector, ORD *q-sample*. O mesmo acontece ao observar o comportamento das curvas relacionadas às estratégias Zanutelli et al. (2020) e Bazoni et al. (2021) e também, embora ligeiramente deslocadas para baixo, as curvas das estratégias de Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023), que também empregaram o mesmo ORD MSC. Em contraste, a estratégia Stürzebecher et al. (2005) empregou outro detector, *Rayleigh*, o que pode explicar suas diferenças em relação às demais.

A curva de Pareto posicionada mais abaixo das demais na Figura 3.3 inicialmente indica um desempenho superior. Analisando os primeiros conjuntos de parâmetros de todas as estratégias, é possível estabelecer um ranking crescente: Stürzebecher et al. (2005), Cebulla et al. (2006), Cebulla et al. (2015), Zanutelli et al. (2020), Bazoni et al. (2021), Antunes et al. (2019) e Vaz et al. (2023). Entretanto, esse *ranking* deveria se alterar quando as curvas se cruzassem; no entanto, não foi encontrada diferença significativa na taxa de detecção das estratégias sequenciais em comparação ao teste único após esse ponto de cruzamento das curvas. Assim, mesmo que algumas estratégias apresentem desempenho aparentemente superior (com maior taxa de detecção e menor tempo), estatisticamente não apresentam diferença.

No entanto, ao analisar a Figura 3.3, observa-se que, dentre todas as estratégias, os parâmetros ( $M_{MÍN} = 6$  e  $M_{STEP} = 1$ ) para Vaz et al. (2023) resultaram no tempo de exame mais curto, 105,6s, com uma redução de 55,5% em comparação com o teste único. Essa eficiência, no entanto, foi acompanhada por uma redução de 31,03% na taxa de detecção em relação ao teste único. Inicialmente, a curva de Pareto da estratégia Vaz et al. (2023) exibe um comportamento horizontal, indicando que, sem grandes aumentos no tempo de teste, é possível significativamente aumentar a sensibilidade do teste. Em outras palavras, é viável aumentar a taxa de detecção em 22% (de 46,6% para 56,8%), com apenas um acréscimo de 2% no tempo de teste (de 105,6 s para 107,6s). Para alcançar esse resultado, basta selecionar o conjunto de parâmetros ( $M_{MÍN} = 54$  e  $M_{STEP} = 3$ ). Por outro lado, caso seja necessário manter a sensibilidade do teste sem perdas significativas em relação ao teste único, o conjunto de parâmetros adequado é ( $M_{MÍN} = 102$  e  $M_{STEP} = 23$ ).

Por consequência, pode-se afirmar que a estratégia Vaz et al. (2023), quando comparada às demais estratégias e ao teste único, conseguiu atingir uma taxa de detecção estatisticamente igual em um menor tempo de exame para quase todos os conjuntos de parâmetros. Em destaque,

nota-se que o teste único obteve 67,5% de taxa de detecção com tempo de exame de 240 s (4min), a estratégia Vaz et al. (2023) realizou o teste em 130 s (aproximadamente 2min10s) sem perdas significativas na taxa de detecção, atingindo cerca de 45.83 % de redução no tempo de exame.

Sabe-se que atualmente as clínicas de audiometria buscam *a priori* a redução no tempo de exame devido, principalmente ao desafio de aplicar testes muito longos em recém-nascido e crianças. Com o intuito de atender a essa necessidade, as pesquisas que avaliam a detecção de potenciais evocados, dentre as estratégias implementadas e analisadas, a estratégia Vaz et al. (2023) se mostrou a mais rápida. Em alguns casos é possível a redução do tempo de exame em menos da metade do que a prática com teste único com uma pequena perda de sensibilidade e para casos com maior necessidade de acurácia é possível manter a sensibilidade do teste com uma redução de aproximadamente 46% de tempo quando se aplica o teste único. Essa estratégia pode ser vista como uma ferramenta promissora em futuras aplicações clínicas na detecção automatizada de resposta auditiva inserida no EEG.

Em alguns casos, a taxa de detecção da estratégia de teste sequencial superou o teste único do próprio detector da estratégia, contudo as diferenças nas taxas de detecção não são estatisticamente significativas. Não é esperado que os testes sequenciais alcancem maior sensibilidade que o teste único, uma vez que a sensibilidade do teste é diretamente proporcional ao número de janelas (Chesnaye et al. 2020). Porém, com a variação do tempo da ASSR ou ainda devido a certa ausência de estacionariedade do ruído, a SNR pode variar com o tempo, desta forma há a possibilidade de respostas não detectadas pelo teste único serem detectadas pelos testes sequenciais. Por exemplo, quando uma redução na SNR no final da coleta impede que seja detectada uma resposta pelo teste único, mas os testes sequenciais conseguem detectá-la antes do fim da coleta (Zanotelli, 2020).

Por fim, na Figura 3.4, pode se observar que para todas as estratégias de testes sequenciais os valores de FP estão controlados no nível de significância de 5%, dentro do intervalo de confiança de 90%. É possível observar que todos os valores de FP da estratégia Zanotelli et al. (2020) permaneceram abaixo do limite superior de confiança. Uma justificativa para esse comportamento é que a estratégia de Zanotelli et al. (2020) possui um caráter mais conservador devido ao arredondamento feito no NDC para um valor inteiro.



## 4. Efeito da Correlação

Neste capítulo será apresentada uma abordagem paramétrica de *bootstrap* no domínio do tempo e da frequência que pode aumentar o poder de detecção de testes estatísticos, permitindo a detecção de respostas em tempos mais curtos. Nesta abordagem as estimativas da correlação entre canais do EEG são inseridas no cálculo do valor crítico para então, aplicação dos detectores de respostas. Tanto a estratégia de descorrelação do atual capítulo quanto as estratégias de teste sequencial do capítulo 3 almejam em comum aumentar o desempenho da técnica de detecção de respostas objetivas, ou seja, aumentar a sensibilidade dos testes e reduzir o tempo dos testes.

### 4.1 Considerações Iniciais

A detecção de respostas evocadas tradicionalmente emprega testes estatísticos, considerando que a resposta mantenha uma constância ao longo das janelas onde se aplica o teste, enquanto a atividade espontânea do EEG varia sem correlação com o estímulo (Rahne, Verhey, and Mühlner 2013). Nesse cenário, as técnicas MORDs têm o mérito de melhorar a sensibilidade na detecção quando comparadas aos métodos de canal único, possibilitando a identificação das respostas em ambientes ruidosos e em gravações de janelas mais curtas. Essa melhoria é obtida por meio da extensão multicanal de métodos, tais como MSC, CSM, SFT e GBT. Entretanto, é importante notar que algumas técnicas MORD são sensíveis à correlação entre os canais, o que pode resultar em uma taxa de FP aumentada além do nível de significância dos testes (Zanotelli et al. 2021). Assim, uma alternativa viável para controlar a taxa de FP é a correção do valor crítico dos detectores, tendo em vista a correlação entre os canais de EEG.

Em um estudo recente (Miranda de Sá et al. 2022), foi introduzido um método de *bootstrap* paramétrico que se baseia na correlação temporal linear entre os canais de EEG para ajustar os valores críticos. Esse método é conhecido como "correção de *Cholesky* no domínio do tempo" (TDCC, do inglês *time-domain Cholesky correction*). Os valores críticos determinados pelo TDCC operam sob a suposição de que todos os componentes espectrais dos canais de EEG compartilham o mesmo nível de correlação. No entanto, essa premissa nem

sempre é assegurada, visto que os dados podem apresentar ruído comum em frequências específicas, como os ritmos do EEG ou devido à interferência eletromagnética do ruído de rede.

Sendo assim, neste capítulo foi proposto um método de *bootstrap* paramétrico alternativo para estimar os valores críticos das técnicas MORD com base na correlação no domínio da frequência (FDCC, do inglês *frequency-domain Cholesky-correction*). Os métodos foram testados em dados simulados e em um banco de dados de ASSR na faixa de 40 Hz.

## 4.2 Materiais e Métodos

Na presente seção será abordado as estratégias e procedimentos utilizados para a detecção objetiva de resposta, tanto em abordagens univariadas quanto multivariadas. Também será descrito os métodos empregados para a correção dos valores críticos tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência. Por fim, será apresentado o banco de dados utilizado, composto tanto por um acoleta de ASSRs quanto por dados sintéticos simulados por simulação de Monte Carlo.

### 4.2.1 Detecção objetiva de resposta – ORDs

#### *DETECÇÃO OBJETIVA DE RESPOSTA - ORDs*

Dentre as técnicas ORD, uma das mais conhecidas é a MSC, como já descrita na seção 3.2.1 no capítulo 3. Essa técnica pode ser estimada utilizando apenas o último sinal disponível para coleta, uma vez que o primeiro sinal é cancelado durante o cálculo. Isso ocorre desde que as janelas sejam selecionadas de forma que os estímulos sejam os mesmos em todas elas (Miranda De Sá, Felix, and Infantosi 2004).

Por outro lado, a CSM ( $\hat{\rho}_y^2(f)$ ) utiliza informações de fase do sinal, ao contrário do MSC, que considera tanto informações de fase quanto de amplitude dos dados (Miranda de Sá and Felix 2003). Este detector pressupõe que todas as janelas têm o mesmo módulo, e o CSM pode ser obtido conforme a Equação (4.1):

$$\hat{p}_y^2(f) = \left[ \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \cos(\theta_i(f)) \right]^2 + \left[ \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \sin(\theta_i(f)) \right]^2 \quad (4.1)$$

onde  $\theta_i(f)$  representa o ângulo de fase na frequência  $f$  da transformada de Fourier da  $i$ -ésima época do sinal de EEG.

O LFT ( $\hat{\phi}_y(f_o)$ ), por sua vez, é uma técnica que leva em consideração apenas informações de amplitude dos dados. Ele é definido como a razão entre a estimativa espectral em uma determinada frequência e o espectro médio nas frequências vizinhas. Esse teste tem sido amplamente utilizado para detectar respostas evocadas e é definido conforme a Equação (4.2) (Miranda de Sá et al. 2009):

$$\hat{\phi}_y(f_o) = \frac{|Y(f_o)|^2}{\frac{1}{L} \sum_{\substack{i=0-\frac{L}{2} \\ i \neq 0}}^{0+\frac{L}{2}} |Y(f_i)|^2}, \quad (4.2)$$

onde  $Y(f_o)$  representa a transformada de Fourier de um determinado sinal de EEG ( $y[k]$ ) avaliado na frequência  $f_o$ .  $Y(f_i)$  ( $i \neq 0$ ) são os valores da transformada de Fourier nas  $L$  frequências vizinhas mais próximas de  $f_o$ . É importante ressaltar que, ao contrário das estimativas de MSC e CSM, a transformada de Fourier na equação (4.2) é aplicada em todo o registro do EEG, e não janela por janela.

#### *DETECÇÃO OBJETIVA DE RESPOSTA MULTIVARIÁVEL - MORDs*

A SNR afeta significativamente as técnicas de detecção. Em geral, para uma determinada SNR, a taxa de detecção só pode ser melhorada aumentando o número de janelas. No entanto, isso compromete o tempo de processamento, o que pode ser problemático em casos de monitoramento cirúrgico, onde a rapidez é essencial. A detecção de respostas evocadas usando técnicas univariadas é bem estabelecida na literatura (Dobie and Wilson 1989, 1996). A extensão dessas técnicas para analisar respostas multicanal (ou multivariadas) tem recebido muita atenção ultimamente (Bram Van Dun, Wouters, and Moonen 2009; Miranda de Sá et al.

2022; Felix et al. 2020; Zanutelli et al. 2021; Bharadwaj and Shinn-Cunningham 2014; Flanagan and Harding 1988; Vanheusden et al. 2019). A seguir, é fornecida uma breve descrição das técnicas utilizadas no presente capítulo.

Uma dessas técnicas é a MMSC ( $\hat{\kappa}_N^2(f)$ ) que possui um coeficiente que mede a coerência entre o sinal de estimulação e os sinais dos canais de EEG relacionados  $y_i[k]$  ( $i=1,2, \dots, N$  canais,  $k=1,2 \dots T$  amostras), pode ser definido Equação (4.3) (Miranda de Sá et al. 2004):

$$\hat{\kappa}_N^2(f) = \frac{\mathbf{v}^H(f) \hat{\mathbf{S}}_{yy}^{-1}(f) \mathbf{v}(f)}{M} \quad (4.3)$$

onde o sobrescrito "H" denota o Hermitiano de uma matriz ou vetor (ou seja, o conjugado complexo), e  $\hat{\mathbf{S}}_{yy}(f)$  e  $\mathbf{v}(f)$ , na frequência  $f$  e  $M$  é o número de janelas usado na estimação.  $\hat{\mathbf{S}}_{yy}(f)$  e  $\mathbf{v}(f)$  podem ser determinados usando as Equações (4.4) e (4.5):

$$\hat{\mathbf{S}}_{yy}(f) = \begin{bmatrix} \hat{S}_{y_1y_1}(f) & \hat{S}_{y_1y_2}(f) & \dots & \hat{S}_{y_1y_N}(f) \\ \hat{S}_{y_2y_1}(f) & \hat{S}_{y_2y_2}(f) & \dots & \hat{S}_{y_2y_N}(f) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{S}_{y_Ny_1}(f) & \hat{S}_{y_Ny_2}(f) & \dots & \hat{S}_{y_Ny_N}(f) \end{bmatrix} \quad \mathbf{v}(f) = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^M Y_{1i}(f) \\ \sum_{i=1}^M Y_{2i}(f) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M Y_{Ni}(f) \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

Para calcular os termos de espectros cruzados de  $\hat{\mathbf{S}}_{yy}(f)$  pode-se utilizar a equação (4.5).

$$\hat{S}_{y_p y_q}(f) = \sum_{i=1}^M Y_{p_i}^*(f) Y_{q_i}(f) \quad (4.5)$$

Nessa equação,  $Y_{ji}(f)$  representa a transformada de Fourier da  $i$ -ésima época do sinal  $y_j[k]$  ( $j = p, q$ ), e o símbolo "\*" indica o conjugado complexo.

Outra extensão multivariada é medida de sincronismo de fase - MCSM ( $\hat{\rho}_N^2(f)$ ), que utiliza o ângulo de fase médio de um conjunto de sinais. É definido pelas Equações (4.6), (4.7) e (4.8):

$$\hat{\rho}_N^2(f) = \left[ \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \cos(\bar{\theta}_i(f)) \right]^2 + \left[ \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \sin(\bar{\theta}_i(f)) \right]^2 \quad (4.6)$$

onde:

$$\bar{\theta}_i(f) = \begin{cases} \tan^{-1}(\bar{S}_i/\bar{C}_i) & \text{if } \bar{C}_i \geq 0 \\ \tan^{-1}(\bar{S}_i/\bar{C}_i) + \pi & \text{if } \bar{C}_i < 0 \end{cases} \quad (4.7)$$

com

$$\bar{C}_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \cos \theta_{ij}(f), \quad \bar{S}_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sin \theta_{ij}(f) \quad (4.8)$$

Na Equação (4.8),  $\theta_{ij}(f)$  representa o ângulo de fase da transformada de Fourier da  $i$ -ésima janela ( $i = 1, \dots, M$ ) do sinal de EEG  $y_j[k]$  ( $j = 1, \dots, N$ ) na frequência  $f$ . Para aprimorar essa estimativa, é crucial que a resposta evocada não apresente variações significativas entre os canais, assegurando assim que os ângulos de fase sejam semelhantes, e que os componentes de ruído estejam uniformemente distribuídos entre zero e  $2\pi$ . É possível reduzir a variabilidade entre as janelas ao calcular a média dos canais para encontrar ângulo de fase médio, em comparação com a estimativa univariada.

Em Rocha et al. (2016), o LFT que avalia se o espectro de potência de um sinal é comparável com suas frequências vizinhas, foi expandido para sua versão multicanal. Neste caso, a extensão multicanal do LFT foi estabelecida - MLFT ( $\hat{\phi}_N(f_o)$ ), e a distribuição amostral foi derivada para o caso específico em que as atividades de fundo não são correlacionadas entre si e apresentam a mesma SNR. A extensão multivariada é dada pela Equação (4.9):

$$\hat{\phi}_N(f_o) = \frac{\sum_{j=1}^N |Y_j(f_o)|^2}{\sum_{j=1}^N \left[ \frac{1}{L} \sum_{\substack{i=0-L/2 \\ i \neq 0}}^{0+L/2} |Y_j(f_i)|^2 \right]} \quad (4.9)$$

onde  $Y_j(\bullet)$  representa a transformada de Fourier de  $y_j[k]$ , ( $j=1, \dots, N$ ) e  $N$  é o tamanho da amostra.

Conforme sugerido em Zanutelli et al. (2021), outras extensões multivariadas podem ser obtidas através da média de  $N$  estimativas univariadas de MSC, CSM e SFT. Tais extensões podem ser derivadas usando a média aritmética ( $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f)$ ) e a média geométrica ( $\underline{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\underline{\rho}_y^2(f)$  e  $\underline{\phi}_y(f)$ ) desses detectores univariados como são mostradas na Equação (4.10):

$$\begin{aligned} \bar{\xi} &= \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \xi_j \\ \underline{\xi} &= \left( \prod_{j=1}^N \xi_j \right)^{\frac{1}{N}} \end{aligned} \quad (4.10)$$

onde o símbolo " $\xi$ " representa  $\hat{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\hat{\rho}_y^2(f)$  ou  $\hat{\phi}_y(f)$ , o seja, qualquer uma das estimativas univariadas distintas de MSC, CSM ou LFT, adquiridas simultaneamente dos canais EEG durante a estimulação (Miranda de Sá, Infantosi, and Simpson 2002).

#### 4.2.2 Correção de valores críticos por *Cholesky* no domínio do tempo

O valor crítico do TDCC ajusta o valor crítico como uma função da correlação linear entre os canais de EEG no tempo. Para isso, considerando um conjunto de  $N$  canais de EEG  $y_j[k]$  ( $j=1, 2, \dots, N$  canais,  $k = 1 \dots T$  amostras), a matriz de correlação  $R_{yy}$  dos sinais normalizados (e com média zero) (ou seja, coeficientes de correlação de *Pearson*) é estimada entre os sinais de EEG de diferentes canais  $y_p[k]$  e  $y_q[k]$ , pela equação (4.11):

$$R_{pq} = \frac{\sum_{k=0}^{T-1} y_p[k] y_q[k]}{\sqrt{\left( \sum_{k=0}^{T-1} y_p^2[k] \right) \left( \sum_{k=0}^{T-1} y_q^2[k] \right)}} \quad (4.11)$$

Em seguida, a matriz de mistura  $A_{NN}$  do EEG é estimada aplicando a decomposição de *Cholesky* à matriz  $R_{yy}$ . Posteriormente, um conjunto de  $N$  sinais sintéticos com distribuição gaussiana (média zero, variância unitária e sinais não correlacionados) foi misturado usando  $A_{NN}$  para incorporar as correlações de EEG multicanal. A fim de obter um conjunto de dados com a mesma correlação que o EEG multicanal, foram gerados 10.000 conjuntos simulados. Em seguida, os valores críticos foram obtidos aplicando as técnicas MORD aos conjuntos de dados sintéticos e tomando o percentil de acordo com o nível de significância escolhido, ou seja,  $\alpha=5\%$  (Miranda de Sá et al. 2022).

### 4.2.3 Novo método de correção de valores críticos por *Cholesky* no domínio da frequência

Neste estudo, a técnica de correção de *Cholesky* no domínio da frequência (FDCC) é explorada com uma nova abordagem. Para isso, o método de Miranda de Sá et al. (2022), foi adaptado para o domínio da frequência, utilizando o espectro-cruzado dos dados e o método resultante é aplicado ao conjunto de  $N$  canais de EEG, representados por  $y_j[k]$  ( $j=1, 2, \dots, N$ ).

Para esse conjunto de canais o FDCC é estimado de acordo com o fluxograma mostrado na Figura 4.1. Inicialmente, o sinal de cada canal é dividido em  $M$  janelas não sobrepostas (que podem corresponder a um período entre estímulos transitórios ou múltiplos do período para estímulos em estado estacionário), e a Matriz Cruzada Espectral ( $\widehat{\mathbf{S}}_{yy}(f)$ ) é estimada pela Equação (4.5). Em seguida, é aplicada a decomposição de *Cholesky* da matriz complexa na matriz  $\widehat{\mathbf{S}}_{yy}(f)$ , obtendo uma matriz de mistura complexa como uma função da frequência com dimensão  $N \times N$ ,  $\mathbf{A}(f)_{NN}$ . Em seguida, 10.000 conjuntos de  $N$  sinais sintéticos são gerados no domínio da frequência como (Felix et al. 2007):

$$Y_{pi} = N_{pi}^x + j \cdot N_{pi}^y, \quad (4.12)$$

onde  $i$  e  $p$  indicam, respectivamente, a  $i$ -ésima janela do  $p$ -ésimo sinal (canal),  $j$  é a unidade imaginária.  $N_{pi}^x(f)$  e  $N_{pi}^y(f)$  são ruídos gaussianos independentes (média zero, variância igual a  $\sigma$ ), representando as partes real e imaginária, respectivamente. A matriz complexa  $\mathbf{A}(f)_{NN}$  é aplicada a cada um dos conjuntos de  $N$  sinais, resultando em um conjunto de sinais com a mesma matriz cruzada espectral dos dados de EEG. Em seguida, o MORD é aplicado a esses sinais, e o valor crítico do FDCC é obtido tomando o percentil para o nível de significância desejado,  $\alpha$ , conforme é demonstrado pela Figura 4.1.

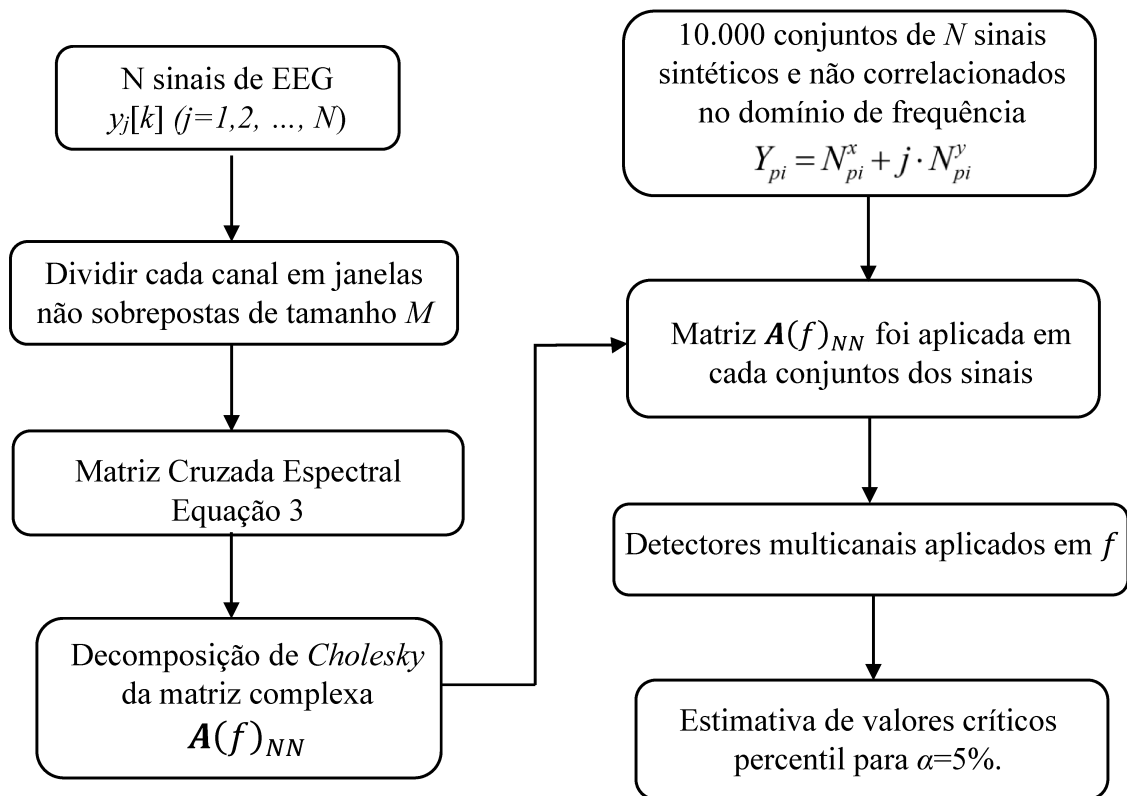


Figura 4.1 - Visão geral do fluxograma para obter valores críticos corrigidos por *Cholesky* no domínio da frequência (FDCC) para dados reais de EEG.

#### ESTUDOS DE SIMULAÇÃO COM RUÍDO COMUM EM UMA FREQUÊNCIA ESPECÍFICA

A simulação de Monte Carlo foi usada para o modelo de dados sintéticos a fim de avaliar a taxa de detecção e a taxa de FP para os valores críticos TDCC e FDCC. A Figura 4.2 mostra o



modelo linear representando o EEG durante a estimulação sensorial com dois ruídos. Neste modelo, uma senoide com frequência  $f_c$  foi adicionada, representando o ruído comum em uma frequência específica - simulando o efeito do ruído de linha. Considerando  $N$  canais de EEG ( $y_1, y_2, \dots, y_N$ ), cada conjunto de canais foi gerado no domínio do tempo pela equação (4.13):

$$y_j[n] = \sqrt{2\sigma_j SNR} \cos\left(\frac{2\pi f_0 n}{f_s}\right) + n_j[n] + A_c \cos\left(\frac{2\pi f_c n}{f_s}\right), \quad (4.13)$$

onde  $j$  é o índice do canal ( $1, 2, \dots, N$ ),  $f_s$  é a frequência de amostragem,  $f_0$  é a frequência de estimulação,  $SNR$  é a razão sinal-ruído desejada,  $A_c$  é a amplitude do ruído de linha simulado,  $\eta_j$  é o ruído branco não correlacionados com média zero e  $\sigma_j$  é a variância de ruído, respectivamente.

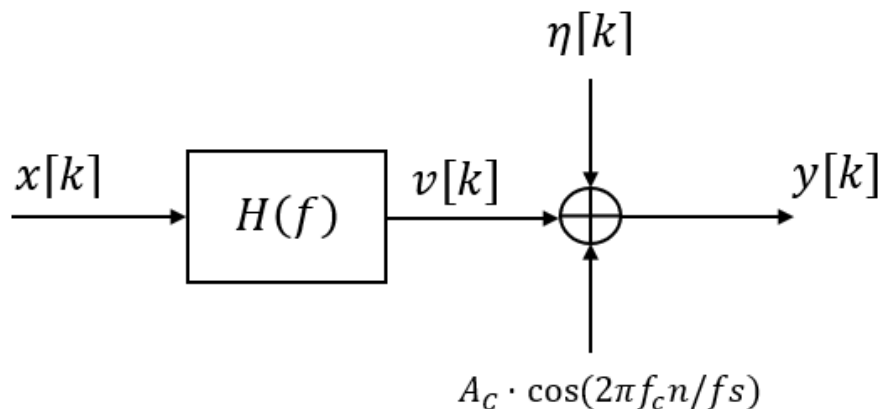


Figura 4.2 - Modelo linear representando o EEG durante a estimulação sensorial com ruído comum a uma frequência específica.  $x[k]$  é o sinal de estimulação filtrado pela função de transferência  $H(f)$ , resultando na resposta evocada  $v[k]$ . O sinal EEG,  $y[k]$ , é obtido adicionando o ruído gaussiano sem correlação com média zero  $\eta[k]$  e ruído comum a uma frequência específica.

Nas simulações, os mesmos parâmetros utilizados na análise dos dados de EEG foram utilizados. Assim,  $f_s$ ,  $f_0$  e  $f_c$  foram iguais a 600 Hz, 37,5 Hz e 60 Hz, respectivamente (ver seção 4.2.4). A taxa de detecção e a taxa de FP para os MORDs foram obtidas usando os valores críticos TDCC e FDCC para um nível de significância de 5%. Na estimação da taxa de detecção, os MORDs foram aplicados na frequência  $f_0$ , em seguida, contando o número de vezes que o valor do detector foi maior do que o valor crítico associado e dividindo por 10.000. A taxa de

FP foi estimada como a PD, no entanto, para representar a condição  $H_0$ , o SNR foi definido como zero.

#### 4.2.4 Bancos de Dados

##### *ESTIMULAÇÃO AUDITIVA*

Os sinais de EEG foram registrados por aproximadamente 84 segundos em cinco indivíduos normais (faixa etária: 21-29 anos) com audição normal (limiares comportamentais abaixo de 20 dB de nível de audição em frequências entre 500 e 4000 Hz) em cinco sessões em dias diferentes (mesmo conjunto de dados de EEG usado em Antunes et al. (2021)). Os experimentos foram realizados em uma cabine acusticamente isolada, localizada no NIAS/UFV, o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local (CEP/UFV N°.2.105.334).

Durante as sessões, tons AM com profundidade de modulação de 100% foram apresentados monauralmente na orelha direita, através de fones de ouvido intra-auriculares E-A-R Tone 5A (Aearo Technologies, EUA) a 70 SPL. A frequência da portadora usada foi de 1000 Hz com frequências de modulação de 37,5 Hz.

Os sinais de EEG foram registrados usando um amplificador de sinal biológico BrainNET BNT-36 (EMSA, Brasil) com filtro passa-banda variando de 1 Hz a 100 Hz, sem notch e frequência de amostragem de 600 Hz. As derivações utilizadas foram C3, C4, Pz, Cz, Fp2, F7, P4 e F8 com o terra em  $Fpz$  e  $A1$  de acordo com o padrão internacional 10-20. Após os registros, os sinais de EEG foram divididos em janelas ( $M=48$ ) de 1024 amostras (aproximadamente 1.7 segundos cada janela) e armazenados em um disco rígido para análise *offline*.

##### *AValiação DO DESEMPENHO DOS DETECTORES*

Para avaliar o desempenho dos valores críticos TDCC e TFCC para os MORDs, a taxa de detecção e a taxa de FP foram estimadas. Para isso, as técnicas MORD foram aplicadas aos dados multivariados ( $M = 48$  para MSC e CSM ou  $L=12$  para LFT) usando valores críticos ajustados para um nível de significância de 5%. A Tabela 4.1 mostra as derivações utilizadas em função do número de canais ( $N$ ). A ordem em que os canais foram incluídos priorizou os canais centrais, pois tinham a maior SNR (Herdman et al. 2002).

A taxa de detecção foi calculada usando 25 detecções possíveis na frequência de modulação (5 sujeitos x 5 dias), e a taxa de FP usando detecção nas dez frequências entre 32Hz e 38Hz (exceto a frequência de modulação), nas quais não são esperadas respostas evocadas pela estimulação sonora (apenas o EEG espontâneo é esperado nessas frequências).

A taxa de FP foi estimada a partir de um número finito de amostras, portanto, possui uma variância associada que gera variações em seu valor. Para avaliar se a taxa de FP foi significativamente diferente do caso univariado ( $N = 1$ ), o limite de confiança de 5% foi obtido considerando uma distribuição binomial com 250 amostras (5 voluntários x 5 dias x 10 frequências) e taxa de sucesso igual à taxa de FP para um canal ( $N = 1$ ), condição na qual o desempenho do detector não é afetado pela correlação entre canais (mesmo procedimento adotado em Miranda de Sá et al. 2022).

Tabela 4.1 - Número de sinais - N e derivações de EEG usadas na detecção.

Número de sinais	Derivação
1	C3
2	C3 e C4
4	C3, C4, PZ e CZ
6	C3, C4, PZ, CZ, FP2 e F7
8	C3, C4, PZ, CZ, FP2, F7, P4 e F8

## 4.3 Resultados

### 4.3.1 Estudos de simulação

A Figura 4.3 mostra a taxa de detecção e de FP para cada detector MMSC ( $\hat{\kappa}_N^2(f)$ ), MCSM ( $\hat{\rho}_N^2(f)$ ) e MLFT ( $\hat{\phi}_N(f)$ ) e suas respectivas, média aritmética -  $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f)$  e a média geométrica -  $\underline{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\underline{\rho}_y^2(f)$  e  $\underline{\phi}_y(f)$ , em função da amplitude do ruído comum ( $A_c$ ) usando os valores críticos FDCC e TDCC. A taxa de detecção usando o valor crítico obtido pelo FDCC foi menos afetado pelo aumento da amplitude do ruído simulado  $A_c$  do que o uso

do valor crítico obtido pelo TDCC. Em todos os casos, a taxa de FP permaneceu abaixo ou igual ao nível de significância (5%).

Além disso, o tempo computacional necessário para estimar os valores críticos FDCC e TDCC foi avaliado. O tempo médio do FDCC foi 27 vezes mais rápido que o TDCC, isso se deve ao fato de que o FDCC não precisa transformar o sinal para o domínio de frequência, cuja estimativa é baseada na *FFT*.

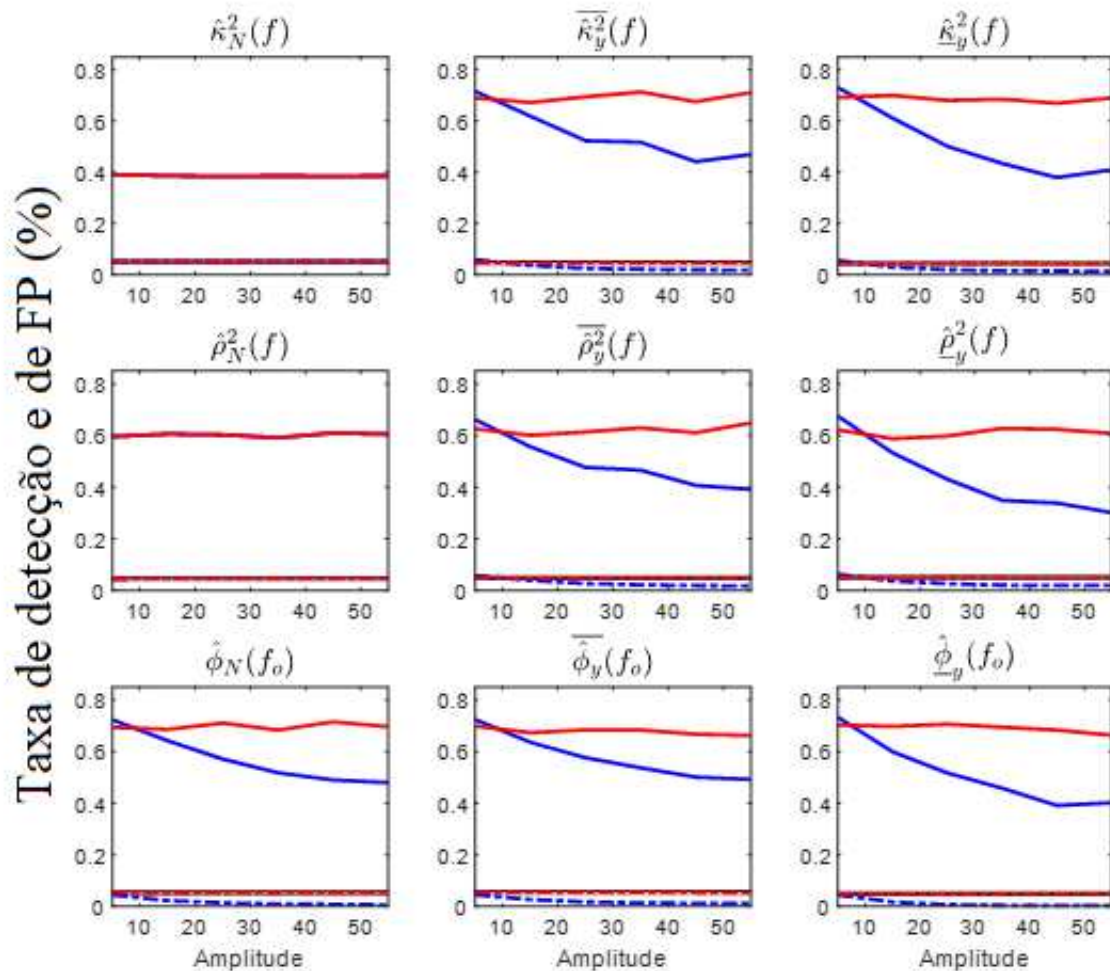


Figura 4.3 - Taxa de detecção e taxa de FP para cada detector MMSC ( $\hat{\kappa}_N^2(f)$ ), MCSM ( $\hat{\rho}_N^2(f)$ ) e MLFT ( $\hat{\phi}_N(f_o)$ ) e suas respectivas, média aritmética ( $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f_o)$ ) e a média geométrica ( $\hat{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\hat{\rho}_y^2(f)$  e  $\hat{\phi}_y(f_o)$ ) em função da amplitude do ruído comum ( $A_c$ ) usando os valores críticos do TDCC (linha azul) e FDCC (linha vermelha). Na figura, a taxa de detecção é mostrada em linhas contínuas e a taxa de FP em linhas pontilhadas. O  $A_c$  variou de 5 a 60 e o nível de significância foi igual a 5%.

### 4.3.2 Sinais de EEG

A Figura 4.4 apresenta a taxa de detecção e a taxa de FP para cada detector MMSC ( $\hat{\kappa}_N^2(f)$ ), MCSM ( $\hat{\rho}_N^2(f)$ ) e MLFT ( $\hat{\phi}_N(f_o)$ ) e suas respectivas, média aritmética ( $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f_o)$ ) e a média geométrica ( $\underline{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\underline{\rho}_y^2(f)$  e  $\underline{\phi}_y(f_o)$ ), obtidas com dados de EEG ao aplicar os valores críticos FDCC e TDCC como função de N.

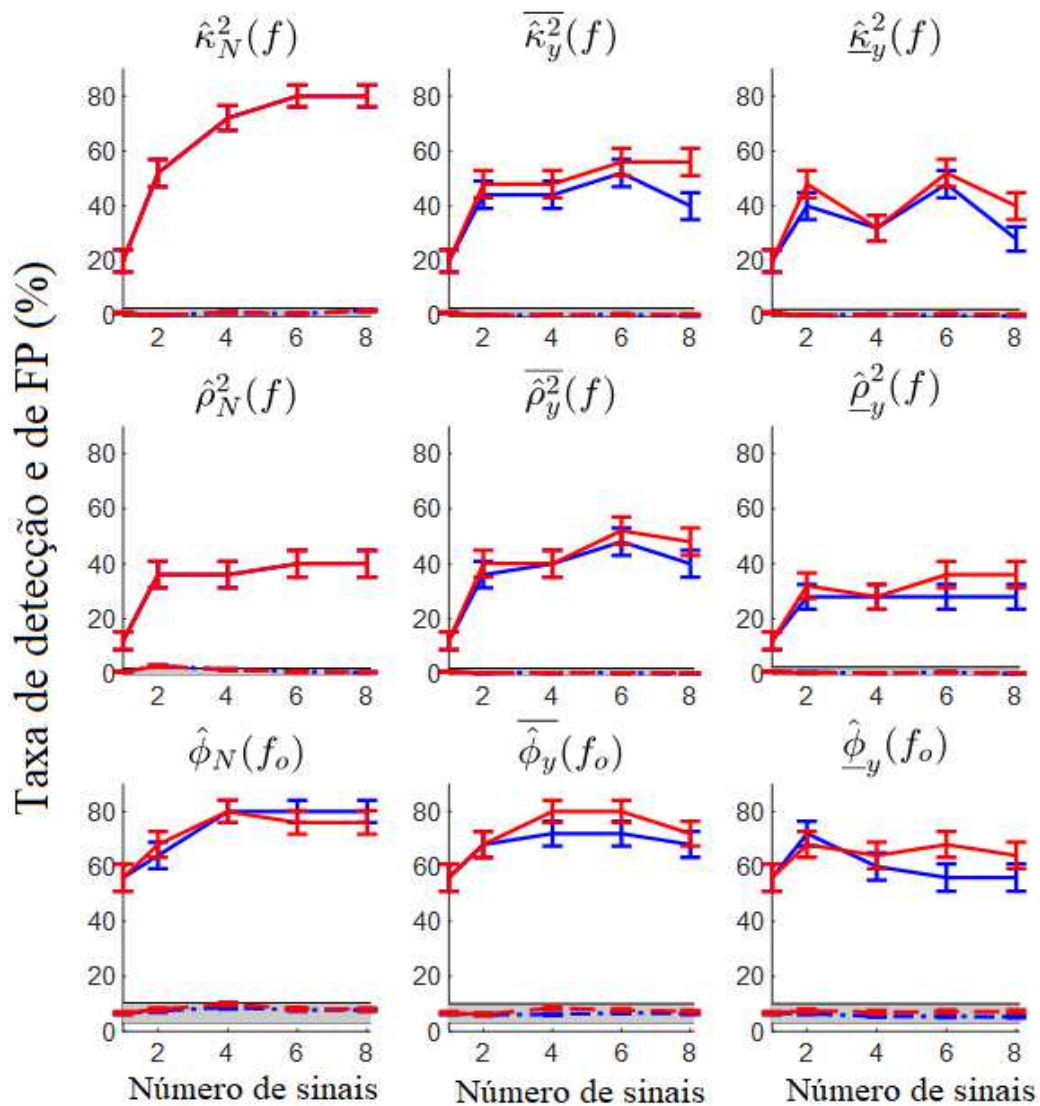


Figura 4.4 - A taxa de detecção e de FP para cada detector MMSC ( $\hat{\kappa}_N^2(f)$ ), MCSM ( $\hat{\rho}_N^2(f)$ ) e MLFT ( $\hat{\phi}_N(f_o)$ ) e suas respectivas, média aritmética ( $\bar{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\bar{\rho}_y^2(f)$  e  $\bar{\phi}_y(f_o)$ ) e a

média geométrica ( $\hat{\kappa}_y^2(f)$ ,  $\hat{\rho}_y^2(f)$  e  $\hat{\phi}_y(f)$ ) em função de N obtidas com dados de EEG ao aplicar os valores críticos FDCC (linha vermelha) e TDCC (linha azul). Na figura, a taxa de detecção é mostrada em linhas sólidas e a taxa de FP em linhas pontilhadas. Em todos os testes, M=48, L=12 e o nível de significância é igual a 5%. A área cinza representa os limites de confiança da taxa de FP.

Em todos os testes, exceto o MCSM (N=2), a taxa de FP permaneceu dentro do intervalo de confiança de 95%. Ao usar os valores críticos FDCC, a taxa de detecção foi sistematicamente maior (exceto para MLFT ( $\hat{\phi}_N(f_o)$ ) com N=6 e 8; a média geométrica do LFT ( $\hat{\phi}_y(f)$ ) com N=2) em relação aos valores críticos TDCC.

A Tabela 4.2 mostra a maior taxa de detecção obtida por cada detector para os valores críticos FDCC e TDCC usando dados de EEG.

Tabela 4.2 - A maior taxa de detecção para cada detector usando os valores críticos FDCC e TDCC.

ORDs	Número de sinais	Decomposição <i>Cholesky</i> no domínio da frequência		Decomposição <i>Cholesky</i> no domínio do tempo	
		Taxa de detecção (%)	FP (%)	Taxa de detecção (%)	FP (%)
$\hat{\kappa}_N^2(f)$	6	80	0,78	80	0,75
$\bar{\phi}_y(f)$	4	80	8,25	68	6,00
$\hat{\phi}_N(f_o)$	4	80	10,00	80	9,00
$\hat{\phi}_y(f)$	2	68	7,25	72	6,25
$\bar{\kappa}_y^2(f)$	6	56	0,50	52	0,50
$\bar{\rho}_y^2(f)$	6	52	0,25	48	0,25
$\hat{\kappa}_y^2(f)$	6	52	0,75	48	0,25
$\hat{\rho}_N^2(f)$	6	40	0,75	40	0,75
$\hat{\rho}_y^2(f)$	6	36	0,50	28	0,50

É importante destacar que tanto o MMSC quanto o MCSM são completamente imunes ao ruído comum de linha. Essa robustez dessas técnicas ao ruído foi observada e discutida em Zanotelli et al., 2021.

Dependendo das características dos dados, o método pode apresentar variações nas taxas de FP, como foi o caso dos dados de EEG, em que o FP ficou abaixo do limiar de 5% escolhido no método para alguns detectores, mas isso não impediu os métodos de realizarem o controle, mantendo a taxa de FP próxima do valor calculado para  $N = 1$ .

A vantagem do método da frequência nos dados de ASSR é mais nítida nos detectores baseados em MSC e CSM. Talvez isso possa ser explicado pelas características de fase dos dados, já que os detectores de teste-F utilizam somente as informações de amplitude.

## 4.4 Discussão

O FDCC para detecção de sinais usando dados multivariados mostrou-se altamente eficaz. Os resultados na Figura 4.3 demonstraram que o FDCC é mais imune do que o TDCC quando ruído de linha simulado é adicionado aos sinais. Essas descobertas foram confirmadas nos resultados reais de EEG (Figura 4.4), onde os resultados do FDCC (linhas vermelhas) foram sistematicamente superiores aos resultados do TDCC (linhas azuis). Além disso, o FDCC manteve a taxa de FP sob controle (como esperado a partir do TDCC - consulte Miranda de Sá et al., 2022) e foi computacionalmente mais rápido do que o TDCC.

Assim, a técnica apresentada neste trabalho é recomendada quando dados de ASSR multicanal estão disponíveis, nenhum procedimento de mitigação de ruído de linha foi realizado e a filtragem digital não é recomendada. Este foi o caso com o conjunto de dados disponível, uma vez que a resposta era esperada em torno de 40 Hz e a filtragem digital a 60 Hz reduziu a taxa de detecção (resultados não mostrados).

Por fim, conclui-se que é vantajoso utilizar o método proposto no domínio da frequência pois ele se mostrou computacionalmente mais rápido e apresenta um desempenho similar ao método no domínio do tempo, aumentando a detecção sem por outro lado aumentar a taxa de FP. O método na frequência também se mostrou mais confiável, pois o espectro-cruzado não é influenciável por outras componentes, como é o caso da correlação no domínio do tempo, podendo ser mais eficiente em questão de detecção, uma vez que o método no domínio da frequência possui especificidade de frequência. É claro que ambos os métodos teriam detecções similares no caso da utilização de filtros, mas por outro lado, componentes que poderiam ser de interesse na análise correm o risco de serem retirados pelos filtros também.

## 5. Conclusão

A implementação das estratégias de testes sequenciais representa um marco crucial na avaliação do desempenho dos protocolos de detecção de respostas evocadas em sinais de EEG. Essas abordagens incorporaram correção do valor crítico, além de estratégias fundamentadas em critérios de parada e análises estatísticas avançadas.

Algumas estratégias estudadas neste trabalho podem ser recomendadas como promissoras para futuras aplicações clínicas na detecção automatizada de resposta auditiva incorporada no dados de EEG multicanal. As melhorias propostas podem resultar na obtenção bem-sucedida de limiares auditivos eletrofisiológicos em voluntários com audição normal, sem necessidade de intervenção humana, como mostrado neste trabalho. Estes achados têm implicações significantes para a pesquisa e a prática clínica, ao oferecer um método objetivo e automatizado para a detecção de limiares auditivos.

Mais especificamente, a estratégia Vaz et al. (2023) proposta neste trabalho alcançou a maior redução do tempo de exame, cerca de 56% quando comparado ao teste único. E essa abordagem é uma estratégia de teste sequencial que gera valores críticos de detecção e não detecção, o que permite que o detector *online* encerre o teste a qualquer momento, no caso de detectar a presença ou a ausência de resposta. O método foi proposto com intuito de manter o nível de significância desejado após a conclusão de todos os testes, garantindo, dessa forma, o controle da taxa de FP. Os resultados obtidos sugerem que essa estratégia apresenta promissoras capacidades na identificação de respostas auditivas, alcançando tempos menores em comparação com as estratégias padrões, ao mesmo tempo em que mantém a sensibilidade do detector.

As técnicas MORDs ampliam a capacidade de detecção em testes estatísticos para identificar respostas evocadas. No entanto, alguns métodos MORD podem sofrer com a correlação entre canais, levando a uma taxa de FP superior ao nível de significância dos testes.

Para abordar essa questão, foram testados métodos conhecidos como correção de *FP* nos domínios do tempo (TDCC) e da frequência (FDCC). Os métodos implementados demonstraram eficácia no controle da taxa de FP, apresentando um aumento de sensibilidade em comparação com abordagens baseadas em canal único. Em comparação com o TDCC, o FDCC alcançou desempenho semelhante, além de oferecer a vantagem adicional de ser, em



média, 27 vezes mais rápido em termos de tempo computacional necessário para estimar o valor crítico. Além de possuir a vantagem de ser específico na detecção da frequência de interesse.

Acredita-se que os resultados obtidos proporcionam uma visão abrangente das capacidades e limitações das estratégias disponíveis, contribuindo para o campo da audiometria objetiva.

## 5.1 Trabalhos Futuros

- Aplicar as estratégias em um banco de dados mais extenso, otimizando os conjuntos de parâmetros que apresentaram os melhores desempenhos.
- Aplicar as estratégias equalizando ao máximo os parâmetros e o tipo de detector para todas as estratégias.
- Recomenda-se explorar bancos de dados contendo uma diversidade de estímulos e respostas evocadas.
- Avaliar a coleta de um novo banco de dados incorporando uma presença mais robusta de harmônicos, visando potencializar o desempenho do teste. Vale ressaltar que, no banco atual, apenas três harmônicos foram considerados devido à presença de filtros nos sinais, que restringem frequências superiores a 300 Hz.
- Analisar e ampliar a simulação de busca exaustiva, considerando variações no parâmetro  $M_{MÁX}$ .
- Sugere-se explorar a variação do  $M_{MÁX}$  em função da SNR.
- Analisar e estender a abordagem de variação do  $M_{STEP}$  durante a aplicação de um único teste, seguindo a estratégia proposta por Cebulla et al. (2015).
- Desenvolver novas estratégias de controle de Falsos Positivos (FP) com o objetivo de aprimorar a confiabilidade das estratégias propostas por Stürzebecher et al. (2005) e Cebulla et al. (2015).
- Estender os estudos métodos paramétricos *bootstrap*, aliados a simulações de Monte Carlo, para determinação do valor crítico, garantindo que o conjunto de dados mantenha a mesma covariância dos dados reais.
- Sugere-se a utilização de modelagem autorregressiva, incorporando, assim, a autocovariância dos dados.

## 6. Referências

- American Journal of Audiology. 2007. “Executive Summary and the Year 2007 Position Statement, Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs.” <https://doi.org/10.1044/policy.PS2007-00281>.
- Antunes, Felipe. 2018. “Estimativa Dos Limiares Auditivos Usando Eletroencefalograma Multicanal e Magnitude Quadrática Da Coerência Múltipla Com Valores Críticos Corrigidos Para Testes Sequenciais.” Master’s thesis, Associação entre Universidade Federal de São João del-Rei e Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais.
- Antunes, Felipe, and Leonardo Bonato Felix. 2019. “Comparison of Signal Preprocessing Techniques for Avoiding Spectral Leakage in Auditory Steady-State Responses.” *Research on Biomedical Engineering* 35 (3–4): 251–56. <https://doi.org/10.1007/s42600-019-00021-2>.
- Antunes, Felipe, Tiago Zanotelli, and Leonardo Bonato Felix. 2019. “Automated Detection of Auditory Response: Applying Sequential Detection Strategies with Constant Significance Level to Magnitude-Squared Coherence.” *International Journal of Audiology* 58 (9): 598–603. <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1610910>.
- Antunes, Felipe, Tiago Zanotelli, David Martin Simpson, and Leonardo Bonato Felix. 2021. “Multichannel Search Strategy for Improving the Detection of Auditory Steady-State Response.” *Medical & Biological Engineering & Computing* 59 (2): 391–99. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02323-z>.
- Aoyagi, Masaru, Yutaka Suzuki, Masashi Yokota, Hidekazu Furuse, Tomoo Watanabe, and Tsukasa Ito. 1999. “Reliability of 80-Hz Amplitude- Modulation-Following Response Detected by Phase Coherence.” *Audiology and Neurotology* 4 (1): 28–37. <https://doi.org/10.1159/000013817>.
- ASHA. 2005. “Guidelines for Manual Pure-Tone Threshold Audiometry.”
- ASHA - American Speech-Language-Hearing Association. n.d. “Effects of Hearing Loss on Development.” <https://www.asha.org/public/hearing/effects-of-hearing-loss-on-development/>.
- Attias, Joseph, Hanin Karawani, Rafi Shemesh, and Ben Nageris. 2014. “Predicting Hearing Thresholds in Occupational Noise-Induced Hearing Loss by Auditory Steady State

- Responses.” *Ear & Hearing* 35 (3): 330–38. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000001>.
- Bakhos, D., H. Vitaux, A. Villeneuve, S. Kim, E. Lescanne, V. Pigeon, J. M. Aoustin, P. Bordure, and J. Galvin. 2016. “The Effect of the Transducers on Paediatric Thresholds Estimated with Auditory Steady-State Responses.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273 (8): 2019–26. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3761-z>.
- Bazoni, H., T. Zanotelli, A. Floriano, T.R. Botelho, C. L. S. Tavares, and L.B. Felix. 2021. “Ajuste Do Nível de Significância Associado Ao Número de Detecções Consecutivas Aplicada a Detecção de Respostas Auditivas Em Regime Permanente.” In . <https://doi.org/10.20906/sbai.v1i1.2803>.
- Bechchristensen, Christian, Thomas Lunner, James Harte, Mike Rank, and Preben Kidmose. 2022. “Chirp-Evoked Auditory Steady-State Response: The Effect of Repetition Rate.” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 69 (2): 689–99. <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3103332>.
- Bharadwaj, Hari M., and Barbara G. Shinn-Cunningham. 2014. “Rapid Acquisition of Auditory Subcortical Steady State Responses Using Multichannel Recordings.” *Clinical Neurophysiology* 125 (9): 1878–88. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.011>.
- Carvalho, Jean Antônio da Silva. 2015. “Avaliação Da Magnitude Quadrática Da Coerência Múltipla Como Detector Objetivo de Respostas Auditivas Em Regime Permanente.” Associação entre Universidade Federal de São João del-Rei e Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais.
- Carvalho, Sarah Negreiros de, Guilherme Vettorazzi Vargas, Thiago Bulhões da Silva Costa, Harlei Miguel de Arruda Leite, Luís Coradine, Levy Boccato, Diogo Coutinho Soriano, and Romis Attux. 2021. “Space-Time Filter for SSVEP Brain-Computer Interface Based on the Minimum Variance Distortionless Response.” *Medical & Biological Engineering & Computing* 59 (5): 1133–50. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02345-7>.
- Casey, Kelly-Ann, and Susan A. Small. 2014. “Comparisons of Auditory Steady State Response and Behavioral Air Conduction and Bone Conduction Thresholds for Infants and Adults With Normal Hearing.” *Ear & Hearing* 35 (4): 423–39. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000021>.
- Cebulla, Mario, Ute Geiger, Rudolf Hagen, and Andreas Radeloff. 2017. “Device Optimised

- Chirp Stimulus for ABR Measurements with an Active Middle Ear Implant.” *International Journal of Audiology* 56 (8): 607–11. <https://doi.org/10.1080/14992027.2017.1314558>.
- Cebulla, Mario, Hannes Lurz, and Wafaa Shehata-Dieler. 2014. “Evaluation of Waveform, Latency and Amplitude Values of Chirp ABR in Newborns.” *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (4): 631–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.020>.
- Cebulla, Mario, and Ekkehard Stürzebecher. 2015. “Automated Auditory Response Detection: Further Improvement of the Statistical Test Strategy by Using Progressive Test Steps of Iteration.” *International Journal of Audiology* 54 (8): 568–72. <https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1017659>.
- Cebulla, Mario, Ekkehard Stürzebecher, and Claus Elberling. 2006. “Objective Detection of Auditory Steady-State Responses: Comparison of One-Sample and q-Sample Tests.” *Journal of the American Academy of Audiology* 17 (02): 093–103. <https://doi.org/10.3766/jaaa.17.2.3>.
- Chen, Jingjing, Qin Gong, and Fei Wu. 2016. “Deficits in the 30-Hz Auditory Steady-State Response in Patients with Major Depressive Disorder.” *NeuroReport* 27 (15): 1147–52. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000671>.
- Chesnaye, M. A., S. L. Bell, J. M. Harte, and D. M. Simpson. 2018. “Objective Measures for Detecting the Auditory Brainstem Response: Comparisons of Specificity, Sensitivity and Detection Time.” *International Journal of Audiology*. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/14992027.2018.1447697>.
- Chesnaye, Michael Alexander, Steven L. Bell, James Michael Harte, and David Martin Simpson. 2020. “The Convolutional Group Sequential Test: Reducing Test Time for Evoked Potentials.” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 67 (3): 697–705. <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2919696>.
- Chesnaye, Michael Alexander, Steven Lewis Bell, James Michael Harte, Lisbeth Birkelund Simonsen, Anisa Sadru Visram, Michael Anthony Stone, Kevin James Munro, and David Martin Simpson. 2023. “Modified T 2 Statistics for Improved Detection of Aided Cortical Auditory Evoked Potentials in Hearing-Impaired Infants.” *Trends in Hearing* 27 (January): 233121652311540. <https://doi.org/10.1177/23312165231154035>.
- Cohen, Lawrence T., Field W. Rickards, and Graeme M. Clark. 1991. “A Comparison of

- Steady-state Evoked Potentials to Modulated Tones in Awake and Sleeping Humans.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 90 (5): 2467–79. <https://doi.org/10.1121/1.402050>.
- D’haenens, Wendy, Ingeborg Dhooge, Eddy De Vel, Leen Maes, Annelies Bockstael, and Bart M. Vinck. 2007. “Auditory Steady-State Responses to MM and Exponential Envelope AM 2 /FM Stimuli in Normal-Hearing Adults.” *International Journal of Audiology* 46 (8): 399–406. <https://doi.org/10.1080/14992020701347329>.
- D’haenens, Wendy, Bart M. Vinck, Leen Maes, Annelies Bockstael, Hannah Keppler, Birgit Philips, Freya Swinnen, and Ingeborg Dhooge. 2010. “Determination and Evaluation of Clinically Efficient Stopping Criteria for the Multiple Auditory Steady-State Response Technique.” *Clinical Neurophysiology* 121 (8): 1267–78. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.03.008>.
- Dau, Torsten, Oliver Wegner, Volker Mellert, and Birger Kollmeier. 2000. “Auditory Brainstem Responses with Optimized Chirp Signals Compensating Basilar-Membrane Dispersion.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 107 (3): 1530–40. <https://doi.org/10.1121/1.428438>.
- Dimitrijevic, Andrew, M. Sasha John, and Terence W. Picton. 2004. “Auditory Steady-State Responses and Word Recognition Scores in Normal-Hearing and Hearing-Impaired Adults.” *Ear & Hearing* 25 (1): 68–84. <https://doi.org/10.1097/01.AUD.0000111545.71693.48>.
- Dimitrijevic, Andrew, Sasha M. John, Patricia Van Roon, David W. Purcell, Julija Adamonis, Jodi Ostroff, Julian M. Nedzelski, and Terence W. Picton. 2002. “Estimating the Audiogram Using Multiple Auditory Steady-State Responses.” *Journal of the American Academy of Audiology* 13 (04): 205–24. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715964>.
- Dobie, Robert A., and Michael J. Wilson. 1989. “Analysis of Auditory Evoked Potentials by Magnitude-Squared Coherence.” *Ear and Hearing* 10 (1): 2–13. <https://doi.org/10.1097/00003446-198902000-00002>.
- . 1993. “Objective Response Detection in the Frequency Domain.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials* 88 (6): 516–24. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(93\)90040-V](https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90040-V).
- . 1994. “Objective Detection of 40 Hz Auditory Evoked Potentials: Phase Coherence

- vs. Magnitude-Squared Coherence.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 92 (5): 405–13. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90017-5).
- . 1996. “A Comparison of t Test, F Test, and Coherence Methods of Detecting Steady-State Auditory-Evoked Potentials, Distortion-Product Otoacoustic Emissions, or Other Sinusoids.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 100 (4): 2236–46. <https://doi.org/10.1121/1.417933>.
- Dolphin, W.F, and D.C Mountain. 1992. “The Envelope Following Response: Scalp Potentials Elicited in the Mongolian Gerbil Using Sinusoidally AM Acoustic Signals.” *Hearing Research* 58 (1): 70–78. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90010-K](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90010-K).
- Dun, B. Van, J. Wouters, and M. Moonen. 2007. “Improving Auditory Steady-State Response Detection Using Independent Component Analysis on Multichannel EEG Data.” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54 (7): 1220–30. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.897327>.
- Dun, Bram Van, Jan Wouters, and Marc Moonen. 2009. “Optimal Electrode Selection for Multi-Channel Electroencephalogram Based Detection of Auditory Steady-State Responses.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 126 (1): 254–68. <https://doi.org/10.1121/1.3133872>.
- Ehrmann-Müller, Désirée, Wafaa Shehata-Dieler, Amien Alzoubi, Rudolf Hagen, and Mario Cebulla. 2021. “Using ASSR with Narrow-Band Chirps to Evaluate Hearing in Children and Adults.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 278 (1): 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06053-0>.
- Elberling, Claus, Johannes Callø, and Manuel Don. 2010. “Evaluating Auditory Brainstem Responses to Different Chirp Stimuli at Three Levels of Stimulation.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 128 (1): 215–23. <https://doi.org/10.1121/1.3397640>.
- Elberling, Claus, and Manuel Don. 2010. “A Direct Approach for the Design of Chirp Stimuli Used for the Recording of Auditory Brainstem Responses.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 128 (5): 2955–64. <https://doi.org/10.1121/1.3489111>.
- Elberling, Claus, Manuel Don, Mario Cebulla, and Ekkehard Stürzebecher. 2007. “Auditory Steady-State Responses to Chirp Stimuli Based on Cochlear Traveling Wave Delay.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 122 (5): 2772–85.

<https://doi.org/10.1121/1.2783985>.

- Eloi, Brenda Ferreira da Silva, Felipe Antunes, and Leonardo Bonato Felix. 2018. “Improving the Detection of Auditory Steady-State Responses near 80 Hz Using Multiple Magnitude-Squared Coherence and Multichannel Electroencephalogram.” *Biomedical Signal Processing and Control* 42 (April): 158–61. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.01.017>.
- Farinetti, A., A. Raji, H. Wu, B. Wanna, and C. Vincent. 2018. “International Consensus (ICON) on Audiological Assessment of Hearing Loss in Children.” *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 135 (1): S41–48. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.008>.
- Felix, Leonardo B., Moisés C. Gonçalves, Tiago Zanotelli, Antonio M.F.L. Miranda de Sá, and David M. Simpson. 2020. “The Global Beta Test for Hidden Periodicities in Signals and Its Extensions to Multivariate Systems.” *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 195 (October): 105550. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105550>.
- Felix, Leonardo Bonato, Felipe Antunes, Jean Antônio da Silva Carvalho, Márcio Falcão dos Santos Barroso, and Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá. 2018. “Comparison of Univariate and Multivariate Magnitude-Squared Coherences in the Detection of Human 40-Hz Auditory Steady-State Evoked Responses.” *Biomedical Signal Processing and Control* 40 (February): 234–39. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2017.09.024>.
- Felix, Leonardo Bonato, Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá, Antonio Fernando Catelli Infantosi, and Hani Camille Yehia. 2007. “Multivariate Objective Response Detectors (MORD): Statistical Tools for Multichannel EEG Analysis During Rhythmic Stimulation.” *Annals of Biomedical Engineering* 35 (3): 443–52. <https://doi.org/10.1007/s10439-006-9231-4>.
- Felix, Leonardo Bonato, Paulo Fábio Figueiredo Rocha, Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes, and Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá. 2018. “Multivariate Approach for Estimating the Local Spectral F-Test and Its Application to the EEG during Photic Stimulation.” *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 162 (August): 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.05.010>.
- Felix, Leonardo Bonato, Paulo Fábio Rocha, Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes, and Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá. 2017. “Improving the Detection of Evoked Responses to Periodic Stimulation by Using Bivariate Local Spectral F-Test –

- Application to EEG during Photic Stimulation.” *Medical Engineering and Physics* 48: 176–80. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2017.06.032>.
- Flanagan, J. G., and G. F. A. Harding. 1988. “Multi-Channel Visual Evoked Potentials in Early Compressive Lesions of the Chiasm.” *Documenta Ophthalmologica* 69 (3): 271–81. <https://doi.org/10.1007/BF00154408>.
- François, Martine, Natacha Teissier, Gwladys Barthod, and Yoldos Nasra. 2012. “Sedation for Children 2 to 5 Years of Age Undergoing Auditory Brainstem Response and Auditory Steady State Responses Recordings.” *International Journal of Audiology* 51 (4): 282–86. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.601469>.
- Fridman, Jacob, Rosario Zappulla, Michael Bergelson, Edward Greenblatt, Leonard Mails, Frank Morrell, and Tom Hoepfner. 1984. “Application of Phase Spectral Analysis for Brain Stem Auditory Evoked Potential Detection in Normal Subjects and Patients with Posterior Fossa Tumors.” *International Journal of Audiology* 23 (1): 99–113. <https://doi.org/10.3109/00206098409072825>.
- Frota, Silvana. 2003. *Fundamentos Em Fonoaudiologia: Audiologia*.
- Galambos, R, S Makeig, and P J Talmachoff. 1981. “A 40-Hz Auditory Potential Recorded from the Human Scalp.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78 (4): 2643–47. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.4.2643>.
- Geisler, C. Daniel. 1960. “Average Responses to Clicks in Man Recorded by Scalp Electrodes.” MASSACHUSETTS. <https://www.semanticscholar.org/paper/Average-responses-to-clicks-in-man-recorded-by-Geisler/eb0d75421f7c61a95c6599d8deedb9e5e3599866>.
- Gransier, Robin, Michael Hofmann, Astrid van Wieringen, and Jan Wouters. 2021. “Stimulus-Evoked Phase-Locked Activity along the Human Auditory Pathway Strongly Varies across Individuals.” *Scientific Reports* 11 (1): 143. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80229-w>.
- Hamad, Hanan, Nilesh J. Washnik, and Chandan H. Suresh. 2023. “Next-Generation Auditory Steady-State Responses in Normal-Hearing Adults: A Pilot Test–Retest Reliability Study.” *Journal of Otorhinolaryngology, Hearing and Balance Medicine* 4 (2): 6. <https://doi.org/10.3390/ohbm4020006>.
- HARRIS, J. D. 1946. “Free Voice and Pure Tone Audiometer for Routine Testing of Auditory Acuity; Studies on Comparative Efficiency.” *Archives of Otolaryngology* 44 (4): 452–67.



- <https://doi.org/10.1001/archotol.1946.00680060473009>.
- Hayat, Hanna, Amit Marmelshtein, Aaron J. Krom, Yaniv Sela, Ariel Tankus, Ido Strauss, Firas Fahoum, Itzhak Fried, and Yuval Nir. 2022. “Reduced Neural Feedback Signaling despite Robust Neuron and Gamma Auditory Responses during Human Sleep.” *Nature Neuroscience* 25 (7): 935–43. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01107-4>.
- Herdman, Anthony T., Otavio Lins, Patricia Van Roon, David R. Stapells, Michael Scherg, and Terence W. Picton. 2002. “Intracerebral Sources of Human Auditory Steady-State Responses.” *Brain Topography* 15 (2): 69–86. <https://doi.org/10.1023/A:1021470822922>.
- Hochberg, Yosef, and Ajit C. Tamhane. 1987. *Multiple Comparison Procedures*. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470316672>.
- Houser, Dorian S., and James J. Finneran. 2006. “Variation in the Hearing Sensitivity of a Dolphin Population Determined through the Use of Evoked Potential Audiometry.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 120 (6): 4090–99. <https://doi.org/10.1121/1.2357993>.
- Hughson, Walter, and H.D. Westlake. 1944. “Manual for Program Outline for Rehabilitation of Aural Casualties Both Military and Civilian.” *Transactions of the American Academy of Ophthalmology & Otolaryngology* Suppl: 3–15.
- Israelsson, Kjell-Erik, Renata Bogo, and Erik Berninger. 2015. “Reliability in Hearing Threshold Prediction in Normal-Hearing and Hearing-Impaired Participants Using Mixed Multiple ASSR.” *Journal of the American Academy of Audiology* 26 (03): 299–310. <https://doi.org/10.3766/jaaa.26.3.9>.
- Jianbiao, Mai, Wang Xinzui, Li Zhaobo, Liu Juan, Zhang Zhongwei, and Fu Hui. 2022. “EEG Signal Classification of Tinnitus Based on SVM and Sample Entropy.” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, July, 1–15. <https://doi.org/10.1080/10255842.2022.2075698>.
- John, M. Sasha, David W. Purcell, Andrew Dimitrijevic, and Terence W. Picton. 2002. “Advantages and Caveats When Recording Steady-State Responses to Multiple Simultaneous Stimuli.” *Journal of the American Academy of Audiology* 13 (5): 246–59. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715968>.
- John, Michael S., Otavio G. Lins, Brigitte L. Boucher, and Terence W. Picton. 1998. “Multiple Auditory Steady-State Responses (MASTER): Stimulus and Recording Parameters.”

- International Journal of Audiology* 37 (2): 59–82.  
<https://doi.org/10.3109/00206099809072962>.
- John, Michael Sasha, David K. Brown, Patricia J. Muir, and Terence W. Picton. 2004. “Recording Auditory Steady-State Responses in Young Infants.” *Ear and Hearing* 25 (6): 539–53. <https://doi.org/10.1097/01.AUD.0000148050.80749.AC>.
- Kay, Steven M. 1998. *Fundamentals of Statistical Signal Processing, Volume I: Estimation Theory/Volume II: Detection Theory. Digital Signal Processing*.
- Keintzel, Thomas, Tobias Raffelsberger, Lisa Niederwanger, Gina Gundacker, and Thomas Rasse. 2023. “Systematic Literature Review and Early Benefit of Cochlear Implantation in Two Pediatric Auditory Neuropathy Cases.” *Journal of Personalized Medicine* 13 (5): 848. <https://doi.org/10.3390/jpm13050848>.
- Komazec, Zoran, Slobodanka Lemajic-Komazec, Rajko Jovic, Congor Nadj, Ljiljana Jovancevic, and Slobodan Savovic. 2010. “Comparison between Auditory Steady-State Responses and Pure-Tone Audiometry.” *Vojnosanitetski Pregled* 67 (9): 761–65. <https://doi.org/10.2298/VSP1009761K>.
- Korczak, Peggy, Jennifer Smart, Rafael Delgado, Theresa M. Strobel, and Christina Bradford. 2012. “Auditory Steady-State Responses.” *Journal of the American Academy of Audiology* 23 (03): 146–70. <https://doi.org/10.3766/jaaa.23.3.3>.
- Li, Chuan-Ming, Xinzhi Zhang, Howard J. Hoffman, Mary Frances Cotch, Christa L. Themann, and M. Roy Wilson. 2014. “Hearing Impairment Associated With Depression in US Adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010.” *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 140 (4): 293. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.42>.
- Lins, Otavio G., and Terence W. Picton. 1995. “Auditory Steady-State Responses to Multiple Simultaneous Stimuli.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 96 (5): 420–32. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(95\)00048-W](https://doi.org/10.1016/0168-5597(95)00048-W).
- Lins, Otávio Gomes. 2002. “Audiometria Fisiológica Tonal Utilizando Respostas de Estado Estável Auditivas Do Tronco Cerebral / Frequency-Specific Audiometry Using Brainstem Auditory Steady-State Responses.” Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo.
- Lopes, Andréa Cintra, Graziella Simeão Munhoz, and Amanda Bozza. 2015. “Audiometria

- Tonal Liminar e de Altas Frequências.” *Tratado de Audiologia*, 57–67.
- Luke, Robert, Astrid De Vos, and Jan Wouters. 2017. “Source Analysis of Auditory Steady-State Responses in Acoustic and Electric Hearing.” *NeuroImage* 147 (February): 568–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.023>.
- Luts, Heleen, Bram Van Dun, Jane Alaerts, and Jan Wouters. 2008. “The Influence of the Detection Paradigm in Recording Auditory Steady-State Responses.” *Ear and Hearing* 29 (4): 638–50. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e318174f051>.
- Luts, Heleen, and Jan Wouters. 2005a. “Comparison of MASTER and AUDERA for Measurement of Auditory Steady-State Responses.” *International Journal of Audiology* 44 (4): 244–53. <https://doi.org/10.1080/14992020500057780>.
- Maanen, Anna Van, and David R. Stapells. 2005. “Comparison of Multiple Auditory Steady-State Responses (80 versus 40 Hz) and Slow Cortical Potentials for Threshold Estimation in Hearing-Impaired Adults.” *International Journal of Audiology* 44 (11): 613–24. <https://doi.org/10.1080/14992020500258628>.
- . 2010. “Multiple-ASSR Thresholds in Infants and Young Children with Hearing Loss.” *Journal of the American Academy of Audiology* 21 (08): 535–45. <https://doi.org/10.3766/jaaa.21.8.5>.
- Maeda, Hidehiko, Eiko Tamashige, Narumi Iwasaki, Daisuke Urano, and Ayaka Kanazawa. 2017. “Evaluation of Hearing Sensitivity in Young Adults With Normal Hearing Using a 40-Hz Auditory Steady-State Response With CE-Chirp.” *American Journal of Audiology* 26 (2): 99–109. [https://doi.org/10.1044/2016\\_AJA-16-0058](https://doi.org/10.1044/2016_AJA-16-0058).
- Mahajan, Yatin, Chris Davis, and Jeeseun Kim. 2014. “Attentional Modulation of Auditory Steady-State Responses.” Edited by Manuel S. Malmierca. *PLoS ONE* 9 (10): e110902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110902>.
- Manting, Cassia Low, Lau M. Andersen, Balazs Gulyas, Fredrik Ullén, and Daniel Lundqvist. 2020. “Attentional Modulation of the Auditory Steady-State Response across the Cortex.” *NeuroImage* 217 (August): 116930. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116930>.
- Mardia, K. V. 1975. “Statistics of Directional Data.” *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 37 (3): 349–71. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1975.tb01550.x>.
- McKearney, Richard M., Steven L. Bell, Michael A. Chesnaye, and David M. Simpson. 2022.

- “Auditory Brainstem Response Detection Using Machine Learning: A Comparison With Statistical Detection Methods.” *Ear & Hearing* 43 (3): 949–60. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001151>.
- . 2023. “Optimising Weighted Averaging for Auditory Brainstem Response Detection.” *Biomedical Signal Processing and Control* 83 (May): 104676. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.104676>.
- Ministério da Saúde. 2012. “Diretrizes de Atenção Da Triagem Auditiva Neonatal.”
- Miranda de Sá, A. M. F. L., A. F.C. Infantosi, and D. M. Simpson. 2002. “Coherence between One Random and One Periodic Signal for Measuring the Strength of Responses in the Electro-Encephalogram during Sensory Stimulation.” *Medical and Biological Engineering and Computing* 40 (1): 99–104. <https://doi.org/10.1007/BF02347702>.
- Miranda de Sa, A.M.F.L., L.B. Felix, and A.F.C. Infantosi. 2004. “A Matrix-Based Algorithm for Estimating Multiple Coherence of a Periodic Signal and Its Application to the Multichannel EEG During Sensory Stimulation.” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51 (7): 1140–46. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827952>.
- Miranda de Sá, Antonio Mauricio F.L., and Leonardo B. Felix. 2003. “Multi-Channel Evoked Response Detection Using Only Phase Information.” *Journal of Neuroscience Methods* 129 (1): 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(03\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(03)00152-3).
- Miranda De Sá, Antonio Mauricio F.L., Leonardo B. Felix, and Antonio Fernando C. Infantosi. 2004. “A Matrix-Based Algorithm for Estimating Multiple Coherence of a Periodic Signal and Its Application to the Multichannel EEG during Sensory Stimulation.” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51 (7): 1140–46. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827952>.
- Miranda de Sá, Antonio Mauricio F.L., Danton D. Ferreira, Edson W. Dias, Eduardo M.A.M. Mendes, and Leonardo B. Felix. 2009. “Coherence Estimate between a Random and a Periodic Signal: Bias, Variance, Analytical Critical Values, and Normalizing Transforms.” *Journal of the Franklin Institute* 346 (9): 841–53. <https://doi.org/10.1016/j.jfranklin.2009.07.009>.
- Miranda de Sá, Antonio Mauricio F.L., Tiago Zanotelli, Eduardo M.A.M. Mendes, Leonardo B. Felix, and David M. Simpson. 2022. “Considering the Effect of Correlation between the Channels in Multivariate Detectors for Evoked Responses in the

- Electroencephalogram.” *Biomedical Signal Processing and Control* 71 (January): 103111. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103111>.
- Moore, Bruce R. 1980. “A Modification of the Rayleigh Test for Vector Data.” *Biometrika* 67 (1): 175. <https://doi.org/10.2307/2335330>.
- Mourtzouchos, Konstantinos, Maria Riga, Mario Cebulla, Vasilios Danielides, and Stefanos Naxakis. 2018. “Comparison of Click Auditory Brainstem Response and Chirp Auditory Steady-State Response Thresholds in Children.” *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 112 (September): 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.037>.
- Mühler, Roland, Katrin Mentzel, and Jesko Verhey. 2012. “Fast Hearing-Threshold Estimation Using Multiple Auditory Steady-State Responses with Narrow-Band Chirps and Adaptive Stimulus Patterns.” *The Scientific World Journal* 2012: 1–7. <https://doi.org/10.1100/2012/192178>.
- Mühler, Roland, Torsten Rahne, Katrin Mentzel, and Jesko L. Verhey. 2014. “40-Hz Multiple Auditory Steady-State Responses to Narrow-Band Chirps in Sedated and Anaesthetized Infants.” *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (5): 762–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.02.005>.
- Norton, Susan J., Michael P. Gorga, Judith E. Widen, Richard C. Folsom, Yvonne Siningler, Barbara Cone-Wesson, Betty R. Vohr, Kelley Mascher, and and Kristin Fletcher. 2000. “Identification of Neonatal Hearing Impairment: Evaluation of Transient Evoked Otoacoustic Emission, Distortion Product Otoacoustic Emission, and Auditory Brain Stem Response Test Performance.” *Ear and Hearing* 21 (5): 508–28. <https://doi.org/10.1097/00003446-200010000-00013>.
- Passos, Marcos Aurelio Freire Ferraz, Antônio Maurício Ferreira Leite Miranda de Sá, Felipe Antunes, and Leonardo Bonato Felix. 2022. “A New Approach to Predict the Performance of Objective Response Detectors from Monte Carlo Simulations.” *Research on Biomedical Engineering* 38 (4): 1113–19. <https://doi.org/10.1007/s42600-022-00243-x>.
- Petitot, Charles, Lionel Collet, and John D. Durrant. 2005. “Auditory Steady-State Responses (ASSR): Effects of Modulation and Carrier Frequencies.” *International Journal of Audiology* 44 (10): 567–73. <https://doi.org/10.1080/14992020500258560>.
- Picton, Terence W., Andrew Dimitrijevic, and M. Sasha John. 2002. “Multiple Auditory

- Steady-State Responses.” *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 111 (5\_suppl): 16–21. <https://doi.org/10.1177/00034894021110S504>.
- Picton, Terence W., M. Sasha John, Andrew Dimitrijevic, and David Purcell. 2003. “Human Auditory Steady-State Responses.” *International Journal of Audiology* 42 (4): 177–219. <https://doi.org/10.3109/14992020309101316>.
- Picton, Terence W., Jiri Vajsar, Rosendo Rodriguez, and Kenneth B. Campbell. 1987. “Reliability Estimates for Steady-State Evoked Potentials.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 68 (2): 119–31. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90039-6).
- Poulsen, C., T. W. Picton, and T. Paus. 2007. “Age-Related Changes in Transient and Oscillatory Brain Responses to Auditory Stimulation in Healthy Adults 19-45 Years Old.” *Cerebral Cortex* 17 (6): 1454–67. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl056>.
- Purcell, David W., and M. Sasha John. 2010. “Evaluating the Modulation Transfer Function of Auditory Steady State Responses in the 65 Hz to 120 Hz Range.” *Ear & Hearing* 31 (5): 667–78. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181e0863b>.
- Rahne, Torsten, Jesko L. Verhey, and Roland Mühler. 2013. “Sorted Averaging Improves Quality of Auditory Steady-State Responses.” *Journal of Neuroscience Methods* 216 (1): 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.04.004>.
- Regan, David. 1989. *Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields*.
- Rocha, Paulo Fábio F., Leonardo B. Felix, Antonio Mauricio F.L. Miranda de Sá, and Eduardo M.A.M. Mendes. 2016. “Multivariate Evoked Response Detection Based on the Spectral F -Test.” *Journal of Neuroscience Methods* 264 (May): 113–18. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.005>.
- Rodrigues, Gabriela Ribeiro Ivo, and Doris Ruthy Lewis. 2014. “Establishing Auditory Steady-State Response Thresholds to Narrow Band CE-Chirps® in Full-Term Neonates.” *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (2): 238–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.11.012>.
- Santos, T. S., J. J. Silva, O. G. Lins, D. B. Melges, and C. J. Tierra-Criollo. 2016. “Detection Efficiency of Auditory Steady State Evoked by Modulated Noise.” *Hearing Research* 339: 125–31. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.017>.
- Sardari, Sara, Zahra Jafari, Hamid Haghani, and Hossain Talebi. 2015. “Hearing Aid Validation

- Based on 40 Hz Auditory Steady-State Response Thresholds.” *Hearing Research* 330 (December): 134–41. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.09.004>.
- Seidel, David Ulrich, Tobias Angelo Flemming, Jonas Jae-Hyun Park, and Stephan Remmert. 2015. “Hearing Threshold Estimation by Auditory Steady-State Responses with Narrow-Band Chirps and Adaptive Stimulus Patterns: Implementation in Clinical Routine.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 272 (1): 51–59. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2830-4>.
- Shore, Susan E., and Alfred L. Nuttall. 1985. “High-Synchrony Cochlear Compound Action Potentials Evoked by Rising Frequency-Swept Tone Bursts.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 78 (4): 1286–95. <https://doi.org/10.1121/1.392898>.
- Siegel, Sidney, and N. John Castellan Jr. 1988. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. McGraw-Hill Book Company.
- Sininger, Yvonne S., Lisa L. Hunter, Deborah Hayes, Patricia A. Roush, and Kristin M. Uhler. 2018. “Evaluation of Speed and Accuracy of Next-Generation Auditory Steady State Response and Auditory Brainstem Response Audiometry in Children With Normal Hearing and Hearing Loss.” *Ear and Hearing* 39 (6): 1207–23. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000580>.
- Sininger, Yvonne S., Lisa L. Hunter, Patricia A. Roush, Sue Windmill, Deborah Hayes, and Kristin M. Uhler. 2020. “Protocol for Rapid, Accurate, Electrophysiologic, Auditory Assessment of Infants and Toddlers.” *Journal of the American Academy of Audiology* 31 (6): 455–68. <https://doi.org/10.3766/jaaa.19046>.
- Souza, José Henrique Ferreira de, Tiago Zanotelli, Leonardo Bonato Felix, and Felipe Antunes. 2023. “Estimation of Spectral Components of Auditory Steady-State Response Using Least Squares and Phase Compensation for Objective Response Detectors.” *Biomedical Signal Processing and Control* 81 (March): 104413. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104413>.
- Stapellst, David R., Dean Linden, J. Braxton Suffield, Gilles Hamel, and Terence W. Picton. 1984. “Human Auditory Steady State Potentials.” *Ear and Hearing* 5 (2): 105–13. <https://doi.org/10.1097/00003446-198403000-00009>.
- Stürzebecher, Ekkehard, and Mario Cebulla. 2013. “Automated Auditory Response Detection: Improvement of the Statistical Test Strategy.” *International Journal of Audiology* 52 (12):

- 861–64. <https://doi.org/10.3109/14992027.2013.822995>.
- Stürzebecher, Ekkehard, Mario Cebulla, and Claus Elberling. 2005. “Automated Auditory Response Detection: Statistical Problems with Repeated Testing.” *International Journal of Audiology* 44 (2): 110–17. <https://doi.org/10.1080/14992020400029228>.
- Stürzebecher, Ekkehard, Mario Cebulla, and K.-D. Wernecke. 1999. “Objective Response Detection in the Frequency Domain: Comparison of Several q-Sample Tests.” *Audiology and Neurotology* 4 (1): 2–11. <https://doi.org/10.1159/000013815>.
- Stürzebecher, Ekkehard, Mario Cebulla, and K. D. Wernecke. 2001. “Objective Detection of Transiently Evoked Otoacoustic Emissions.” *Scandinavian Audiology* 30 (2): 78–88. <https://doi.org/10.1080/010503901300112185>.
- Tenório, Grayson Amorim, Sílvia Ferrite, Priscila Teive, and Argollo Dultra. 2007. “Estimativa Do Diferencial Entre Os Limiares Auditivos Subjetivos e Eletrofisiológicos Em Adultos Normouvintes Summary Estimate of The Differential Between Pure-Tone and Click ABR Thresholds in Normal Hearing Adults.” *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 11 (1): 54–59.
- Tlumak, Abreena I., John D. Durrant, Rafael E. Delgado, and J. Robert Boston. 2012. “Steady-State Analysis of Auditory Evoked Potentials over a Wide Range of Stimulus Repetition Rates in Awake vs. Natural Sleep.” *International Journal of Audiology* 51 (5): 418–23. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.645509>.
- Urichuk, Matthew, Vijayalakshmi Easwar, Susan Scollie, and David Purcell. 2022. “Performance of Statistical Indicators in the Objective Detection of Speech-Evoked Envelope Following Responses.” *Ear and Hearing* 43 (6): 1669–77. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001232>.
- Vanheusden, Frederique J., Steven L. Bell, Michael A. Chesnaye, and David M. Simpson. 2019. “Improved Detection of Vowel Envelope Frequency Following Responses Using Hotelling’s T2 Analysis.” *Ear & Hearing* 40 (1): 116–27. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000598>.
- Vaz, Patrícia Nogueira, Felipe Antunes, Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes, and Leonardo Bonato Felix. 2023. “Automated Detection of Auditory Response: Non-Detection Stopping Criterion and Repeatability Studies for Multichannel EEG.” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, July, 1–11. <https://doi.org/10.1080/10255842.2023.2232071>.



- Villeneuve, Alexandre, Caroline Hommet, Charles Aussedat, Emmanuel Lescanne, Kevin Reffet, and David Bakhos. 2017. "Audiometric Evaluation in Patients with Alzheimer's Disease." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 274 (1): 151–57. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4257-1>.
- Wagner, W., and P. K. Plinkert. 1999. "The Relationship between Auditory Threshold and Evoked Otoacoustic Emissions." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 256 (4): 177–88. <https://doi.org/10.1007/s004050050136>.
- Walker, Jennifer Junnila, Leanne M Cleveland, Jenny L Davis, and Jennifer S Seales. 2013. "Audiometry Screening and Interpretation." *American Family Physician* 87 (1): 41–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23317024>.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2021. "World Report on Hearing." <https://youtu.be/EmXwAnP9puQ>.
- Wianda, Elvis, and Bernhard Ross. 2016. "Detecting Neuromagnetic Synchrony in the Presence of Noise." *Journal of Neuroscience Methods* 262 (March): 41–55. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.01.012>.
- Wilding, Timothy S., Colette M. McKay, Richard J. Baker, and Karolina Kluk. 2012. "Auditory Steady State Responses in Normal-Hearing and Hearing-Impaired Adults." *Ear and Hearing* 33 (2): 267–78. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e318230bba0>.
- Xi, Jiangtao, and J.F. Chicharo. 1996. "A New Algorithm for Improving the Accuracy of Periodic Signal Analysis." *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 45 (4): 827–31. <https://doi.org/10.1109/19.517004>.
- Zakaria, Mohd Normani, Bahram Jalaei, and Nor Alaudin Abdul Wahab. 2016. "Gender and Modulation Frequency Effects on Auditory Steady State Response (ASSR) Thresholds." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273 (2): 349–54. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3555-3>.
- Zanotelli, Tiago. 2020. "Audiometria Automática Por Meio Da Estratégia de Detecções Mínimas Consecutivas Baseados Em Simulação de Monte Carlo e Detectores Multivariáveis Usando Respostas Auditivas Em Regime Permanente Na Banda de 80 Hz." PhD thesis, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Zanotelli, Tiago, Felipe Antunes, David Martin Simpson, Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes, and Leonardo Bonato Felix. 2020. "Faster Automatic ASSR Detection Using

Sequential Tests.” *International Journal of Audiology* 59 (8): 631–39.  
<https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1728402>.

Zanotelli, Tiago, Antonio Mauricio, Ferreira Leite, Miranda De Sá, Eduardo Mazoni, Andrade Marçal, and Leonardo Bonato Felix. 2019. “Improving the Power of Objective Response Detection of Evoked Responses in Noise by Using Average and Product of Magnitude-Squared Coherence of Two Different Signals,” 2203–14.

Zanotelli, Tiago, Quenaz Bezerra Soares, David Martin Simpson, Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá, Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes, and Leonardo Bonato Felix. 2021. “Choosing Multichannel Objective Response Detectors for Multichannel Auditory Steady-State Responses.” *Biomedical Signal Processing and Control* 68 (July): 102599. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102599>.

Zurek, P. M. 1992. “Detectability of Transient and Sinusoidal Otoacoustic Emissions.” *Ear and Hearing* 13 (5): 307–10. <https://doi.org/10.1097/00003446-199210000-00008>.