



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"**

Viviane Borim de Góes

**EFEITO DA CAFEÍNA NOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Marília/SP

2023

VIVIANE BORIM DE GÓES

Efeito da Cafeína nos Potenciais Evocados Auditivos: Revisão Sistemática

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” da Faculdade de Filosofia e Ciências – UNESP, campus de Marília, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutorado em Fonoaudiologia.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti
Coorientadora: Prof. Dra. Ana Cláudia Figueiredo Frizzo

Marília/SP

2023

Góes, Viviane Borim de.
G598e Efeito da cafeína nos potenciais evocados auditivos : revisão sistemática / Viviane Borim de Góes. – Marília, 2023.
49 p. : il. ; 30 cm.

Orientador: Vitor Engrácia Valenti.
Coorientadora: Ana Cláudia Figueiredo Frizzo

Tese (Doutorado em Fonoaudiologia) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Filosofia e Ciências, 2023.
Bibliografia: f. 37-43.

1. Potenciais auditivos evocados. 2. Potencial evocado (Eletrofisiologia). 3. Audição (Fisiologia). 4. Cafeína. I. Título.

CDD 617.8

VIVIANE BORIM DE GÓES

**EFEITO DA CAFEÍNA NOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, da Faculdade de Filosofia e Ciências - Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Marília, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutorado em Fonoaudiologia.

Área de concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: _____

Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Faculdade de Filosofia e Ciências – Marília – SP

2º Examinador: _____

Profa. Dra. Ana Cláudia Vieira Cardoso

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Faculdade de Filosofia e Ciências – Marília – SP

3º Examinador: _____

Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Faculdade de Ciências e Tecnologia – Presidente Prudente – SP

4º Examinador: _____

Prof. Dr. Luiz Carlos de Abreu

Universidade Federal do Espírito Santo - UFES - ES

Marília, 13 de setembro de 2023.

*À Deus por me fortalecer e capacitar todos os dias, permitindo
concluir este ciclo.*

*À minha amada e inesquecível avó Edésia (in memoriam) que
mesmo com anos de sua partida, continua sendo minha maior
inspiração. Encerro mais este ciclo sem tua presença, mas seu
amor e tudo que fez por mim se fazem presente de muitas
maneiras.*

*Aos meus pais e irmãos que sempre me incentivaram e me
ajudaram da melhor forma que puderam.*

*À minha companheira Giovanna que sempre acreditou em mim
e me incentivou todos os dias, tornando os dias mais leves.*

AGRADECIMENTOS

À Deus Pai, Filho e Espírito Santo, que em dias difíceis e turbulentos me levantou e me sustentou, me dando forças para enfrentar cada obstáculo encontrado durante essa trajetória. Agradeço por ter colocado em minha vida minha companheira Giovanna, que segurou em minhas mãos e me encorajou todos os dias. Enfrentou comigo situações que mal poderíamos imaginar que enfrentaríamos. Cada dia foi e continua sendo uma vitória.

Ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Unesp de Marília pela oportunidade de desenvolver esse trabalho e por todo conhecimento adquirido.

Ao meu orientador Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti, que sempre acreditou no meu potencial, me acolhendo desde o primeiro ano de graduação e permitindo o conhecimento acadêmico e pessoal, por meio de sua inteligência, humildade e compaixão com o próximo.

À minha coorientadora Prof. Dra. Ana Cláudia Figueiredo Frizzo, pela oportunidade de desenvolver esse trabalho em sua parceria e companhia, me permitindo o conhecimento e raciocínio sobre a eletrofisiologia da audição, e contribuindo com minha vida pessoal e profissional.

Aos professores Dra. Ana Cláudia Vieira Cardoso, Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei e Luiz Carlos de Abreu por aceitarem compor a banca examinadora e por todas as contribuições durante o exame de qualificação e defesa que foram de fundamentais para finalização desse trabalho.

Aos professores Dra. Luciana Pinato e Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro, por aceitarem compor a suplência da banca examinadora.

Ao grupo de pesquisa Laboratório de Avaliação Objetiva da Audição – LAAUD, pela oportunidade de compartilhar conhecimentos e experiências que contribuíram tanto com minha formação profissional, quanto pessoal, por meio da dedicação, amizade e companheirismo de cada um.

“...pois o Senhor, o seu Deus, os acompanhará e lutará por vocês contra os seus inimigos, para dar a vitória a vocês”.

Deuteronômio 20:4

RESUMO

Introdução: A avaliação do processamento auditivo pode ser realizada por meio de exames auditivos eletrofisiológicos e comportamentais que refletem o desempenho das habilidades auditivas, incluindo também a atenção. Desta maneira, o Potencial Evocado Auditivo é um exame eletrofisiológico que avalia as mudanças elétricas que ocorrem nos sistemas auditivos periférico e central em resposta a um estímulo acústico. Devido ao conhecimento dos efeitos da cafeína como estimulante do sistema nervoso central, a hipótese inicial dessa revisão sistemática se baseou em encontrar nos estudos selecionados os efeitos da cafeína nos potenciais evocados auditivos. **Objetivo:** Analisar os efeitos da cafeína nos potenciais evocados auditivos. **Método:** Este estudo trata-se de uma revisão sistemática. Após a definição dos descritores, utilizando a plataforma *Decs*, as buscas foram feitas nas bases de dados PubMed, LILACS, Web of Science e Scopus. **Resultados:** De 704 artigos encontrados nas bases de dados, apenas 12 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram utilizados para discussão. Dos 12 artigos, 10 analisaram o Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência, um analisou o Potencial Evocado Auditivo de Média Latência e um analisou o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. **Conclusão:** A cafeína causa efeitos principalmente no Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência, sendo tais efeitos o aumento da amplitude do componente N1, a diminuição da amplitude do componente P2 e o aumento da amplitude e diminuição da latência do potencial relacionado a evento P300.

Palavras-chave: Cafeína. Potenciais Evocados. Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico. Potencial Relacionado a evento, P300. Eletrofisiologia. Audição.

ABSTRACT

Introduction: The assessment of auditory processing can be performed through electrophysiological and behavioral auditory tests that reflect the performance of auditory skills, including attention. Thus, the Auditory Evoked Potential is an electrophysiological test that evaluates the electrical changes that occur in the peripheral and central auditory systems in response to an acoustic stimulus. Due to the knowledge of the effects of caffeine as a central nervous system stimulant, the initial hypothesis of this systematic review was based on finding the effects of caffeine on auditory evoked potentials in the selected studies. **Objective:** To analyze the effects of caffeine on auditory evoked potentials. **Method:** This study is a systematic review. After defining the descriptors, using the Decs platform, searches were carried out in the PubMed, LILACS, Web of Science and Scopus databases. **Results:** Of 704 articles found in the databases, only 12 met the eligibility criteria and were used for discussion. Of the 12 articles, 10 analyzed the Long Latency Auditory Evoked Potential, one analyzed the Middle Latency Auditory Evoked Potential and one analyzed the Brainstem Auditory Evoked Potential. **Conclusion:** Caffeine mainly causes effects on the Long Latency Auditory Evoked Potential, such effects being the increase in the amplitude of the N1 component, the decrease in the amplitude of the P2 component and the increase in the amplitude and decrease in the latency of the potential related to the P300 event.

Keywords: Caffeine. Evoked Potential. Brainstem Evoked Response Auditory. Event Related Potential. P300. Hearing. Electrophysiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Figura representativa das sete ondas do PEATE com estímulo clique, a 80dBNA em adulto com audição normal..... 14
- Figura 2.** Marcação das ondas I, III e V em registro obtido por via aérea, com fone de inserção, com estímulo clique, na intensidade de 80dBNA na orelha direita (vermelho) e esquerda (azul) em adulto com audição normal..... 16
- Figura 3.** Marcação da onda V em registro obtido por via aérea, com fone de inserção, com estímulo *tone burst*, na intensidade de 40dBNA em 500Hz, de 35dBNA em 1000Hz, de 30dBNA em 2000Hz e de 25dBNA em 4000Hz na orelha esquerda (azul) em criança de 2 anos, indicando limiares eletrofisiológicos dentro dos critérios de referência..... 17
- Figura 4.** Figura representativa dos componentes do PEAML..... 18
- Figura 5.** Figura representativa dos componentes do PEALL..... 20
- Figura 6.** Representação ilustrativa do *paradigma oddball*..... 23

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

> - Maior

< - Menor

μV - Microvolts

% - Porcentagem

I - Pico positivo um do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

II - Pico positivo dois do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

III - Pico positivo três do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

IV - Pico positivo quatro do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

V - Pico positivo cinco do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

VI - Pico positivo seis do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

VII - Pico positivo sete do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

I-III - Tempo de resposta entre o pico positivo I e o pico positivo III do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

III-V - Tempo de resposta entre o pico positivo III e o pico positivo V do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

I-V - Tempo de resposta entre o pico positivo I e o pico positivo V do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

A1 - Receptor inibitório de Adenosina

A2A - Receptor facilitário de Adenosina

BERA - *Brainstem Evoked Response Auditory*

dB NA - Decibel nível de audição

ERP - Potenciais Relacionados à evento

GRADE - Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Evolução

Hz - Hertz

IC - Índice de confiança

Kg - Quilograma

mg- Miligrama

ms - Milissegundos

N1 - Pico negativo um do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

N2 - Pico negativo dois do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

Na - Pico negativo um do Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Nb - Pico negativo dois do Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

P2 - Pico positivo dois do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

P3 - Pico positivo três do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

P3a - Subcomponente do pico positivo três do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

P3b - Subcomponente do pico positivo três do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

P50- Pico positivo de pequena amplitude do Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Pa - Pico positivo um do Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Pb - Pico positivo dois do Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

PEA - Potenciais Eletrofisiológicos Auditivos

PEALL - Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

PEAML - Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PICOS - População, Intervenção, Comparação, Desfechos e Desenho do Estudo

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews*

QCRI - *Qatar Computing Research Institute*

SNAC - Sistema Nervoso Auditivo Central

SNC - Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. Introdução	10
2. Revisão de Literatura	13
2.1. Potenciais evocados auditivos	13
2.1.1. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico	14
2.1.2. Potencial Evocado Auditivo de Média Latência	17
2.1.3. Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência	19
2.2. Cafeína	23
3. Objetivo	25
4. Método	26
4.1. Cadastro	26
4.2. Estratégia de busca e seleção de estudos	26
4.3. Critérios de Elegibilidade	26
4.4. Critérios de exclusão	27
4.5. Extração de dados	27
4.6. Avaliação do risco de viés	27
4.7. Análise qualitativa (Revisão Sistemática)	28
5. Resultados e Discussão	29
6. Conclusão	36
7. Referências	37
APÊNDICE 1	44
APÊNDICE 2	45
APÊNDICE 3	46
APÊNDICE 4	47

1. INTRODUÇÃO

A comunicação humana no seu aspecto verbal relaciona-se intrinsecamente com o sistema auditivo, contribuindo cada vez mais para o desenvolvimento das habilidades de linguagem, tendo como consequência um processo de engajamento social. Isso traz a justificativa da relação do processamento auditivo com a linguagem, função executiva e atenção (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2010).

O processamento auditivo refere-se ao processamento perceptual da informação auditiva no Sistema Nervoso Central (SNC) e a atividade neurobiológica que o sustenta e origina os potenciais eletrofisiológicos auditivos (ASHA, 2005). Esses processos envolvem tanto o sistema auditivo periférico, quanto o sistema auditivo central como o córtex temporal, além de envolver áreas não auditivas centrais como lobo frontal e conexões temporoparieto-occipitais.

A avaliação do processamento auditivo pode ser realizada por meio de testes auditivos eletrofisiológicos e comportamentais que refletem o desempenho das habilidades auditivas, incluindo também a atenção.

O Potencial Evocado Auditivo (PEA) é um exame eletrofisiológico que avalia as mudanças elétricas que ocorrem nos sistemas auditivos periférico e central em resposta a um estímulo acústico.

O PEA pode ser classificado tanto ao tipo de resposta, relativo aos seus sítios geradores e as estruturas responsáveis pela geração da resposta, quanto à latência de resposta, relacionado ao tempo, em milissegundos (ms), que o som leva até chegar às estruturas e desencadear o potencial.

Assim, o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), apresenta como sítios geradores o nervo auditivo e as estruturas do tronco encefálico. O tempo de latência do PEATE ocorre entre 0 e 10ms, por isso é considerado um potencial de curta latência. Seus principais componentes de análise são: onda I – nervo auditivo (porção distal); onda III – núcleo coclear; onda V – lemnisco lateral (MÖLLER, et al, 1981; HALL, 2007).

Já o Potencial Evocado Auditivo de Média Latência (PEAML) apresenta como possíveis sítios geradores estruturas localizadas na região subcortical, como estruturas no corpo geniculado medial e córtex auditivo primário. O tempo de latência

do PEAML ocorre entre 10 e 80ms, sendo por isso considerado um potencial de média latência. Seus principais componentes de análise são Na, Pa, Nb e Pb.

O Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL), apresenta como possíveis sítios geradores estruturas que correspondem a atividades do tálamo e do córtex auditivo primário e áreas associativas. O tempo de latência do PEALL ocorre entre 80 e 600ms, sendo considerado um potencial de longa latência. Seus principais componentes de análise são P1, N1, P2, N2 e P3 (MCPHERSON, 1996; HALL, 2007).

Assim, considerando que a atenção é essencial para o desenvolvimento das habilidades comunicativas, contribuindo para aquisição e desenvolvimento da linguagem e aprendizagem (GOMES et al, 2000; SILVA E SOUZA, 2005), dificuldades atencionais podem trazer prejuízos no processamento da informação auditiva. Esse déficit pode ser identificado pelos testes comportamentais e eletrofisiológicos, como o PEA.

Dessa maneira, após a realização do diagnóstico de alteração no processamento da informação auditiva, diversas alternativas podem ser utilizadas na estimulação das habilidades auditivas alteradas, tendo como resultado melhor desempenho cognitivo.

Além de terapias convencionais com abordagens necessárias realizadas por profissionais como audiologista, fonoaudiólogo, neuropsicólogo e psicopedagogo, pode-se destacar a possibilidade de intervenções alternativas como a ingestão de cafeína.

A cafeína (1-3-7 trimetilxantina) é um composto químico do grupo das xantinas funcionando como estimulante do SNC. Pode também ser encontrada na natureza em mais de 63 espécies de plantas associada a outros dois compostos do mesmo grupo, sendo eles a teofilina e a teobromina (CAMARGO, et al. 1998). A cafeína é encontrada nos mais diversos produtos como café, chá, chocolate, refrigerantes, mate, guaraná em pó, diuréticos, estimulantes, analgésicos e anti-alérgicos, sendo considerada a substância psicoativa mais consumida no mundo (CHOU, 1992).

A cafeína possui rápida absorção, sendo aproximadamente 99% absorvida após 45 minutos da sua ingestão. É metabolizada pelo fígado, gerando compostos ativos farmacologicamente (FREDHOLM, et al. 1999).

Uma das justificativas de seu efeito estimulante é devido a sua similaridade estrutural com a molécula de adenosina, onde ao ligar-se a receptores da adenosina (A1 e A2A), os bloqueiam. Assim, a ação de inibição da adenosina fica impedida, sendo o efeito da cafeína, conseqüentemente, estimulante (BIAGGIONI, 1991; FREDHOLM, 1995).

Os efeitos causados pela cafeína podem variar de acordo com a dosagem, idade e em associação a outras substâncias e período do dia. Em relação a dosagem, diversos estudos mostram a ingestão em média de 150mg a 300mg de cafeína (3 a 4 xícaras de café) por dia para um adulto saudável. Para essa faixa de dosagem considerada por diversos autores como moderada, pode-se encontrar efeitos como a melhora do desempenho cognitivo e psicomotor, o estado de alerta, a capacidade de concentração, atenção e memória, melhora a vigilância auditiva e visual e diminui a sonolência e o cansaço. Dosagens mais elevadas podem aumentar o risco de efeitos negativos como taquicardia, aumento na secreção gástrica, diurese, elevação dos níveis de ácidos graxos no plasma, constrição no sistema vascular cerebral e dilatação dos demais vasos do corpo (CHOU, 1992; FREDHOLM, et al. 1999; ALVES, CASAL, OLIVEIRA, 2009).

Devido ao conhecimento dos efeitos da cafeína como estimulante do sistema nervoso central, a hipótese inicial dessa revisão sistemática se baseou em encontrar nos estudos selecionados os efeitos da cafeína nos potenciais evocados auditivos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo apresenta descrito os trabalhos encontrados em literatura que serviram como embasamento teórico deste estudo. Foram abordados os seguintes temas: Potenciais evocados auditivos; Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico, Potencial Evocado Auditivo de Média e Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência; Cafeína.

2.1. Potenciais evocados auditivos

O processamento auditivo refere-se ao processamento perceptual da informação auditiva no SNC e a atividade neurobiológica que o sustenta e origina os potenciais eletrofisiológicos auditivos (PEA) (ASHA, 2005). Este processamento também está envolvido com a linguagem, atenção e função executiva (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2010), sendo estes considerados de domínio cognitivo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Os PEA são métodos objetivos e não invasivos de avaliação da atividade neural e elétrica da via auditiva, do nervo auditivo até córtex cerebral (JUNQUEIRA; FRIZZO, 2002). Essa atividade é gerada em resposta a um estímulo acústico oferecido por fones de ouvido e captados por eletrodos posicionados na superfície do couro cabeludo, fronte e lóbulos das orelhas ou mastoides, obedecendo os padrões do Sistema Internacional 10/20, que simbolizam a divisão e identificação das regiões do crânio em porções de 10% e 20% (KLEM et al., 1999).

Os PEA podem ser classificados de diversas maneiras e dentre elas, as mais utilizadas são de acordo com a latência, referindo-se ao tempo em que a via auditiva leva para reagir a um estímulo e gerar a atividade elétrica, podendo dessa forma ser dividida em curta, média e longa latência (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996); e de acordo com a fonte geradora, referindo-se às estruturas responsáveis pela geração da atividade elétrica, podendo a fonte geradora ser cóclea, nervo coclear, estruturas do tronco encefálico, estruturas subcorticais e corticais (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996).

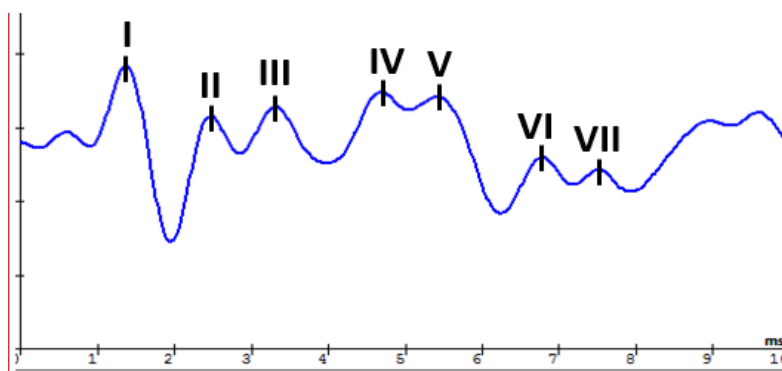
2.1.1. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), também comumente conhecido e chamado de *BERA - Brainstem Evoked Response Auditory*, é o PEA mais utilizado na prática clínica devido a geradores e reprodutibilidade bem definidos. Seu nome está relacionado a suas fontes geradoras, sendo elas o nervo coclear e várias estruturas do tronco encefálico.

As principais aplicações clínicas do PEATE são: 1 - Pesquisa da integridade da via auditiva, que consiste em identificar possíveis lesões ou disfunções que acontecem desde o nervo coclear até as estruturas do tronco encefálico; 2 - Pesquisa de Limiar eletrofisiológico, que consiste em identificar presença de perda auditiva, inferindo sobre o grau e configuração da mesma (MATAS, 2003).

O PEATE é um PEA de curta latência, pois é gerado em um tempo de 0 a 10ms após estimulação sonora, sendo representado por uma sequência de picos com polaridade positiva (RUTH, 1991). A sequência de picos está associada às estruturas da via auditiva e ao tempo em que as mesmas levam para desencadear a atividade neural. Dessa forma, o PEATE é composto por sete ondas, sendo representadas da seguinte maneira, de acordo com MÖLLER, et al, 1981: Onda I - nervo auditivo (porção distal ao tronco encefálico); Onda II - nervo auditivo (porção proximal ao tronco encefálico); Onda III - núcleo coclear; Onda IV - complexo olivar superior; Onda V - lemnisco lateral; Onda VI - colículo inferior; Onda VII - corpo geniculado medial (Figura 1).

Figura 1. Figura representativa das sete ondas do PEATE com estímulo clique, a 80dBNA em adulto com audição normal.



Fonte: Adaptado de arquivos da autora com equipamento *Evokadus* da marca Contronic, 2022.

Embora o PEATE seja composto por sete ondas, como critério de análise são consideradas apenas as ondas I, III e V, devido a maior amplitude, maior estabilidade e boa reprodutibilidade (MUSIEK et al., 1999). O tempo de latência preciso de cada onda varia de acordo com o equipamento utilizado. Além disso, a idade do paciente e a perda auditiva podem influenciar nesse tempo.

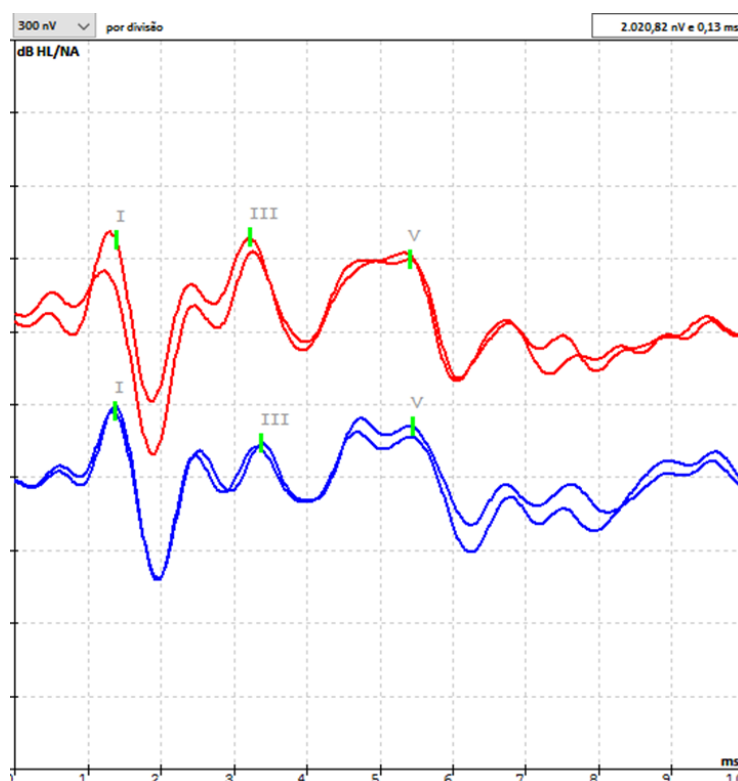
De maneira geral, o tempo de latência aproximado da onda I pode ocorrer em torno de 1,5ms, da onda III pode ocorrer em torno de 3,5ms e da onda V pode ocorrer em torno de 5,5ms.

Como se sabe, a latência está relacionada ao tempo que o estímulo sonoro leva para gerar a onda como forma de resposta da atividade neural. Já a interlatência ou intervalo interpico é o tempo entre uma onda formada e outra (MUSIEK et al., 1999). Dessa maneira, para análise do PEATE é considerado o valor da latência das ondas I, III e V e o valor dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V. Além disso, deve-se também ser considerado como análise a reprodutibilidade das ondas e a diferença do interpico I-V entre as orelhas, conhecido como diferença interaural (MUSIEK et al., 1999).

A configuração do protocolo envolvendo características do estímulo, intensidade, taxa de apresentação e controle de artefatos será realizada de acordo com o objetivo da realização do PEATE para fins da aplicação clínica.

Dessa maneira, para pesquisa de integridade de via auditiva, é utilizado o estímulo clique como padrão-ouro, devido a sua característica de estímulo de banda larga, permitindo a estimulação da cóclea como um todo e sincronia das respostas fisiológicas. A intensidade suficiente para desencadear o potencial acontece em torno de 80dBNA. Essas configurações permitem a visualização das ondas I, III e V e o estudo das latências em que as mesmas ocorrem, bem como os intervalos interpicos (Figura 2). Dessa forma, é possível verificar a integridade das estruturas e condução do estímulo sonoro desde o nervo coclear até as estruturas do tronco encefálico (MATAS E MAGLIARO, 2015).

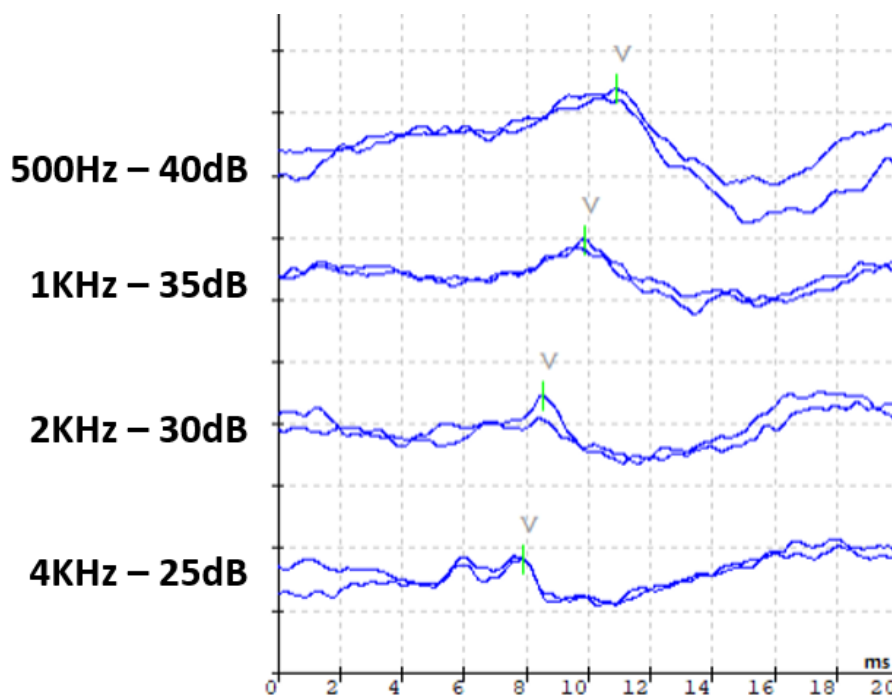
Figura 2. Marcação das ondas I, III e V em registro obtido por via aérea, com fone de inserção, com estímulo clique, na intensidade de 80dBNA na orelha direita (vermelho) e esquerda (azul) em adulto com audição normal.



Fonte: Adaptado de arquivos da autora com equipamento *Evokadus* da marca Contronic, 2022.

Já para pesquisa de limiar eletrofisiológico, é necessário que seja realizado frequência por frequência para fins de diagnóstico preciso quanto ao grau e configuração da perda auditiva, principalmente na população infantil (BCEHP, 2012). Dessa maneira, o estímulo mais utilizado é *tone burst*, devido a sua característica na qual a energia é concentrada em cada frequência. Assim, é possível avaliar desde frequências graves a frequências agudas, sendo as principais frequências de fala 500Hz, 1000Hz, 2000Hz e 4000Hz (Figura 3). A intensidade mínima de resposta obtida dependerá da frequência a ser pesquisada. O objetivo é identificar qual o mínimo de intensidade suficiente para visualizar a onda V. Além disso, cada frequência contará com fator de correção, uma vez que o limiar eletrofisiológico pode encontrar-se mais elevado que o limiar audiológico (BCEHP, 2012).

Figura 3. Marcação da onda V em registro obtido por via aérea, com fone de inserção, com estímulo *tone burst*, na intensidade de 40dBNA em 500Hz, de 35dBNA em 1000Hz, de 30dBNA em 2000Hz e de 25dBNA em 4000Hz na orelha esquerda (azul) em criança de 2 anos, indicando limiares eletrofisiológicos dentro dos critérios de referência.



Fonte: Adaptado de arquivos da autora com equipamento *Evokadus* da marca Contronc, 2022.

2.1.2. Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

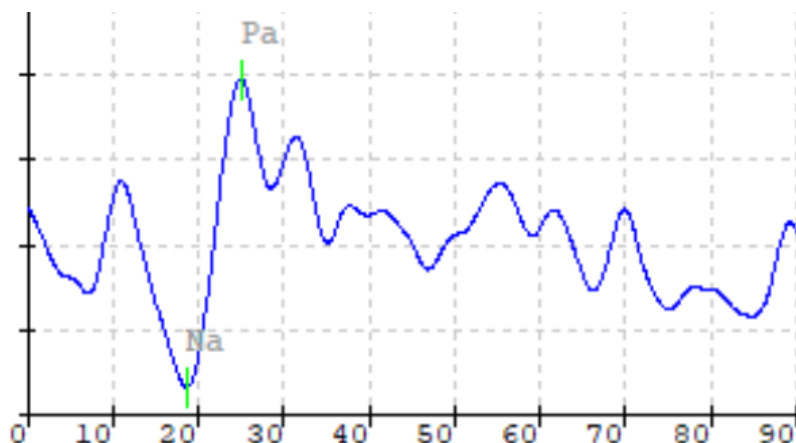
O Potencial Evocado Auditivo de Média Latência (PEAML), também conhecido como Potencial Evocado Auditivo Subcortical, está relacionado ao registro das mudanças elétricas na via auditiva e sistema nervoso auditivo central que ocorrem entre 10 e 80 milissegundos (ms) após o estímulo auditivo.

A aplicabilidade clínica do PEAML está relacionada com a avaliação de qualquer alteração que possa comprometer o Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC). Essas alterações vêm sendo descritas em populações com disfunções neuro auditivas associadas ou não com alterações neurológicas diversas, como afasias, esclerose múltipla e doenças do cerebelo (ALVARENGA et al., 2005; MAGLIARO et al., 2010; MUNHOZ, 2003; PONTES JÚNIOR, 2009).

O registro do PEAML apresenta uma sequência de picos com polaridade positiva (P) e vales com polaridade negativa (N) em ordem da sua ocorrência, acima

e abaixo da linha de base. Dessa maneira, os componentes do PEAML são representados na sequência como Na, Pa, Nb e Pb (GOLDSTEIN E RODMAN, 1967) (Figura 4).

Figura 4. Figura representativa dos componentes do PEAML.



Fonte: Adaptado de arquivos da autora com equipamento *Evokadus* da marca Contronic, 2022.

O componente Na é o primeiro maior pico negativo entre 16 a 30 milissegundos (ms) e suas possíveis fontes geradoras são as projeções ventrais do corpo geniculado medial. O Na já pode ser observado logo ao nascimento. Já o componente Pa, é o próximo a ser gerado em seguida ao Na, sendo o maior pico positivo entre 30 e 45 ms. Suas possíveis fontes geradoras são as projeções mais dorsais do corpo geniculado medial, vias talamocorticais, córtex auditivo primário e formação reticular. Diferentemente do Na, o Pa requer tempo de maturação das estruturas e a robustez de sua onda acontece por volta dos 8 anos de idade (SUZUKI, HIRABAYASHI, KOBAYASHI, 1983; PRATT, 2007). Na sequência, observa-se o componente Nb, sendo o segundo pico negativo entre 46 e 56 ms e suas possíveis fontes geradoras são as estruturas do córtex auditivo primário. Por fim, encontra-se o componente Pb, sendo o segundo pico de polaridade positiva que ocorre entre 55 e 65 ms e suas possíveis fontes geradoras são a via auditiva secundária relacionada à formação reticular e outras áreas de associação (HALL, 2013; PRATT, 2007).

É importante destacar ainda que esses potenciais também são considerados como componentes exógenos, ou seja, são produzidos por eventos externos relacionados às características do estímulo que os eliciaram, trazendo informações

da chegada do estímulo sonoro adequadamente as estruturas (HALL, 2013; PRATT, 2007).

Um outro componente importante do PEAML é o P50. Este componente apresenta pico positivo de pequena amplitude que ocorre cerca de 50ms após um estímulo auditivo. O P50 é considerado como índice de *gating* sensorial particularmente estudado na pesquisa neuropsiquiátrica (FREEDMAN et al., 1983; ADLER et al., 1998, BOUTROS et al., 1999). Acredita-se que reflita um mecanismo inibitório pré-atentivo e central relacionado à capacidade de filtrar informações sensoriais irrelevantes. Este componente também é chamado de potencial relacionado a evento, ou seja, é um componente endógeno que depende de fatores intrínsecos do paciente.

Uma análise comparativa é feita entre os valores de inter-amplitude Na-Pa dos registros do PEAML obtidos das orelhas (direita e esquerda) e dos hemisférios (direito e esquerda) para a verificação da simetria da resposta que viabiliza uma análise funcional precisa (GÓES, MACHADO, FRIZZO, 2021).

De acordo com a literatura, o PEAML tem sido utilizado para avaliação em crianças, para avaliar se o caminho do som na via auditiva está eficiente e/ou se há déficits funcionais corticais auditivos, tendo uma grande sensibilidade à avaliação funcional auditiva e um melhor direcionamento da intervenção (GÓES, MACHADO, FRIZZO, 2021).

2.1.3. Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

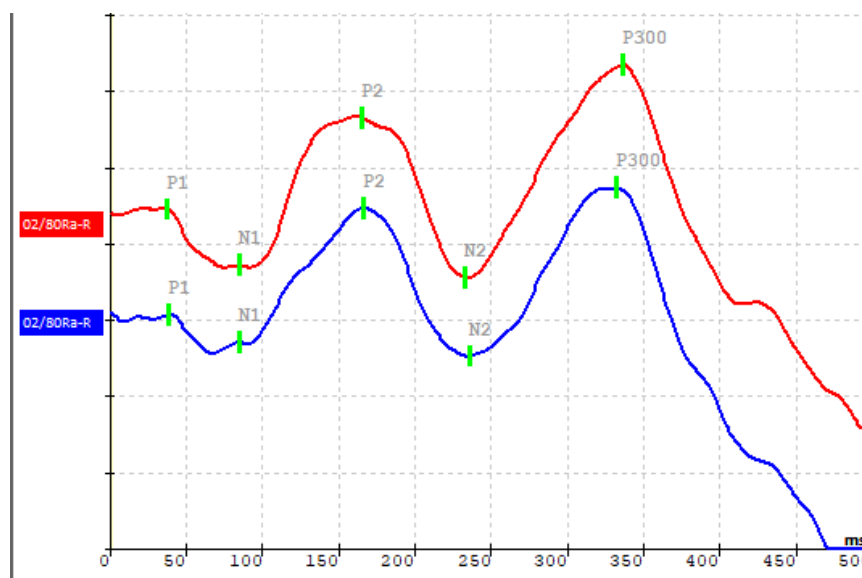
O Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL) permite a mensuração da atividade neural e elétrica em cada sítio da via auditiva e a observação precisa do processamento da informação auditiva no tempo, em ms (REIS; FRIZZO, 2012), refletindo principalmente a atividade do tálamo e do córtex.

Tal procedimento tem sido enfatizado nas pesquisas atuais como um instrumento de investigação do processamento da informação, nas habilidades de codificação, discriminação, integração, memória, tomada de decisão e atenção do cérebro ao som (COLAFÊMINA et al., 2000; REIS; FRIZZO, 2012).

O registro do PEALL apresenta uma sequência de picos (Ex.:1, 2, 3) e polaridade (P - positiva; N - negativa) em ordem da sua ocorrência, acima e abaixo

da linha de base, gerados em um tempo de 80 a 600 ms após estimulação acústica (KRAUS; MCGEE, 2002; MCPHERSON, 1996). Dessa maneira, os componentes do PEALL são representados na sequência como N1 (N100), P2 (P200), N2 (N200) e P3 (P300) (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996) (Figura 5).

Figura 5. Figura representativa dos componentes do PEALL.



Fonte: Adaptado de arquivos da autora com equipamento *Evokadus* da marca Contronic, 2022.

A literatura ainda relata que esses potenciais podem ser gerados por componentes exógenos e endógenos do PEALL (KRAUS; MCGEE, 2002; MCPHERSON, 1996). O potencial considerado exógeno, representado pelos componentes N1, P2 e N2, é produzido por eventos externos relacionados às características do estímulo que os eliciaram, trazendo informações da chegada do estímulo sonoro adequadamente ao córtex auditivo e início do processamento cortical. O potencial considerado endógeno, representado por N2 e P3, está relacionado com a realização de uma tarefa cognitiva, ao que diz atividade de estruturas subcorticais, como tálamo e o hipocampo, e corticais, como córtex temporal (auditivo) e córtex frontal. Estas estruturas envolvem função de memória, discriminação, integração e atenção do cérebro ao som (HALL, 2006; REIS; FRIZZO, 2015).

O componente N1 apresenta latência entre 80 e 150 ms após estímulo acústico e sua amplitude varia de 5 a 10 μ V (microvolts). Além de ser um componente exógeno que depende das características físicas e temporais do estímulo, o N1

reflete à atenção e decodificação inicial do processamento sonoro, bem como a capacidade de detectar mudanças que possam ocorrer dentro de um som contínuo (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; WAGNER et al., 2013). Suas possíveis fontes geradoras neurais são o córtex auditivo primário e secundário (partes superior e lateral do lobo temporal) (KADNER et al., 2002; PICTON, 2013), e substrato neural gerado no córtex associativo frontal, em comum com o componente P2 (PICTON; HILLYARD, 1974; PICTON, 2013).

O componente P2 apresenta latência entre 145 e 200 ms após estímulo acústico, seguido de N1, e sua amplitude varia de 3 a 6 μV . Sendo um componente exógeno, junto com N1, o P2 reflete o processo modulado em atenção necessária para o desempenho de uma tarefa de discriminação auditiva (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; NOVAK; RITTER; VAUGHAN, 1992). Devido a isso, estudos sugerem que a ocorrência de P2 é pré-requisito para a geração posterior de P3, ou seja, para que ocorra a discriminação do estímulo alvo ou raro, é necessário primeiro que o estímulo seja identificado (GARCÍA-LARREA; LUKASZEWICZ; MAUGUIÉRE, 1992). O P2 também é responsável pela memória auditiva acumulada ao longo do tempo de experiência sonora (NORDBY et al., 1996). Suas possíveis fontes geradoras neurais são o córtex auditivo anterior lateral do lobo temporal, no giro de Heschl, na área de Brodman e áreas associativas (CROWLEY; COLRAIN; 2004; PICTON, 2013).

O componente N2 apresenta latência entre 180 e 250 ms e sua amplitude varia de 3 a 6 μV . É considerado um componente misto, pois possui tanto fatores exógenos, que depende das características físicas e temporais do estímulo, quanto fatores endógenos, relacionado ao processamento da informação auditiva, resposta passiva e automática pré-atencional ao estímulo sonoro (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996). Por essa razão, é influenciado pela atenção do sujeito, onde a amplitude será maior se o mesmo não estiver atento ao estímulo e será menor se o estímulo for esperado. Sua possível fonte geradora neural é o córtex supratemporal (DUARTE et al., 2009).

O componente P3 apresenta latência entre 220 e 400 ms e sua amplitude varia de 8 a 15 μV , sendo o terceiro pico positivo, seguido do complexo N1-P2-N2. Por ser um componente endógeno, envolvendo a realização de uma tarefa cognitiva, também pode ser chamado de potencial relacionado a evento (PRE). Dessa maneira,

o P3 somente ocorrerá se o sujeito estiver engajado na tarefa de detectar os sons alvos (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; REIS; FRIZZO, 2015). Além disso, o P3 reflete atividades auditivas em níveis corticais responsáveis pela habilidade de atenção (HALL, 2006). Diversas são as fontes geradoras desse potencial, sendo elas o tálamo, hipocampo, córtex auditivo e o córtex frontal de maior contribuição (HALL, 2006; PICTON et al., 1999) e o lobo parietal inferior (SMITH et al., 1990).

Alguns autores ainda descrevem a existência de subcomponentes do P3, sendo eles denominados P3a e P3b, representados por duplo pico (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; REIS; FRIZZO, 2015). O componente P3a é considerado precoce, com sua latência por volta de 240 ms, ocorrendo automaticamente em resposta às grandes diferenças dos estímulos, mesmo se o indivíduo estiver ou não prestando atenção à sequência de tais estímulos (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; REIS; FRIZZO, 2015). Caracteriza-se por sua latência mais precoce e por estar relacionado ao estado de alerta e atenção involuntária, servindo como preparatório para o aparecimento do subcomponente P3b. Pode tornar-se mais robusto com a imprevisibilidade do estímulo alvo. Porém, devido a isso, pode não ser observado em todos os sujeitos (HALL, 2006; REIS; FRIZZO, 2015). A atividade cortical do componente P3a concentra-se nas áreas frontal e giro cingulado anterior (WRONKA; KAISER; COENEN, 2012).

Já o componente P3b é considerado tardio, com sua latência por volta de 350 ms e caracterizando-se com menor amplitude. Ocorre apenas quando o indivíduo estiver discriminando ativamente o estímulo, correspondendo ao processamento da informação com a atualização da memória e do estado de expectativa (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; REIS; FRIZZO, 2015). A atividade cortical do componente P3b concentra-se na parte superior do lobo parietal e na parte posterior do giro cingulado (WRONKA; KAISER; COENEN, 2012). Além disso, quando o indivíduo é exposto a uma tarefa de alta carga linguística previamente antes da realização do PEALL, ocorre aumento no tempo de latência da onda P3 e maior definição do subcomponente P3a (GÓES et al., 2019).

Os estímulos sonoros utilizados para eliciar o PEALL precisam ser discrepantes entre si, diferenciando quanto sua frequência, intensidade ou duração, de modo que o indivíduo avaliado deve realizar a discriminação entre os dois estímulos sonoros diferentes. Esses estímulos são apresentados um de forma

frequente e padrão e o outro de forma rara e aleatória, sendo este último considerado “estímulo-alvo” ou “evento surpresa”. Essa forma de apresentação do estímulo sonoro é chamada de *paradigma oddball* (HALL, 2006) (Figura 6).

Figura 6. Representação ilustrativa do *paradigma oddball*.



Fonte: FRIZZO, ALVES, COLAFÊMINA, 2001.

De forma geral, o PEALL consiste na percepção e cognição de processos resultantes das atividades corticais e subcorticais em resposta a um evento auditivo. A percepção é o processo através do qual o indivíduo reúne informações sobre objetos ou eventos e a construção do ambiente. Já a cognição é a internalização desses objetos ou eventos e a organização e conhecimento sobre o ambiente (MCPHERSON, 1996).

2.2. Cafeína

A cafeína (1-3-7 trimetilxantina) é um composto químico do grupo das xantinas funcionando como estimulante do SNC. Pode também ser encontrada na natureza em mais de 63 espécies de plantas associada a outros dois compostos do mesmo grupo, sendo eles a teofilina e a teobromina (CAMARGO, et al. 1998). A cafeína é encontrada nos mais diversos produtos como café, chá, chocolate, refrigerantes, mate, guaraná em pó, diuréticos, estimulantes, analgésicos e anti-alérgicos, sendo considerada a substância psicoativa mais consumida no mundo (CHOU, 1992).

A cafeína possui rápida absorção, sendo aproximadamente 99% absorvida após 45 minutos da sua ingestão. É metabolizada pelo fígado, gerando compostos ativos farmacologicamente (FREDHOLM, et al. 1999). Uma das justificativas de seu efeito estimulante é devido a sua similaridade estrutural com a molécula de adenosina, onde ao ligar-se a receptores da adenosina (A1 e A2A), os bloqueiam. Assim, a ação de inibição da adenosina fica impedida, sendo o efeito da cafeína, conseqüentemente, estimulante (BIAGGIONI, 1991; FREDHOLM, 1995).

Os efeitos causados pela cafeína podem variar de acordo com a dosagem, idade e em associação a outras substâncias e período do dia. Em relação a dosagem, diversos estudos mostram a ingestão em média de 150mg a 300mg de cafeína (3 a 4 xícaras de café) por dia para um adulto saudável. Para essa faixa de dosagem considerada por diversos autores como moderada, pode-se encontrar efeitos como a melhora do desempenho cognitivo e psicomotor, o estado de alerta, a capacidade de concentração, atenção e memória, melhora a vigilância auditiva e visual e diminui a sonolência e o cansaço. Dosagens mais elevadas podem aumentar o risco de efeitos negativos como taquicardia, aumento na secreção gástrica, diurese, elevação dos níveis de ácidos graxos no plasma, constrição no sistema vascular cerebral e dilatação dos demais vasos do corpo (CHOU, 1992; FREDHOLM, et al. 1999; ALVES et al., 2009).

Em relação à faixa etária, a cafeína é a única droga psicoativa disponível legalmente para crianças, sendo utilizada de forma terapêutica para Transtorno do Déficit de Atenção (TDA) e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (CARROLL, 1998), devido a melhora do desempenho das crianças, por exemplo, em tarefas que exigem atenção sustentada (BERNSTEIN et al., 1994; RAPOPORT et al., 1981).

Para essa faixa etária, é considerado moderada doses de 1 a 3mg/kg, para ser observado os mesmos efeitos estimulantes como na dosagem moderada em adultos, pois doses altas de cafeína de 4 a 12 mg/kg produzem sintomas negativos como ansiedade e nervosismo (STRAIN E GRIFFITHS, 1995; JAMES, 1997; ROGERS E DERNONCOURT, 1998). Heatherley, Hancock e Rogers (2006) utilizaram em seu estudo a dosagem de 50 mg em crianças de 9 a 11 anos de idade, para refletir a baixa ingestão de cafeína por crianças. Segundo estudos de James (1997), uma xícara de chá contém cerca de 60 mg de cafeína, o que geralmente é ingerido por crianças. Ambos estudos referem a doses moderadas.

3. OBJETIVO

Analisar os efeitos da cafeína nos potenciais evocados auditivos.

4. MÉTODO

4.1. Cadastro

A revisão foi relatada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes* (PRISMA) (PAGE et al, 2021) e registrada no banco de dados PROSPERO (ID CRD42023426174).

4.2. Estratégia de busca e seleção de estudos

As buscas foram feitas nas bases de dados PubMed, LILACS, Web of Science e Scopus. A forma de busca avançada aconteceu da seguinte maneira: (caffeine) AND (evoked potential); (caffeine) AND (Brainstem Evoked Response Auditory); (caffeine) AND (event related potential); (caffeine) AND (p300); (caffeine) AND (Middle latency auditory evoked potential); (caffeine) AND (hearing); (caffeine) AND (electrophysiology).

Todos os artigos reconhecidos foram exportados para o programa Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Qatar) para eliminar duplicatas. Os estudos foram rastreados no programa Rayyan por meio da leitura do título e do resumo. A etapa de adequação foi concluída por dois revisores independentes (VBG e AAP) lendo os artigos na íntegra. Em caso de discordância, um terceiro autor foi solicitado a arbitrar (VEV).

4.3. Critérios Elegibilidade

Os estudos deveriam ser originários de periódicos revisados por pares e a princípio, seriam considerados apenas estudos publicados nos últimos cinco anos. Porém, após o critério de exclusão, foi necessária abranger o período de publicação dos estudos, sendo então considerados todos que atendiam o critério de elegibilidade até o ano de 2023.

Os critérios de inclusão e exclusão estavam de acordo com os elementos PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desfechos e Desenho do Estudo) incluindo: 1) Voluntários saudáveis maiores de 18 anos; 2) O grupo de intervenção deveria receber cafeína administrada em cápsulas, bebidas ou outro formato; 3) Para grupos de comparação, foram incluídos estudos que usaram placebo em cápsulas, bebidas ou outro formato; 4) O desfecho de interesse são os componentes dos

Potenciais Evocados Auditivos; 5) Foram incluídos estudos com ensaios clínicos duplo(ou uni)-cego randomizados. Este estudo foi limitado a artigos publicados em periódicos revisados por pares e em inglês.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão estudos realizados em animais, estudos realizados com células, estudos realizados com outros órgãos como rins, pâncreas e córneas, estudos realizados com outros potenciais evocados, como miogênico vestibular, visual e motor, artigos de conferências, teses de mestrado, dissertações de doutorado, estudos descritivos, estudos de caso, editoriais e quaisquer estudos de estudos de revisão e estudos retrospectivos.

4.5. Extração de dados

Dados relacionados ao autor, desenho do estudo, características dos participantes do estudo e intervenção dos respectivos estudos foram extraídos de estudos primários e apresentados no APÊNDICE 4.

4.6. Avaliação do risco de viés

A análise de viés foi executada nas ferramentas Risk of Bias originadas na organização Cochrane (CUMPSTON, et al, 2019) por meio do programa Review Manager (RevMan 5.4.1). O risco de viés é um instrumento baseado nos domínios (CARVALHO et al, 2013), e sua avaliação é dividida em sete campos: "Randomização", "Alocação", "Cegamento de participantes e pessoal", "Cegamento de resultado avaliação", "Dados de resultado incompletos", "Relato seletivo" e "Outro viés". A classificação é separada em três respostas diretas: baixo risco, risco incerto e alto risco. As deduções foram baseadas na tabela desenvolvida por Carvalho et al. (CARVALHO et al, 2013), "Julgamento dos revisores e critérios de julgamento". Dois autores independentes concluíram a análise de risco de viés (VGB e AAP). Outro (VEV) foi consultado se houvesse alguma inconsistência em suas decisões (APÊNDICE 1 e APÊNDICE 2).

4.7. Análise qualitativa (Revisão Sistemática)

Uma síntese narrativa foi implementada para descrever dados detalhados sobre como cada estudo foi concluído. Os detalhes de cada estudo foram apresentados em textos e tabelas. Os resultados da análise qualitativa individual por estudo foram completados pela análise dos dados dos potenciais evocados auditivos para os protocolos de intervenção ou controle.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De 704 artigos encontrados nas bases de dados, apenas 12 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram utilizados para discussão. Tais estudos estão dentro do período de 1978 a 2023. O diagrama de fluxo pode ser observado no APÊNDICE 3. Os 12 artigos utilizados apresentam o autor e ano de publicação, o desenho do estudo, a população utilizada, idade, intervenção, controle e resultados (APÊNDICE 4).

Dos 12 artigos, 10 analisaram PEALL, um analisou o PEAML e uma analisou o PEATE. Os componentes do PEALL que foram analisados foram os potenciais relacionados a evento (ERP) P300 e MMN e os potenciais P1, N1, P2 e N2. Já o componente do PEAML foi o potencial relacionado a evento P50 e o componente do PEATE mais utilizado foi a onda V.

Os estudos variaram em relação a dosagem e a tarefa realizada associada com o registro do PEA. Além disso, houve também variação no PEA realizado e analisado. Reforça-se ainda, que todos os trabalhos foram realizados com uso agudo da cafeína.

O estudo de Maciejewska e Grabowska (2020) embora os resultados mostraram mudanças na atenção auditiva após a ingestão da cafeína, diminuindo o tempo de resposta do potencial P3, essa diferença não foi significativa, como na atenção visual. Os autores sinalizaram como justificativa o fato da tarefa auditiva desempenhada ter sido mais fácil que a tarefa visual. Os autores não atribuíram tal resultado a dosagem da cafeína.

No estudo de Barry, Fogarty e Blasio (2020), foi utilizado uma dosagem de 250mg de cafeína 36,4 minutos antes do registro dos PEALL. Nesse estudo os resultados mostraram os efeitos significativos que a cafeína trouxe em relação a amplitude dos potenciais, sendo tais efeitos: aumento da amplitude de N1 no estímulo raro, redução da amplitude de P2 e N2 no estímulo frequente, aumento da amplitude de P3a no estímulo raro e frequente e aumento da amplitude de P3b no estímulo raro. Como justificativa de tais resultados, os autores atribuíram que em relação ao N1, este componente está associado à atenção seletiva e discriminação de estímulos. Já em relação ao P2 não há clareza quanto ao seu significado funcional. Em relação ao N2, está frequentemente ligado a conflitos cognitivos ou

demandas inibitórias e conseqüentemente, essa redução induzida pela cafeína em N2 sugere que os adultos experimentam menos conflito ou demanda inibitória após o consumo de cafeína. Quanto ao P3a, tem uma função mais ampla dentro desse paradigma, talvez associada ao controle atencional, enquanto o P3b tenha relação com o processamento do estímulo ativo em tarefas de duas escolhas.

Já em outro estudo de Barry, Blasio e Cave (2014), foi utilizado uma dosagem de 250mg de cafeína aproximadamente 30 minutos antes do registro dos PEALL. Nesse estudo os resultados mostraram os efeitos significativos que a cafeína trouxe em relação a amplitude dos potenciais, sendo tais efeitos: aumento da amplitude de N1 no estímulo frequente, redução da amplitude de P2 no estímulo raro, aumento da amplitude de P3 no estímulo raro. Como justificativa de tais resultados, os autores atribuíram que em relação ao N1, este componente está associado à atenção seletiva e discriminação de estímulos. Já o P3 a tarefa ativa e estado atencional. O que difere os resultados obtidos neste estudo com o de Barry, Fogarty e Blasio (2020) foi a cafeína associada a uma redução significativa no tempo médio de reação de adultos no estudo de Barry, Blasio e Cave (2014) e no estudo de Barry, Fogarty e Blasio (2020) houve apenas reduções não significativas nos erros de tempo médio de reação no estímulo raro.

Em seu estudo de 2007, Barry et. al. utilizaram uma dosagem de 250mg de cafeína aproximadamente 30 minutos antes do registro dos PEALL. Nesse estudo não houve resultados com significância estatística em relação a latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3. Como justificativa de tais resultados, os autores inferiram que os resultados são amplamente compatíveis com a literatura anterior e sugeriram que não houve aumento geral na eficiência do processamento com cafeína, ou seja, nenhum efeito generalizado de "excitação geral" no processamento.

Em relação ao estudo de Diukowa et al. (2012), o mesmo também utilizou, 250mg de cafeína aproximadamente 30 minutos antes do registro dos PEALL. Os resultados revelaram um efeito significativo da cafeína na latência de P3 evocada por estímulos-alvo. No entanto, não houve efeito significativo na amplitude. Além disso, também não houve efeito da cafeína na amplitude e latência dos potenciais evocados induzidos por estímulos não-alvo.

Já no estudo de Hirvonen et al. (2000), foi utilizado 100mg de cafeína e o registro dos potenciais relacionados ao evento (ERP) foi realizado após 50 minutos. Os resultados mostraram que quando administrada isoladamente, a cafeína não exerceu influência significativa em nenhum dos componentes do ERP.

No estudo de Pan, Takeshita e Morimoto (2000), foi utilizado de 275 a 375mg de cafeína e o registro dos potenciais relacionados ao evento (ERP) aconteceu após 30 minutos da ingestão. Como resultado, foi observado que a condição de tratamento com cafeína demonstrou uma amplitude P300 menor e uma latência geral mais curta do que a condição de tratamento com placebo. A diferença média do valor da amplitude do P300 (cafeína menos placebo) aumentou com os sucessivos blocos experimentais. Os autores justificaram tais resultados que a cafeína produz processamento temporal mais rápido e menor demanda geral de recursos de atenção necessária para o desempenho da tarefa. Já no estudo de Kawamura et al. (1996), foi utilizado 500mg de cafeína e os potenciais relacionados ao evento (ERP) foram registrados 30 min (sessão 2) e 210 min (sessão 3) após a administração de cafeína ou placebo usando o mesmo procedimento da sessão 1. Como resultado, a cafeína aumentou significativamente a amplitude do pico e a área do P300 aos 30 min. Os aumentos induzidos pela cafeína desapareceram em 210 min. Não houve diferença significativa na latência entre os períodos de controle, tratamento e washout. A amplitude e a área do P300 aos 30 minutos foram significativamente maiores após o tratamento com cafeína em comparação com o tratamento com placebo, mas não houve diferença significativa na latência entre placebo e cafeína. A justificativa apresentada foi que os resultados indicam que a cafeína exerce diferentes efeitos sobre o processamento cognitivo necessário para a audição.

No estudo de Tharion et al. (1993), foi utilizado 200mg de cafeína e o registro do potencial evocado auditivo aconteceu ao longo do tempo. Aumentos significativos nas latências de N1 e P2 e reduções na tensão de amplitude foram exibidos ao longo do tempo. A amplitude P2-N2 foi significativamente menor ao longo do teste após a ingestão de cafeína. Já no estudo de Wolpaw e Penry (1978), foi utilizado 300mg de cafeína e o registro dos potenciais evocados auditivos aconteceu entre 10 e 15 minutos após a ingestão da cafeína. Como resultados, o placebo produziu reduções leves (20%) na amplitude de N1-P2. A cafeína não diminuiu a amplitude de N1-P2. Produziu uma diminuição estatisticamente significativa de 2% na latência do pico Ta.

A cafeína aumentou significativamente a diferença de latência do pico Ta ipsilateral vs. contralateral em 3 de 7 indivíduos.

Dos 10 artigos utilizados que analisaram os PEALL, sete estudos analisaram o potencial relacionado a evento (ERP) P300. Entre esses, cinco estudos mostraram diferenças significativas no componente P300 após a ingestão da cafeína.

As principais diferenças significativas observadas foram o aumento da amplitude de P300 e a diminuição da latência de P300 após a ingestão da cafeína.

O componente P300 só ocorre se o sujeito estiver ativamente engajado na tarefa de detectar os sons alvos (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; REIS, FRIZZO, 2015), refletindo atividades auditivas em níveis corticais responsáveis pela habilidade de atenção (HALL, 2006). Devido a isso, o P300 também pode ser chamado de potencial cognitivo.

A amplitude de um PEA está associada à atividade neural desempenhada pelas áreas responsáveis pela geração do potencial. Nesse contexto, uma das justificativas para o aumento da amplitude de P300 após a ingestão da cafeína é que seu efeito estimulante proporcionou maior atividade neural de estruturas envolvidas na atenção auditiva, melhorando o desempenho do sujeito em se atentar e discriminar o som alvo utilizado na tarefa. Com esse resultado, fica visível o efeito positivo da cafeína em tarefas que exigem atenção auditiva.

Já a latência de um PEA está associada ao tempo que a via auditiva leva para reagir a um estímulo e gerar a atividade elétrica. Dessa forma, após a ingestão da cafeína, houve menor tempo de latência de P300 e quando há esse tempo de latência menor, o resultado é uma velocidade de processamento da informação auditiva de forma mais rápida.

Assim, sugere-se que, após a ingestão da cafeína, o sujeito apresenta maior atenção auditiva, favorecendo uma melhor velocidade do processamento auditivo.

A dosagem de cafeína utilizada pelos estudos que mostraram as diferenças acima variou entre 250mg e 500mg e o tempo em que o P300 foi registrado foi após, aproximadamente, 30 minutos da ingestão da cafeína. Essas dosagens corroboram com os achados na literatura em que são o suficiente para causar efeitos como melhora do desempenho cognitivo (CHOU, 1992; FREDHOLM, et al. 1999; ALVES et al., 2009). Além disso, o tempo de registro do P300 após a ingestão da cafeína, corrobora com o seu tempo de absorção (FREDHOLM, et al. 1999).

Outros estudos analisaram os demais componentes do PEALL, como os componentes N1 e P2 e apresentaram diferenças significativas após a ingestão da cafeína. As principais diferenças foram aumento da amplitude do componente N1 e diminuição da amplitude do componente P2.

O componente N1 reflete a atenção e decodificação inicial do processamento sonoro, bem como a capacidade de detectar mudanças que possam ocorrer dentro de um som contínuo (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996; WAGNER et al., 2013). Embora seja um componente exógeno, sua relação com a atenção pode ser justificada pelas mesmas fontes geradoras de ambos, como o substrato neural gerado no córtex associativo frontal. Já o componente P2, embora possa refletir o processo modulado em atenção necessária para o desempenho de uma tarefa de discriminação auditiva, alguns estudos ainda apontam que não há clareza quanto ao seu significado funcional e fontes geradoras em regiões frontais (BARRY; FOGARTY; BLASIO, 2020).

Em relação ao único estudo com PEAML, no estudo de Ghisolfi et al. (2005) a dosagem da cafeína variou de 0mg a 400mg e o registro do potencial evocado auditivo foi realizado de 15 em 15 minutos até completar 60 minutos. Os resultados mostraram que as doses de 200 e 400 mg reduziram a ativação do potencial evocado auditivo P50, enquanto 100 mg produziram um efeito não significativo. Esses resultados reforçam a participação de adenosina na modulação do gating sensorial P50 e sugerem que a ingestão de cafeína deve ser controlada no paradigma do gating sensorial P50.

Já o único estudo realizado com PEATE foi o de Bullock; Gilliland (1993). Foi utilizado 1,5 mg/kg de cafeína, 3,0 mg/kg de cafeína e o registro do PEATE foi realizado após 30 minutos. Os resultados revelaram uma diminuição na latência da onda V do PEATE em função da personalidade, com os introvertidos apresentando latência da onda V significativamente menor em comparação com os extrovertidos. Tempos de condução mais rápidos entre as ondas I-III e I-V também foram encontrados em introvertidos.

Devido ao fato de ter sido encontrado apenas um estudo com PEAML e um estudo com PEATE, ainda não é possível atribuir com precisão quais são os efeitos da cafeína nesses potenciais, bem como quais os efeitos da cafeína em estruturas da via auditiva localizadas em regiões de tronco encefálico e áreas subcorticais.

Em relação ao risco de viés (APÊNDICE 1 e APÊNDICE 2), quanto ao item de randomização da análise do risco de viés, observamos que sete estudos (58,33%) deixaram claro como isso foi feito. Quanto à alocação, os 12 estudos (100%) apresentaram de modo claro esse item. Já em relação ao cegamento de participantes e pessoal, 11 estudos (91,66%) apresentaram essa informação de modo claro. No item de cegamento de resultados, nove estudos (75%) esclareceram como isso ocorreu. Quanto ao item de dados de resultados incompletos, 11 estudos (91,66%) deixaram essa informação de forma clara. Em relação ao item relato seletivo, os 12 estudos (100%) apresentaram de maneira clara esse item. Sobre o item de outro viés, nove estudos (75%) apresentaram essa informação de modo claro.

Em relação a meta-análise, não foi possível realizá-la, pois os artigos não apresentaram dados quantitativos do P300. Consequentemente, o GRADE (Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Evolução) não foi analisado, pois o GRADE faz a análise da meta-análise.

Com esta revisão sistemática, foi possível observar com os artigos utilizados as principais áreas corticais relacionadas com o processamento da informação auditiva que apresentam efeitos sob a ingestão da cafeína, observando por meio da melhora na manutenção da atenção auditiva e maior velocidade de processamento da informação auditiva.

Dessa maneira, esse estudo permite melhor compreensão dos efeitos da cafeína sob o processamento da informação auditiva, permitindo sugerir novas intervenções terapêuticas que contribuam para a estimulação das habilidades auditivas relacionadas ao processamento auditivo central a pacientes que apresentam alterações de tais habilidades.

Após a realização da identificação das alterações das habilidades auditivas, diversas alternativas podem ser utilizadas na estimulação, tendo como resultado melhor desempenho cognitivo. Além de terapias convencionais com abordagens necessárias realizadas por profissionais como audiologista, fonoaudiólogo, neuropsicólogo e psicopedagogo, com os resultados do presente é possível destacar a possibilidade de intervenções alternativas como a ingestão de cafeína.

Alguns pontos metodológicos precisam ser considerados. Em relação a análise quantitativa dos resultados, os artigos selecionados apresentaram figuras

apenas com o registro eletrofisiológico, não apresentando a média e desvio padrão, impossibilitando a meta-análise.

Outro ponto a ser considerado é em relação a população. Os estudos aqui apresentados foram realizados em adultos e haja visto que na prática clínica exista frequência da população infantil com alterações do processamento auditivo central, ainda serão necessários mais estudos nessa população sob o efeito da cafeína, considerando a dosagem, tempo de administração e os riscos.

É necessário maior conhecimento sob o efeito da cafeína na população infantil, afim de esclarecer principalmente os riscos, como influência no comportamento com hiperatividade, taquicardia, sudorese, insônia e até mesmo dores de cabeça. Além disso, é necessário a realização de estudos que forneçam dados quantitativos do P300 para auxiliar na compreensão dos efeitos da cafeína sobre este componente.

6. CONCLUSÃO

A cafeína causa efeitos principalmente no Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência, sendo tais efeitos o aumento da amplitude do componente N1, a diminuição da amplitude do componente P2 e o aumento da amplitude e diminuição da latência do potencial relacionado a evento P300.

7. REFERÊNCIAS

AAA - AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY. American Academy of Audiology Clinical Practice Guidelines: Diagnosis, Treatment, and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder. 2010. Disponível <https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/CAPD%20Guidelines%208-2010.pdf_539952af956c79.73897613.pdf> Último acesso em: 28 maio. 2023.

ADLER, L. E. et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. **Schizophrenia bulletin**, v. 24, n. 2, p. 189-202, 1998.

ALVARENGA, K. F. et al. Estudo eletrofisiológico do sistema auditivo periférico e central em indivíduos afásicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 104-109, 2005.

ALVES, R. C.; CASAL, S.; OLIVEIRA, B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade?. **Química Nova**, v. 32, p. 2169-2180, 2009.

AAA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing. 2013 Inc.. <<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>>

ASHA - AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION et al. Central auditory processing disorders. 2005. Disponível <<https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/central-auditory-processing-disorder/>> Último acesso em: 28 maio. 2023.

BARRY, R. J.; DE BLASIO, F. M.; CAVE, A. E. Caffeine effects on ERP components and performance in an equiprobable auditory Go/NoGo task. **Journal of caffeine research**, v. 4, n. 3, p. 83-92, 2014.

BARRY, J.; FOGARTY, J. S.; DE BLASIO, F. M. Caffeine as a tool to explore active cognitive processing stages in two-choice tasks. **Journal of Caffeine and Adenosine Research**, v. 10, n. 2, p. 71-83, 2020.

BARRY, R. J. et al. Caffeine effects on ERPs and performance in an auditory Go/NoGo task. **Clinical neurophysiology**, v. 118, n. 12, p. 2692-2699, 2007.

BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Artmed editora, 2017.

BERNSTEIN, G. A. et al. Caffeine effects on learning, performance, and anxiety in normal school-age children. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 33, n. 3, p. 407-415, 1994.

BCEHP - BRITISH COLUMBIA EARLY HEARING PROGRAM. Audiology Assessment Protocol. 2012. Version 4.1. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/242482099_2012_British_Columbia_Early_Hearing_Program_BCEHP_Audiology_Assessment_Protocol_DEPRECATED> Último acesso em: 28 maio. 2023.

BOUTROS, N. N. et al. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. **Psychiatry research**, v. 88, n. 2, p. 119-130, 1999.

BULLOCK, W. A.; GILLILAND, K. Eysenck's arousal theory of introversion & extraversion: A converging measures investigation. **Journal of personality and social psychology**, v. 64, n. 1, p. 113, 1993.

BIAGGIONI, I. et al. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 258, n. 2, p. 588-593, 1991.

BRANDÃO, M. L. (ORG) **Psicofisiologia**, São Paulo: Atheneu, 1995.

CAMARGO, M. C. R.; TOLEDO, M. C. F. Teor de cafeína em cafés brasileiros. **Food Science and Technology**, v. 18, p. 421-424, 1998.

CARROLL, M. E. Psychological and psychiatric consequences of caffeine. **Handbook of substance abuse: Neurobehavioral pharmacology**, p. 97-110, 1998.

CHOU, T. Wake up and smell the coffee. Caffeine, coffee, and the medical consequences. **Western Journal of Medicine**, v. 157, n. 5, p. 544, 1992.

COLAFÊMINA, J. F. et al. Potenciais evocados auditivos de longa latência (p300) em adultos jovens saudáveis: um estudo normativo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 66, n. 2, p. 144-8, 2000.

CROWLEY, K. E.; COLRAIN, I. M. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. **Clinical neurophysiology**, v. 115, n. 4, p. 732-744, 2004.

CUMPSTON, M. et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2019, n. 10, 2019.

DE CARVALHO, A.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

DE LIMA, R. F. Compreendendo os mecanismos atencionais. **Ciências & Cognição**, v. 6, 2005.

DE LIMA, F. F. et al. Effect of L-arginine intake on exercise-induced hypotension. **Nutrición Hospitalaria**, v. 35, n. 5, 2018.

DIXIT, A.; VANEY, N.; TANDON, O. P. Evaluation of Cognitive Brain Functions in Caffeine Users P3 Evoked Potential Study. **Indian journal of physiology and pharmacology**, v. 50, n. 2, p. 175, 2006.

DIUKOVA, A. et al. Separating neural and vascular effects of caffeine using simultaneous EEG–fMRI: differential effects of caffeine on cognitive and sensorimotor brain responses. **Neuroimage**, v. 62, n. 1, p. 239-249, 2012.

DUARTE, J. L. et al. Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 2, p. 231-236, 2009.

FREDHOLM, B. B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacological reviews**, v. 51, n. 1, p. 83-133, 1999.

FREDHOLM, B. B. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. **Pharmacology & toxicology**, v. 76, n. 2, p. 93-101, 1995.

FREEDMAN, R. et al. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. **Biological psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 537-551, 1983.

FRIZZO, A. C. F.; ALVES, R. P. C.; COLAFÊMINA, J. F. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 67, n. 5, 2001.

GARCÍA-LARREA, L.; LUKASZEWICZ, A. C.; MAUGUIÉRE, F. Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. **Neuropsychologia**, v. 30, n. 8, p. 723-741, 1992.

GHISOLFI, E. S. et al. Caffeine modulates P50 auditory sensory gating in healthy subjects. **European Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 3, p. 204-210, 2006.

GÓES, V. B. et al. Interaction Between Cortical Auditory Processing and Vagal Regulation of Heart Rate in Language Tasks: A Randomized, Prospective, Observational, Analytical and Cross-Sectional Study. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 4277, 2019.

GÓES, V. B.; MACHADO, M. S., FRIZZO, A. C. F. Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência em populações infantins. In. CASTRO, LHA (org.) **Ciências da Saúde: Pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 5**. PARANÁ: Atena Editora. Cap.9. p.76-84, 2021.

GOLDSTEIN, R.; RODMAN, L. B. Componentes iniciais da média das respostas evocadas a estímulos auditivos repetidos rapidamente. **Journal of Speech and Hearing Research**, v. 10, n. 4, pág. 697-705, 1967.

GOMES, H. et al. The development of auditory attention in children. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 5, n. 3, p. 108-120, 2000.

GRADE WORKING GROUP. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **Bmj**, v. 328, n. 7454, p. 1490, 2004.

HALL, J. **Handbook of auditory evoked responses**. Boston: Allyn & Bacon, 2006.

HALL, J. **New handbook of auditory evoked responses**. Boston: Allyn & Bacon, 2007.

HALL, J. Application of ABR in objective assessment of infant hearing. **AudiologyOnline**, Article 12079. 2013. Disponível em <http://.audiologyonline.com>.

HEATHERLEY, S. V.; HANCOCK, K. M. F; ROGERS, P. J. Psychostimulant and other effects of caffeine in 9-to 11-year-old children. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 47, n. 2, p. 135-142, 2006.

HIGGINS, J. P. T. **STATISTICS IN MEDICINE**, V. 21, N. 11, P. 1539-1558, 2002.

HIRVONEN, J. et al. Adenosine A1/A2a receptors mediate suppression of mismatch negativity by ethanol in humans. **Neuroscience letters**, v. 278, n. 1-2, p. 57-60, 2000.

JAMES, J. E. Understanding caffeine: a biobehavioral analysis. **Sage Publications**, Inc, 1997.

JUNQUEIRA, C. A. O.; FRIZZO A. C. F. Potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência. In: AQUINO, A. M. C. M. (Org.) **Processamento auditivo-Eletrofisiologia e Psicoacústica**. São Paulo: Lovise, 2002, p. 63-85.

KADNER, A. et al. Lateral inhibition in the auditory cortex: an EEG index of tinnitus? **Neuroreport**, v. 13, n. 4, p. 443-446, 2002.

KAWAMURA, N. et al. Effects of caffeine on event-related potentials: Comparison of oddball with single-tone paradigms. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 50, n. 4, p. 217-221, 1996.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Clinical Neurophysiology**, v. 52, n. 3, p. 3-6, 1999.

KRAUS, N.; MCGEE, T. Potenciais Auditivos Evocados de Longa Latência. In: KATZ, J. (Org.). **Tratado de Audiologia Clínica**. 4a. ed. São Paulo: Manole, 2002. p.403-420.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B., LORING, D. W. **Neuropsychological Assessment**. 4a ed. Oxford University Press, USA, 2004.

MACIEJEWSKA, K.; GRABOWSKA, K. Acute effect of energy boost dietary supplement on P3 waveform: double blind, placebo controlled study. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 80, n. 4, p. 411-423, 2020.

MAGLIARO, F. C. L. et al. Estudo dos potenciais evocados auditivos em autismo. **PróFono Revista de Atualização Científica**, v. 22, n. 1, p. 31-36, 2010.

MATAS, C. G. Medidas Eletrofisiológicas da Audição – Audiometria de Tronco Cerebral. In: Carvalho R.M.M., org. **Fonoaudiologia informação para a formação procedimentos em audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.43-57. 2003

MATAS, C. G.; MAGLIARO, F. C. L. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: Boéchat E. M. (Org.) **Tratado de Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2 ed. 2015.

MCPHERSON, D. L. **Late potentials of the auditory system**. Singular Publishing Group, 1996.

MEADER, N. et al. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. **Systematic reviews**, v. 3, p. 1-9, 2014.

MELCHER, J. R.; KIANG, N. Y. S. Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat III: identified cell populations. **Hearing research**, v. 93, n. 1-2, p. 52-71, 1996.

MÖLLER, A. R. et al. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brain stem evoked potentials (BSEPs). **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 52, n. 1, p. 18-27, 1981.

MOLLER, A. R. Neural generators of auditory evoked potentials. **Principles and applications in auditory evoked potentials**, p. 23-46, 1994.

OUZZANI, M. et al. [Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews](#). *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

MUNHOZ, M. S. L. et al. Respostas Auditivas de Média Latência. Em: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganância MM, editores. **Audiologia Clínica**. São Paulo: Atheneu, p. 221-30, 2003.

MUSIEK, F. E. et al. Audiometria de tronco encefálico (ABR): neurodiagnóstico e aplicações intraoperatórias. In: Katz J, org. **Tratado de audiologia clínica**. 4. ed. São Paulo: Manole; 1999. p.349 -71.

NORDBY, H. et al. Event-related potentials (ERPs) to deviant auditory stimuli during sleep and waking. **Neuroreport**, v. 7, n. 5, p. 1082-1086, 1996.

NOVAK, G.; RITTER, W.; VAUGHAN, H. G. Mismatch detection and the latency of temporal judgments. **Psychophysiology**, v. 29, n. 4, p. 398-411, 1992.

PAN, J.; TAKESHITA, T.; MORIMOTO, K. Acute caffeine effect on repeatedly measured P300. **Environmental health and preventive medicine**, v. 5, n. 1, p. 13-17, 2001.

PICTON, T. W. Hearing in time: evoked potential studies of temporal processing. **Ear and hearing**, v. 34, n. 4, p. 385-401, 2013.

PICTON, T. W. et al. Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. **Audiology and Neurotology**, v. 4, n. 2, p. 64-79, 1999.

PICTON, T. W.; HILLYARD, S. A. Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 36, p. 191-200, 1974.

PONTES JÚNIOR, Á. V. **Estudo dos potenciais evocados auditivos de média latência em pacientes com doença do cerebelo e audição normal**. [s.l.] Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2009.

PRATT, H. Middle-latency responses. In: BURKARD, R. F.; EGGERMONT, J. J.; DON, M. (Ed.). **Auditory evoked potentials: basic principles and clinical application**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International journal of surgery**, v. 88, p. 105906, 2021.

RAPOPORT, J. L. et al. Behavioral and cognitive effects of caffeine in boys and adult males. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 169, n. 11, p. 726-732, 1981.

REIS, A. C. M. B.; FRIZZO, A. C. F. Potencial evocado auditivo de longa latência. In: BEVILACQUA, M.C. et al. (Org.). **Tratado de audiologia**. 1ª ed. São Paulo, 2012. p. 231-260.

REIS, A. C. M. B.; FRIZZO, A. C. F. Potencial evocado auditivo cognitivo. In: BOÉCHAT, E. M. et al. (Org.). **Tratado de audiologia**. 2ª ed. São Paulo: Santos, 2015. p. 140-150.

ROGERS, P. J.; DERNONCOURT, C. Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 59, n. 4, p. 1039-1045, 1998.

RUTH, R. A.; LAMBERT, P. R. Auditory evoked potentials. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1991; 24(2):349-70.

SILVA, R. A.; DE PAULA SOUZA, L. A. Aspectos lingüísticos e sociais relacionados ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Revista CEFAC**, v. 7, n. 3, p. 295-299, 2005.

SMITH, M. E. et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 76, n. 3, p. 235-248, 1990.

STRAIN, E. C.; GRIFFITHS, R.R. Caffeine dependence: fact or fiction?. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 88, n. 8, p. 437, 1995.

SUZUKI, T.; HIRABAYASHI, M.; KOBAYASHI, K.. Auditory middle responses in young children. **British Journal of Audiology**, v. 17, n. 1, p. 5-9, 1983.

THARION, W. J. et al. Effects of caffeine and diphenhydramine on auditory evoked cortical potentials. **Perceptual and motor skills**, v. 76, n. 3, p. 707-715, 1993.

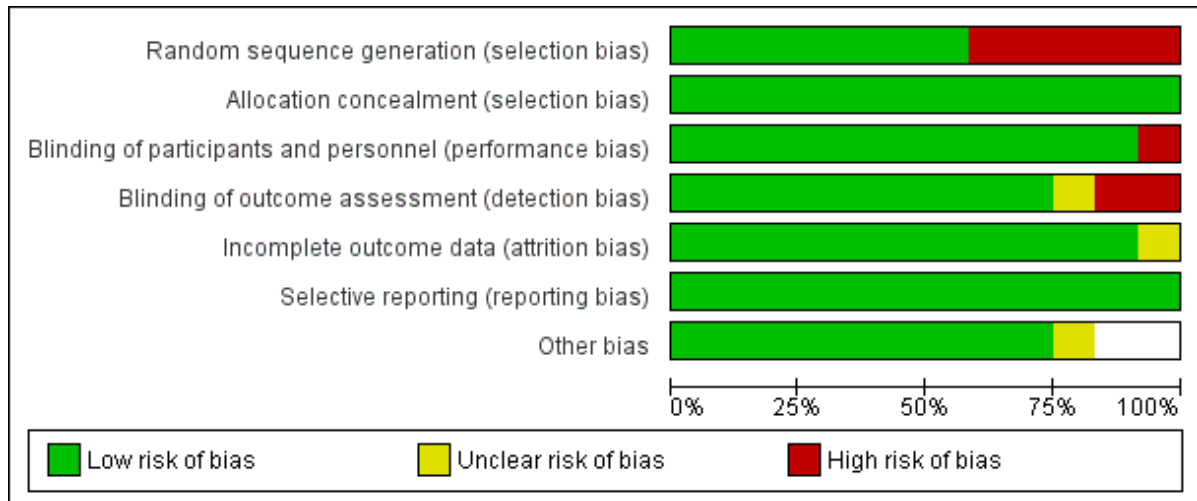
WAGNER, M. et al. The effect of native-language experience on the sensory-obligatory components, the P1–N1–P2 and the T-complex. **Brain Research**, v. 1522, p. 31-37, 2013.

WOLPAW, J. R.; PENRY, J. K. Effects of ethanol, caffeine, and placebo on the auditory evoked response. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 44, n. 5, p. 568-574, 1978.

WRONKA, E.; KAISER, J.; COENEN, A. M. L. Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, 72, p. 51–64, 2012.

APÊNDICE 1

Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



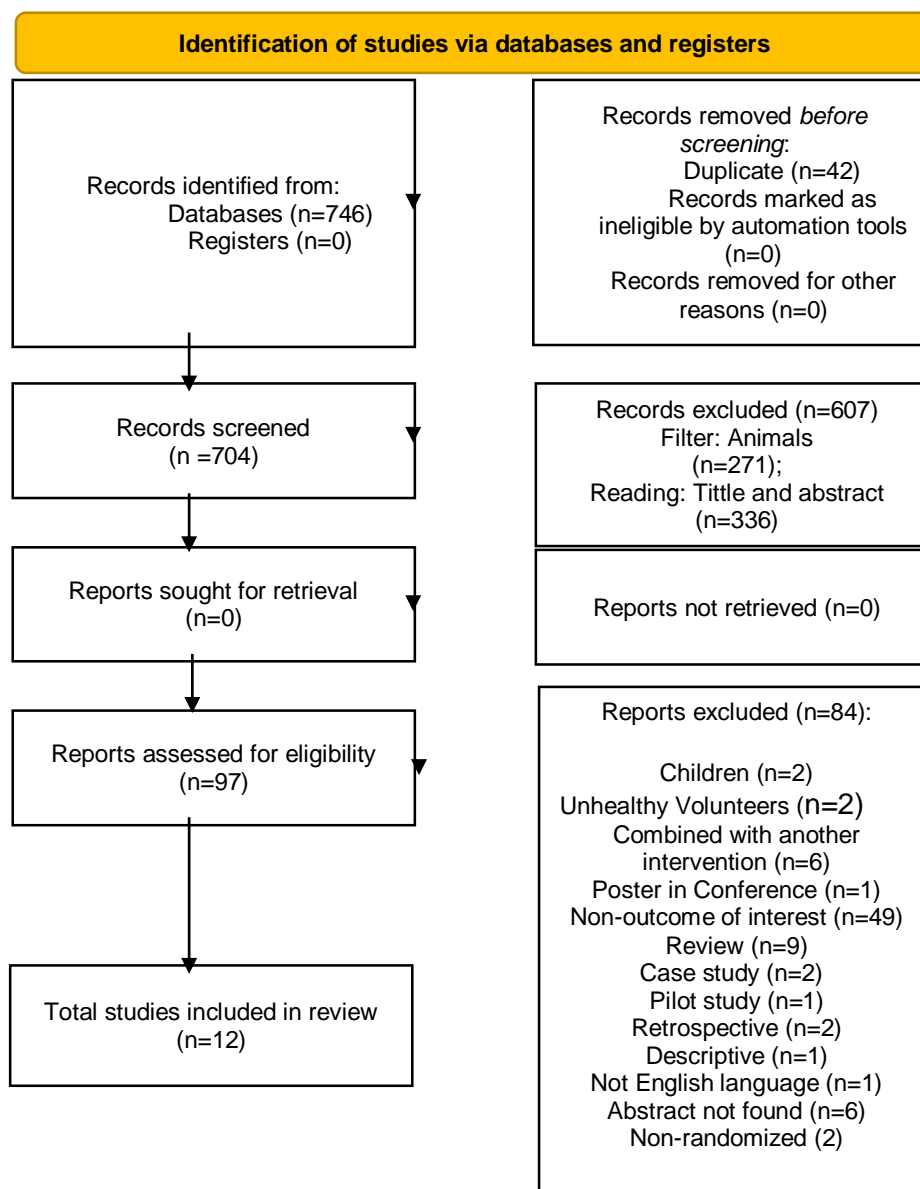
APÉNDICE 2

Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barry, Blasio and Cave (2014)	+	+	+	+	+	+	
Barry, Fogarty and Blasio (2020)	+	+	+	+	+	+	
Barry et al. (2007)	+	+	+	+	+	+	+
Bullock and Gilliland (1993)	+	+	+	+	+	+	+
Diukova et al. (2012)	-	+	+	+	+	+	+
Ghisolf et al. (2006)	+	+	+	+	+	+	+
Hirvonen et al. (2000)	+	+	+	+	?	+	+
Kawamura et al. (1996)	-	+	+	-	+	+	+
Maciejewska and Grabowska (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Pan, Takeshita and Morimoto (2000)	-	+	+	+	+	+	+
Tharion et al. (1993)	-	+	+	?	+	+	?
Wolpaw and Penry (1978)	-	+	-	-	+	+	+

APÉNDICE 3

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only.



APÉNDICE 4

Description of the characteristics of the study population of articles by author and year, sample, age (years), intervention, control and outcomes.

Author/ Years	Study Design	Sample	Age (years)	Intervention	Control	Outcomes
Maciejewska and Grabowska, 2020	double blind, placebo controlled study	47 young healthy (27 women and 20 men)	26.1±4.6 years	Half of the participants (study group) received the active substance. They drank one cup of water with dissolved one effervescent tablet of energy boost dietary supplement. The tablet contained a total amount of 55 mg of caffeine.	The other half (placebo group) receives a placebo designed to appear, as much as possible, like the active substance. They drank one cup of water with dissolved one effervescent tablet containing vitamin C in the similar dose as was in the dietary supplement. The drinks in both groups had the same taste, smell and color.	There are no statistically significant differences in P3 latency and amplitude for the auditory task.
Barry; Fogarty; Blasio, 2020	Randomized double-blind placebo-controlled repeated-measures crossover study	24 students (16 females and 8 male) from the undergraduate	21.6±4.7 years	250mg caffeine was administered to adult participants. Two blocks of an equiprobable auditory Go/NoGo task were completed, each with a random mix of 75 tones at 1000 Hz and 75 at 1500 Hz, all 60 dB sound pressure level (SPL).	The task commenced 35.5 minutes (SD = 6.8 minutes) after placebo ingestion and 36.4 minutes (SD = 6.7 minutes) after caffeine ingestion; these did not differ significantly.	Major ERP effects of caffeine were apparent in enhancements of the Go N1-1, P3b, and Slow Wave (SW), and the NoGo Processing Negativity, SW, and NoGo Late Positivity
Barry; Blasio; Cave, 2014	Randomized double-blind placebo-controlled repeated-measures cross-over study	24 students (13 females and 11 male) from the undergraduate	17-36 years (21.4±4.8 years)	They were then asked to swallow (with water) one of two identical gelatine capsules, containing either 250 mg caffeine or placebo, in a predetermined randomized order. An equiprobable auditory Go/NoGo task was used, with a random mix of 75 tones at 1,000 Hz and 75 at 1,500 Hz. All tones were 50 ms duration (rise/fall time 5 ms) at 60 dB SPL, with a fixed stimulus-onset asynchrony of 1100 ms.	Recording began approximately 30 minutes after capsule ingestion, when plasma levels are estimated to be maximal. Participants returned for a second test approximately 1 week later, when the same procedure was followed and the alternate capsule was administered.	ERP components reflected the different sequential processing of each stimulus type in this paradigm, replicating previous results. Caffeine was associated with a reduction in reaction time and fewer omission errors. The major ERP effects of caffeine were apparent as a slightly enhanced Processing Negativity and larger P3b amplitudes to Go stimuli. There were few effects on components to NoGo stimuli.
Diukova et al, 2012	Double-blind, crossover, placebo-controlled	14 individuals males. All subjects were healthy.	20–32 years, mean age 25.7±4 years	Each participant was scanned twice on each of two separate visits at the same time of the day at least one week apart. On each visit participants were scanned once with the stimulus paradigm described below, removed from the magnet at which point they received an oral dose of either a gelatine capsule containing 250 mg caffeine or placebo then scanned again 30 min later. At the end of the second scanning session participants were asked to guess on which day they received caffeine and on which day they received placebo.	A gelatine capsule containing placebo (cornflour).	During the auditory oddball task (target versus non-target stimuli) caffeine significantly increased the BOLD signal in frontal cortex. Correspondingly, there was also a significant effect of caffeine in reducing the target evoked response potential (P300) latency in the oddball task and this was associated with a positive potential over frontal cortex.
Barry et al, 2007	Randomized double-blind placebo-controlled repeatedmeasures cross-over study	24 students (16 females and 8 male) from the undergraduate	17-46 years	The effects of a single oral dose of caffeine (250 mg) were examined. A simple auditory Go/NoGo task was used, with a random mix of 75 tones at 1000 Hz and 75 at 1500 Hz. All tones were 60 dB SPL, 50	Approximately 30 min after capsule ingestion, recording began. Subjects returned for a second test at the same time one week later, when the same procedure was followed and the alternate capsule was administered.	There was a reduction in RT, but no effects on omission or commission errors. The major ERP effects of caffeine were focal rather than global increases in P1, P2 and P3b amplitudes to Go stimuli,

				ms duration (rise/fall time 5 ms), with SOA 1100 ms.		with no changes in latency. There were no effects on N1 or N2 to Go stimuli, and no effects on any components in response to NoGo stimuli.
Ghisolfi et al, 2005	Single-blind, randomized.	25 healthy volunteers university students and employees (12 females and 13 males)	25±1.7 years	Under single blind conditions, they were randomly assigned to receive pills of identical appearance containing 0, 100, 200 or 400 mg of caffeine taken with plain water.	Subjects were submitted to neurophysiologic recording sessions on 4 separate occasions 6–8 days apart. All subjects completed the four recording sessions. All recording sessions were performed between 4:00 and 8:00 p.m. The P50 event related potential of subjects was assessed at baseline and 15, 30, 60 and 90 min after treatment administration.	The 200 and 400 mg doses reduced P50 gating, whereas 100 mg produced a non-significant effect. The effect of caffeine was independent of gender and habitual caffeine intake. High caffeine users also showed baseline differences, with lower S2 amplitudes compared to low-users.
Hirvonen et al, 2000	Double-blind randomized	12 healthy subjects (7 men and 5 women)	19-34 years	Four sessions, ingesting: (1) placebo pill and placebo beverage; (2) caffeine (100 mg) and placebo beverage; (3) placebo pill and alcohol (0.55 g/kg in 10% (v/v) solution); or (4) both caffeine and alcohol.	The ERP measurement began after a further 20 min waiting period.	ERP measured during a dichotic-listening task disclosed increased MMN and P3b peak latencies, and diminished amplitude of processing negativity (PN) with alcohol, however, only the increase in MMN peak latency was significantly antagonized by caffeine.
Pan; Takeshita; Morimoto, 2000	Double-blind	9 healthy male	30.7±3.8 years	Each subject received 5mg/Kg (275-375mg) caffeine or lactose dissolved in cup of normally brewed decaffeinated coffee.	About 30 min. after consumption, when caffeine reached its peak plasma level, the ERP recording began.	The caffeine-treatment condition demonstrated a smaller P300 amplitude and a shorter latency overall than the placebo treatment condition. The mean P300 amplitude value difference (caffeine minus placebo) increased with the successive trial blocks.
Kawamura et al, 1996	Single-blind controlled	10 individuals (7 men and 3 women) who were regular coffee drinkers.	26-44 years (28±3.3 years)	Subjects were then given 500 mg of caffeine or placebo orally. Subjects who received caffeine were treated with the placebo after an interval of 2 weeks.	First recorded two blocks of ERP in the oddball paradigm (task and non-task) and two blocks in the single-tone paradigm (task and non-task; session 1). Non-task paradigm was undertaken without counting and pressing a button at the target tone (ignore paradigm). Event-related potentials were recorded 30 min (session 2) and 210 min (session 3) after administration of caffeine or placebo using the same procedure as in session 1.	Caffeine significantly increased the peak amplitude and the area of the P300 at 30 min. The caffeine-induced increases disappeared by 210 min. There was no significant difference in latency between the control, treatment and washout periods. The P300 amplitude and area at 30 min were significantly higher after caffeine treatment compared with placebo treatment, but there was no significant difference in latency between placebo and caffeine.
Tharion et al, 1993	Double-blind	18 male military volunteers	19-28 years	The participants then received their assigned daily drug dosages [diphenhydramine (25 mg), caffeine (200 mg) or an equivalent placebo in capsule form] with a smd amount of water. All daily drug dosages consisted of two capsules: caffeine and a diphenhydramine placebo, diphenhydramine and a caffeine placebo, or two placebos.	The AEPs were obtained four times on each testing day in a standard sequence of the participants, beginning at 10 min., 40 min., 70 min., and 100 min. (which are subsequently referred to as Cycles 1 through 4) following the initiation of vigilance testing. Individual AEP measurements averaged 5 to 8 min.	Significant increases in N1 and P2 latencies and decreases in amplitude voltage were exhibited over time. The P2-N2 amplitude was significantly lower throughout testing after taking caffeine. A significant increase was seen in the P2-N2 amplitude 40 min. after diphenhydramine ingestion

Bullock; Gilliland, 1993	double-blind, controlled	24 male undergraduate students	18-24 years	At the beginning of each session, the subject drank 4 ounces of a sugar-free, noncaffeinated cola beverage containing either 1.5 mg/kg of caffeine, 3.0 mg/kg of caffeine, or a small amount of quinine water (placebo condition). The caffeine conditions were administered using a double-blind procedure 30 min before BAER testing and were counterbalanced within each personality group, as were the three situational arousal (RT) conditions	BAER recording during the RT tasks was initiated at the onset of the first RT trial. Two separate BAERs were recorded during each of the 80 trial RT tasks (approximately 7 min). To avoid practice effects on the RT tasks across the 3 days of testing, subjects were given training trials on both the simple and complex RT tasks during the orientation phase of the study and were also given approximately 7 min of warm-up trials on each of the 3 testing days during the 30 min after caffeine or placebo administration. Thus, the total amount of time spent performing the RT tasks (practice, simple, and complex RT) was approximately 21 min.	Results revealed a decrease in the latency of Wave V of the BAER as a function of personality, with introverts evidencing significantly shorter latency of Wave V as compared with extraverts. Faster conduction time between Waves I—III and I—V were also found in introverts. Caffeine at either the 1.5 or 3.0 mg/kg level was associated with decreased latency of Wave V compared with the placebo condition.
Wolpaw; Penry, 1978	double-blind	31 adults (27 men and 4 women)	20-44 years	3 oz. of ethanol, 300 mg of caffeine, or placebo. Monaural AERs were recorded before intake in all cases, 1 and 4 h after ethanol and 80 min after caffeine or placebo. Blood levels of ethanol and caffeine were measured.	Experimental sessions began in the morning. Subjects had not eaten for at least 4 h. After recording control evoked responses, the subjects took the drug over a 10--15-min period.	Placebo produced mild (20%) decreases in N1P2 amplitude. Caffeine did not decrease N1P2 amplitude. It did produce a statistically significant 2% decrease in Ta peak latency. Ethanol reduced N1P2 amplitude markedly at 1 h and mildly