

Avaliação do processo maturacional auditivo em crianças portadoras da síndrome da infecção congênita pelo Zika vírus

Evaluation of the maturational auditory process in children with the infection by Zika congenital syndrome

Priscila de A Lucas¹ 

Walkiria B Santos² 

Thalita M de Oliveira¹ 

Marcial F Galera¹ 

¹ Universidade Federal do Mato Grosso – UFMT, Hospital Universitário Júlio Müller, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

² Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, Mato Grosso, Brasil.

RESUMO

Objetivo: analisar as latências absolutas das ondas I, III e V e os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico obtidos em diversos grupos etários de crianças portadoras de infecção congênita por zika vírus e nos seus pares sem indicadores de risco para deficiência auditiva.

Métodos: foram recrutados 84 recém-nascidos e lactentes (N=51 grupo de estudo e N=33 grupo controle) separados por grupos com diferentes idades pós-conceptuais. sendo os resultados dos seus exames auditivos analisados por faixa etária e comparados com seus pares sem outros indicadores de risco para deficiência auditiva. A avaliação da via auditiva foi realizada por meio da timpanometria, emissões otoacústicas transientes e potencial evocado de tronco encefálico.

Resultados: somente a latência da onda I e o intervalo interpico III-V não apresentaram diferença significativa entre grupo de estudo e controle. Os valores de latências absolutas e interpicos encontrados no grupo de estudo foram menores do que os obtidos no grupo controle de forma significativa.

Conclusão: a maturação do tronco encefálico nas crianças portadoras de infecção por Zika Vírus ocorreu dentro da normalidade, não apresentando alterações retrococleares até a idade de 5 anos.

Descritores: Zika Vírus; Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico; Audição; Infecções por Arbovirus

ABSTRACT

Purpose: to analyze the absolute latencies of waves I, III and V and the interpeak intervals I-III, III-V and I-V of the ABR recorded from different age groups of children with congenital zika virus infection and their peers without risk indicators for hearing impairment.

Methods: 84 newborns and infants (N=51 study group and N=33 control group) divided into groups with different post-conceptual ages. with the results of their hearing exams analyzed by age group and compared with their peers without other risk indicators for hearing impairment. The assessment of the auditory pathway was conducted through tympanometry, otoacoustic emissions and auditory brain stem responses.

Results: only the latency of wave I and the interpeak III-V showed no significant difference between the study and control groups. The absolute latency and interpeak values found in the study group were significantly lower than those found in the control group.

Conclusion: the maturation of the brain stem in children with ZIKV infection occurred within normal limits, with no retrocochlear disorders until the age of 5 years.

Keywords: Zika Virus; Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem; Hearing; Arbovirus Infections

Estudo realizado no Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) da Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

Fonte de Financiamento: Esse trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), nº do processo 443153/2019-1.

Conflito de interesses: Inexistente.

Endereço para correspondência:

Priscila de Araújo Lucas
Avenida Bosque da Saúde 841/123,
Bosque da Saúde
CEP: 78050/070 - Cuiabá, Mato Grosso,
Brasil
E-mail: prilucas@hotmail.com

Recebido em: 11/09/2023

Recebido na versão revisada em:

13/11/2023

Aceito em: 23/01/2024



© 2024 Lucas et al. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

Crianças identificadas com risco para deficiência auditiva e suas famílias devem ter acesso aos recursos de diagnóstico e de reabilitação necessários para alcançar seus potenciais máximos em relação ao desenvolvimento linguístico e social. Em relação ao tratamento da criança com deficiência auditiva, é evidente a existência de um período crítico para a aquisição e o desenvolvimento da linguagem, uma vez que os achados clínicos demonstram que as crianças com tal deficiência, que recebem a intervenção apropriada mais precocemente apresentam um desempenho de audição e de linguagem superior àquelas que iniciam o processo em idades mais avançadas¹. Sendo assim, aprimorar dados referentes ao diagnóstico e maturação da via auditiva em grupos de risco específicos para deficiência auditiva, como as portadoras da Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV) se faz necessário, para contribuir com o diagnóstico precoce da surdez, garantindo intervenção no período de maior plasticidade neuronal, em que novas conexões neurais se estabelecem facilmente.

O *Joint Committee on Infant Hearing*² recomenda a utilização de métodos eletrofisiológicos nos programas de triagem auditiva neonatal como o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – (PEATE) e as Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA). O PEATE é um método simples, objetivo e não invasivo utilizado para a avaliação do nervo e das vias auditivas do tronco encefálico.

O PEATE é definido como um conjunto de respostas elétricas geradas em vários sítios anatômicos mediante um estímulo auditivo (estimulação auditiva ou elétrica) externo. Essa estimulação acústica gera respostas pela ativação sequencial e sincronizada das fibras nervosas ao longo da via auditiva². O PEATE é amplamente utilizado por avaliar a maturação da via auditiva e a obtenção desses potenciais auxiliam, juntamente com as emissões otoacústicas, no diagnóstico topográfico de uma série de alterações auditivas³.

As ondas que compõem esse potencial apresentam tempo de aparecimento a partir do início da estimulação, o que é denominado latência absoluta. A diferença de tempo entre o aparecimento de cada onda é denominada intervalo ou latência interpicos. Desta forma, a interpretação do PEATE é feita por meio da análise das latências absolutas, dos intervalos interpicos, da morfologia e amplitude das ondas geradas e pela reprodutibilidade do traçado^{3,4}.

De acordo com a literatura, as respostas do PEATE em neonatos e lactentes sofrem influência do processo maturacional do sistema auditivo⁵ e, no caso de neonatos prematuros, o efeito da maturação é ainda mais evidente, sendo, dessa forma, o padrão de resposta dessas crianças diferente das nascidas a termo^{5,6}. O nível de maturação revela a velocidade de condução e eficácia das sinapses ao longo do nervo auditivo até o tronco encefálico em neonatos⁷. A literatura estabelece bem que o processo maturacional da via auditiva ocorre na ordem caudal-rostral, isto é, quanto mais rostral for a estrutura, mais tempo leva para atingir a total maturação⁸. A literatura estabelece, também, que conforme ocorre o amadurecimento das vias auditivas, acontece também o encurtamento das latências absolutas das ondas e dos intervalos interpicos, sendo a latência da onda V a última a diminuir⁵. Os estudos citados reforçam que o tronco encefálico sofre o processo de maturação até os 18 meses de idade.

O Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção do Zika Vírus (ZIKV)⁹ preconiza a presença da microcefalia como indicador de risco para deficiência auditiva (IRDA). Em crianças com IRDA, a Triagem Auditiva Neonatal (TAN) é realizada por meio dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, devido à maior prevalência de perdas auditivas retrococleares, que não são identificadas pelo exame de otoemissões acústicas¹⁰. Perdas auditivas retrococleares são caracterizadas por afecções do nervo auditivo que fazem com que as informações processadas corretamente pela orelha interna não sejam adequadamente transmitidas na forma de impulsos elétricos para o cérebro¹¹. Uma revisão integrativa¹² sobre os achados auditivos em pacientes infectados pelo ZIKV concluiu que evidências sobre o envolvimento das vias auditivas na infecção pelo ZIKV congênita ou adquirida ainda são escassas. Os dados disponíveis até o momento não permitem o conhecimento de todo o espectro do envolvimento dos órgãos auditivos pelo ZIKV, nem confirmam a associação causal entre esse envolvimento e a infecção pelo vírus, tampouco descartam a deficiência auditiva progressiva.

Estudos já realizados acerca do poder de toxicidade do ZIKV mostraram que o vírus atua matando as células que dão origem aos neurônios, prejudicando, dessa forma, a comunicação neural, ocasionando um córtex diminuído e, inclusive, hipoplasia ao nível do tronco encefálico¹³. Um estudo concluiu que o

comprometimento auditivo na microcefalia é um neurodéficit comum que pode ser autenticamente avaliado pelo PEATE e que o comprometimento auditivo em microcefálicos é principalmente devido à insuficiência dos componentes centrais da via auditiva ao nível do tronco encefálico¹⁴. Diante do exposto surge a pergunta: A maturação das vias auditivas das crianças portadoras da síndrome de infecção congênita pelo ZIKV ocorre de forma similar à dos seus pares sem IRDA?

Devido à importância dos métodos de avaliação no diagnóstico de alterações auditivas em crianças, e com o aumento da demanda de neonatos e lactentes portadores da síndrome de infecção congênita pelo ZIKV para identificação precoce de alterações auditivas, é fundamental a obtenção de dados normativos em diversas faixas etárias. Tais dados permitem conhecer padrões de resposta nessa população e diferenciá-los de reais alterações, auxiliando na interpretação dos resultados e aumentando a precisão do diagnóstico audiológico. Além disso, estudos progressivos apontam para a necessidade de avaliação da população infectada pelo ZIKV em idade mais avançada.

O objetivo do estudo é analisar as latências absolutas das ondas I, III e V e os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE obtidos em diversas faixas etárias (recém-nascidos- 3 meses; 4-9 meses e 4-5 anos) de crianças portadoras de infecção congênita pelo ZIKV e nos seus pares sem IRDA.

MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), Brasil, sob número 4.815.346 e do CAAE 46830621.0.0000.5541. Todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O estudo foi do tipo caso-controle e realizado por meio da análise dos traçados de exames eletrofisiológicos (PEATE-clique) realizados em recém-nascidos (RNs) e crianças que foram atendidas no ambulatório de audiologia do Hospital Universitário Júlio Muller na cidade de Cuiabá-Mato Grosso.

As crianças cujos responsáveis buscaram atendimento no HUJM e que tiveram diagnóstico de infecção vertical pelo ZIKV foram encaminhadas para avaliação auditiva. Tal diagnóstico se deu pelo RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) detectável ou imunoglobulina M (IgM) reagente para ZIKV na mãe enquanto gestante de crianças nascidas com

microcefalia e também por presença de IgM reagente para ZIKV na criança ou de critérios clínico-epidemiológicos e de neuroimagem para ZIKV (com exclusão de outras infecções congênitas como toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola, infecção por vírus herpes simplex, vírus da imunodeficiência humana (HIV), sífilis e parvovírus). As crianças ainda tiveram dosada a imunoglobulina G (IgG) para ZIKV por meio da técnica de enzimoensaio (ELISA) e foram consideradas infectadas verticalmente aquelas que mantiveram IgG reagente mesmo após 18 meses de vida, excluindo a possibilidade de presença de anticorpos maternos passivos após essa idade. Em razão da circulação concomitante de arbovírus distintos no panorama virológico das Américas e da extensa reatividade cruzada com outros flavivírus, as sorologias para os vírus da dengue (DENV) e chikungunya (CHIKV) foram também realizadas, descartando-se tais infecções.

Foram incluídas no estudo, crianças de 0 mês a 5 anos infectadas de forma vertical pelo ZIKV e seus pares sem qualquer indicador de risco para deficiência auditiva que tiveram resultados dentro da normalidade nas avaliações auditivas propostas. Os critérios de exclusão foram: PEATE com alterações ocasionadas por comprometimento condutivo, perda auditiva coclear ou alteração retrococlear, e alterações de orelha média indicadas pela timpanometria. Além disso, pacientes com infecções congênitas como herpes, citomegalovirus, toxoplasmose, rubéola, sífilis e HIV foram excluídos do estudo. Permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) por mais de cinco dias, consanguinidade dos pais e histórico familiar de surdez congênita, também, foram critérios para exclusão.

A amostra final foi composta por 84 pacientes, os quais foram distribuídos em grupos, de acordo com a faixa etária, da seguinte forma:

Grupo de Estudo

- Faixa etária 1 (0-3 meses): 22 nascidos a termo, portadores de infecção congênita pelo ZIKV, com idade gestacional superior a 37 semanas, avaliados entre 37 e 40 semanas;
- Faixa etária 2 (4-9 meses): 16 bebês nascidos a termo, portadores de infecção congênita pelo ZIKV, avaliados com 6 meses de idade;
- Faixa etária 3 (4-5 anos): 13 crianças nascidas a termo, portadoras de infecção congênita pelo ZIKV, avaliadas com 5 anos de idade;

Grupo Controle

- Faixa etária 1 (0-3 meses): 11 nascidos a termo, sem IRDA, com idade gestacional superior a 37 semanas, avaliados entre 37 e 40 semanas;
- Faixa etária 2 (4-9 meses): 16 bebês nascidos a termo, sem IRDA, avaliados com 6 meses de idade;
- Faixa etária 3 (4-5 anos): seis crianças nascidas a termo, sem IRDA, avaliadas com 5 anos de idade.

Para inclusão no estudo, foram realizados os procedimentos descritos a seguir. Análise da orelha média por meio da timpanometria, utilizando-se o equipamento AT235 da marca Interacoustics®. O critério de normalidade adotado foi complacência entre 0.3 e 1.4 ml obtida na pressão entre -100 a +100 daPa¹⁵.

Em seguida foram realizadas as emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) com o equipamento Otoread da marca Interacoustics®. O critério de normalidade adotado foi a presença de resposta nas bandas de frequência de 2, 3 e 4 KHz com uma relação sinal ruído superior a 6 dB até 3 meses de vida e acima de 3 dB a partir dessa idade¹⁶.

O neurodiagnóstico foi realizado analisando-se o Potencial Evocado de Tronco Encefálico (PEATE) com estímulo clique, utilizando-se o equipamento modelo EB9400 da marca Nihon Kohden®. Foi utilizado o estímulo clique com polaridade rarefeita e velocidade de apresentação de 27.1 cliques/segundo e janela de gravação de 12 ms. Para a análise do traçado gerado, um total de 1.024 a 2.048 cliques foi apresentado duas vezes para que se pudesse observar reprodutibilidade entre os traçados. Utilizou-se fone supra auricular DR531 da Marca Elega®, e a captação das respostas foi realizada por meio de eletrodos de superfície, fixados com fita aderente e posicionados segundo o sistema internacional 10-20 (Cz - frente e M2 e M1 – mastoide direita e esquerda), com adequação da impedância abaixo de 5 kΩ. A pele dos indivíduos foi limpa com pasta abrasiva e, para melhor contato dos eletrodos,

foi aplicada pasta eletrolítica nos eletrodos. O padrão de normalidade adotado para o equipamento utilizado foi obtido por estudo nacional¹⁷.

As variáveis analisadas no PEATE foram as latências absolutas das ondas I, III e V e os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V durante a pesquisa da integridade de vias auditivas do tronco encefálico na intensidade de 80 dBNA em cada orelha separadamente.

As avaliações auditivas citadas acima foram realizadas em uma sala silenciosa e protegida eletricamente, por uma fonoaudióloga com experiência clínica na análise do PEATE-clique e todos os exames foram realizados com a criança em sono natural.

Para a análise estatística dos dados, foi adotado o nível de significância de 0.05 (5%). Foram utilizados testes estatísticos paramétricos, pois se testou a normalidade das variáveis quantitativas de desfecho principal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov ($N \geq 30$) e concluiu-se que existe distribuição de normalidade.

Inicialmente foi verificado se havia diferença estatística entre as orelhas na análise das latências absolutas e interpicos obtidos no PEATE dos participantes totais da pesquisa ($N=84$). Para tanto, foi realizada a análise independentemente do grupo ou faixa etária, utilizando o teste T-Student Pareado (quando o mesmo sujeito é pesquisa e controle dele mesmo). A seguir realizou-se a comparação do desempenho das variáveis analisadas entre os grupos (Estudo e Controle) utilizando o teste T-Student. Uma última análise foi realizada em seis crianças que compareceram às avaliações sequenciais, sendo possível fazer a análise longitudinal. Para tanto, foi aplicado o teste ANOVA Com Medidas Repetidas para verificar a evolução dos resultados entre as faixas etárias e o teste de Comparação Múltipla de Tukey (post-hoc) para determinar com precisão entre quais momentos ocorreu diferença de valores das variáveis analisadas.

RESULTADOS

Na Tabela 1 verifica-se que não existe diferença média estatisticamente significativa entre as orelhas

nem para a latências. tampouco para interpícos. Assim, as próximas análises consideraram ambas as orelhas, visando ter uma amostragem maior, o que irá garantir uma maior fidedignidade dos resultados.

Tabela 1. Comparação das orelhas para latências e interpícos

Latências absolutas e interpícos		Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	Valor de p
Latência I	OD	1,58	1,56	0,15	9%	1,33	2,12	84	0,03	0,361
	OE	1,59	1,61	0,12	8%	1,33	1,88	84	0,03	
Latência III	OD	4,05	4,05	0,40	10%	3,15	5,00	84	0,08	0,448
	OE	4,04	4,01	0,37	9%	3,33	4,85	84	0,08	
Latência V	OD	6,17	6,26	0,53	9%	5,15	7,18	84	0,11	0,370
	OE	6,16	6,17	0,51	8%	5,15	7,09	84	0,11	
Interpíco I-III	OD	2,46	2,49	0,34	14%	1,73	3,33	84	0,07	0,356
	OE	2,44	2,46	0,35	14%	1,66	3,28	84	0,07	
Interpíco III-V	OD	2,12	2,10	0,26	12%	1,67	2,83	84	0,06	0,869
	OE	2,13	2,12	0,28	13%	1,38	3,11	84	0,06	
Interpíco I-V	OD	4,58	4,60	0,48	11%	3,56	5,42	84	0,10	0,123
	OE	4,55	4,59	0,48	11%	3,42	5,52	84	0,10	

Legenda: OD = orelha direita; OE = orelha esquerda; CV = Coeficiente de Variação; Min = Mínimo; Max = Máximo; IC = Intervalo de Confiança <0,05; N = 84. Teste-t pareado.

A Tabela 2 indica que somente para a latência I e interpíco III-V não houve diferença média estatisticamente significativa entre os grupos. Nas demais latências ou interpícos, obteve-se significância

estatística em ao menos uma faixa etária. Observa-se, ainda, que os valores médios das latências e interpícos encontrados nos grupos de estudo foram menores em relação ao grupo controle.

Tabela 2. Comparação dos grupos por faixa etária em relação as latências e interpicos

Latências absolutas e interpicos		Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	Valor de p	
Latência I	Faixa 1	Controle	1,61	1,59	0,13	8%	1,42	1,82	22	0,05	0,347
		Estudo	1,64	1,62	0,13	8%	1,33	1,88	44	0,04	
	Faixa 2	Controle	1,58	1,54	0,15	10%	1,36	2,12	32	0,05	0,899
		Estudo	1,59	1,58	0,09	6%	1,44	1,85	32	0,03	
	Faixa 3	Controle	1,50	1,50	0,11	7%	1,37	1,67	12	0,06	0,520
		Estudo	1,53	1,53	0,14	9%	1,33	1,84	26	0,05	
Geral	Controle	1,58	1,55	0,14	9%	1,36	2,12	66	0,03	0,358	
	Estudo	1,60	1,59	0,13	8%	1,33	1,88	102	0,03		
Latência III	Faixa 1	Controle	4,32	4,27	0,25	6%	3,97	4,74	22	0,10	0,703
		Estudo	4,29	4,21	0,35	8%	3,50	5,00	44	0,10	
	Faixa 2	Controle	4,19	4,20	0,23	6%	3,82	4,64	32	0,08	<0,001*
		Estudo	3,89	3,91	0,24	6%	3,48	4,41	32	0,08	
	Faixa 3	Controle	3,76	3,77	0,17	5%	3,48	3,98	12	0,10	0,001*
		Estudo	3,53	3,53	0,19	5%	3,15	3,92	26	0,07	
Geral	Controle	4,16	4,19	0,30	7%	3,48	4,74	66	0,07	0,002*	
	Estudo	3,97	3,95	0,42	10%	3,15	5,00	102	0,08		
Latência V	Faixa 1	Controle	6,58	6,65	0,35	5%	5,75	7,18	22	0,15	0,559
		Estudo	6,53	6,62	0,38	6%	5,70	7,06	44	0,11	
	Faixa 2	Controle	6,36	6,45	0,31	5%	5,79	6,84	32	0,11	<0,001*
		Estudo	5,96	5,97	0,26	4%	5,45	6,54	32	0,09	
	Faixa 3	Controle	5,64	5,61	0,22	4%	5,31	5,94	12	0,13	0,009*
		Estudo	5,45	5,44	0,20	4%	5,15	5,97	26	0,08	
Geral	Controle	6,31	6,41	0,45	7%	5,31	7,18	66	0,11	0,004*	
	Estudo	6,07	6,06	0,54	9%	5,15	7,06	102	0,10		
Interpico I-III	Faixa 1	Controle	2,71	2,64	0,23	8%	2,43	3,14	22	0,09	0,290
		Estudo	2,64	2,56	0,30	11%	2,03	3,33	44	0,09	
	Faixa 2	Controle	2,61	2,55	0,21	8%	2,27	3,15	32	0,07	<0,001*
		Estudo	2,31	2,31	0,22	9%	1,90	2,74	32	0,08	
	Faixa 3	Controle	2,26	2,27	0,16	7%	2,08	2,53	12	0,09	<0,001*
		Estudo	1,99	2,02	0,19	9%	1,66	2,37	26	0,07	
Geral	Controle	2,58	2,54	0,26	10%	2,08	3,15	66	0,06	<0,001*	
	Estudo	2,37	2,36	0,36	15%	1,66	3,33	102	0,07		
Interpico III-V	Faixa 1	Controle	2,26	2,28	0,25	11%	1,78	2,70	22	0,11	0,975
		Estudo	2,26	2,21	0,28	12%	1,80	3,11	44	0,08	
	Faixa 2	Controle	2,17	2,15	0,26	12%	1,38	2,57	32	0,09	0,054
		Estudo	2,07	2,03	0,14	7%	1,76	2,34	32	0,05	
	Faixa 3	Controle	1,88	1,88	0,16	9%	1,69	2,19	12	0,09	0,720
		Estudo	1,91	1,91	0,20	11%	1,45	2,24	26	0,08	
Geral	Controle	2,15	2,14	0,27	13%	1,38	2,70	66	0,07	0,391	
	Estudo	2,11	2,10	0,27	13%	1,45	3,11	102	0,05		
Interpico I-V	Faixa 1	Controle	4,98	4,98	0,34	7%	4,21	5,49	22	0,14	0,223
		Estudo	4,86	4,97	0,35	7%	4,10	5,52	44	0,10	
	Faixa 2	Controle	4,78	4,75	0,31	6%	4,22	5,36	32	0,11	<0,001*
		Estudo	4,37	4,43	0,25	6%	3,84	4,81	32	0,09	
	Faixa 3	Controle	4,14	4,14	0,20	5%	3,84	4,49	12	0,11	0,002*
		Estudo	3,90	3,85	0,22	6%	3,42	4,39	26	0,08	
Geral	Controle	4,73	4,77	0,42	9%	3,84	5,49	66	0,10	<0,001*	
	Estudo	4,46	4,44	0,49	11%	3,42	5,52	102	0,10		

Legenda: CV = Coeficiente de Variação; Min = Mínimo; Max = Máximo; IC = Intervalo de Confiança; N (controle) = 66; N (estudo) = 102. Teste t-student; * :valor de significância <0,05

A Tabela 3 mostra que existe diferença média estatisticamente significativa entre as faixas etárias para quase todas as análises. com exceção da latência I.

Tabela 3. Comparação das faixas etárias no grupo estudo em relação a latência e interpico

Latências absolutas e interpicos	Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	Valor de p	
Latência I	Faixa 1	1,59	1,54	0,12	8%	1,50	1,88	12	0,07	0,849
	Faixa 2	1,57	1,54	0,08	5%	1,48	1,70	12	0,05	
	Faixa 3	1,59	1,61	0,14	9%	1,40	1,84	12	0,08	
Latência III	Faixa 1	4,06	4,11	0,24	6%	3,50	4,33	12	0,13	<0,001*
	Faixa 2	3,69	3,63	0,16	4%	3,48	3,97	12	0,09	
	Faixa 3	3,51	3,48	0,21	6%	3,18	3,92	12	0,12	
Latência V	Faixa 1	6,32	6,35	0,47	8%	5,70	7,03	12	0,27	<0,001*
	Faixa 2	5,75	5,76	0,22	4%	5,45	5,97	12	0,13	
	Faixa 3	5,37	5,41	0,14	3%	5,15	5,60	12	0,08	
Interpico I-III	Faixa 1	2,47	2,55	0,17	7%	2,03	2,61	12	0,10	<0,001*
	Faixa 2	2,12	2,11	0,16	7%	1,90	2,43	12	0,09	
	Faixa 3	1,91	1,88	0,15	8%	1,66	2,19	12	0,09	
Interpico III-V	Faixa 1	2,22	2,22	0,34	15%	1,80	2,82	12	0,19	0,027*
	Faixa 2	2,06	2,00	0,14	7%	1,91	2,34	12	0,08	
	Faixa 3	1,84	1,90	0,21	11%	1,45	2,18	12	0,12	
Interpico I-V	Faixa 1	4,69	4,73	0,45	10%	4,10	5,42	12	0,26	<0,001*
	Faixa 2	4,18	4,18	0,23	5%	3,84	4,49	12	0,13	
	Faixa 3	3,75	3,80	0,16	4%	3,42	4,00	12	0,09	

Legenda: CV = Coeficiente de Variação; Min = Mínimo; Max = Máximo; IC = Intervalo de Confiança; N = 12; *: valor de significância <0,05. Teste ANOVA com medidas repetidas.

Na Tabela 4 demonstram-se somente os p-valores das comparações entre as faixas etárias. Nesta tabela basta cruzar a linha com a coluna para encontrar o valor de p necessário. Assim, analisando essa tabela de valores de p, verifica-se que existe

diferença estatisticamente significativa entre todas as faixas etárias, com exceção do interpico III-V, onde não se tem diferença da Faixa 1 com média de 2.22 em comparação com a Faixa 2 de média 2.06 ($p = 0.150$).

Tabela 4. Valores de p da comparação do post-hoc da Tabela 3

Latências absolutas e interpicos	Faixa 1	Faixa 2
Latência III	Faixa 2	<0,001*
	Faixa 3	<0,001*
Latência V	Faixa 2	0,002*
	Faixa 3	<0,001*
Interpico I-III	Faixa 2	<0,001*
	Faixa 3	<0,001*
Interpico III-V	Faixa 2	0,150
	Faixa 3	0,009*
Interpico I-V	Faixa 2	0,002*
	Faixa 3	<0,001*

Legenda: *: valor de significância <0,05. Teste Comparação Múltipla de Tukey.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da via auditiva completa incluindo parte periférica e central tem papel fundamental no desenvolvimento da linguagem e impacta habilidades acadêmicas e sociais da vida do indivíduo. A via auditiva periférica transmite o impulso elétrico do som até as vias auditivas centrais. As mensagens eletricamente codificadas percorrem o nervo auditivo até chegarem no tronco encefálico e deste ponto até os hemisférios cerebrais direito e esquerdo, onde são processadas e interpretadas¹⁸.

Em relação à avaliação das estruturas periféricas do sistema auditivo em crianças infectadas pelo ZIKV, sabe-se que parece haver um comprometimento coclear, com incidência variável entre os estudos^{12,19,20}. A relação da perda auditiva com a presença de microcefalia também é controversa²¹⁻²⁴. Quanto à fisiopatogenia do vírus, estudo evidencia o alojamento do mesmo em regiões cocleares, mas não se sabe se o dano é ocasionado pela ação do vírus diretamente ou se pela reação imune do hospedeiro²⁵.

A infecção pelo ZIKV é considerada um fator de risco para deficiência auditiva devido a sua característica neurotrópica. Com a epidemia do vírus Zika no Brasil, em 2015, no qual foi constatado um grande número de casos de microcefalia nos filhos de gestantes infectadas, o Ministério da Saúde (MS) lançou diversas estratégias para o enfrentamento da situação, dentre elas o documento intitulado “Protocolo de atenção e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika”, que foi publicado nos anos de 2015 e 2016⁹. Os protocolos recomendam que crianças portadoras de algum IRDA sejam avaliadas por meio, preferencialmente, do PEATE, devido a maior prevalência de perdas auditivas retrococleares não identificáveis por meio do exame de EOA.

Analisando a transmissão sonora por meio do tronco encefálico em crianças portadoras do ZIKV e seus pares sem IRDA, foi demonstrado no presente trabalho que houve diferença estatística entre os grupos avaliados nos valores de latência absoluta (ondas III e V) e interpico (I-III e I-V) em todas as faixas etárias, exceto na faixa etária 1.

A análise descritiva mostrou média de latências menor no grupo de crianças portadoras do ZIKV, achado corroborado por estudo nacional²⁶. Tal achado pode ser justificado pelo menor tamanho das estruturas centrais das crianças portadoras do ZIKV, como hipoplasia de tronco encefálico^{27,28}, não sendo atribuído a fator maturacional.

Anormalidades do tronco encefálico são achados descritos em 21% a 70% dos pacientes com infecção congênita pelo ZIKV, sendo caracterizados por tronco encefálico afilado, de aspecto atrófico, podendo estar relacionado ao sinergismo da redução no número de fibras descendentes e ação viral direta²⁹.

De acordo com a literatura, a onda I é gerada na porção distal do nervo coclear, informa a velocidade de condução periférica e encontra-se praticamente madura ao nascimento³⁰. Isso indica que a maturação das vias auditivas envolve diferentes mecanismos nas áreas centrais e periféricas, uma vez que a condução do estímulo depende de mudanças na velocidade associadas à mielinização e mudanças na eficiência sináptica dos vários núcleos da via auditiva³¹. Assim, a estabilidade entre os grupos em relação à latência da onda I encontrada no presente estudo justifica-se por esse fato e confirma resultados de estudos anteriores²⁹⁻³³.

A reposta elétrica do tronco encefálico a um estímulo sonoro é complexa e utiliza de diversas redundâncias ao longo dos seus núcleos. Sendo assim, os intervalos interpicos demonstram não somente a velocidade de transmissão do impulso mas também a sincronia entre os mesmos. O intervalo interpico III-V reflete a sincronia neural exclusivamente dentro do tronco encefálico³⁴, não havendo diferença entre os grupos quanto a esse aspecto no presente estudo. Os achados refletem que parece não haver alterações de neurocondução em tronco encefálico na população infectada pelo ZIKV, o que corrobora estudo nacional³⁵.

No presente trabalho foi realizada a análise do acompanhamento longitudinal de seis crianças (12 orelhas). As latências absolutas (III e V) e interpicos (I-III, III-V e I-V) apresentaram diminuição da latência ao longo do acompanhamento com diferença significativa. Não houve diferença de latência da onda I durante o monitoramento auditivo, sendo justificado pelo fato de a mesma refletir ativação da parte distal do nervo auditivo e se encontrar madura ao nascimento³⁰.

A onda III é formada na região do complexo olivar superior (ponte) e a onda V, em nível do lemnisco lateral (baixo mesencéfalo)⁴. A literatura estabelece bem que o processo maturacional da via auditiva ocorre na ordem caudal-rostral, isto é, quanto mais rostral for a estrutura, mais tempo leva para atingir a total maturação^{31,32,36}. O processo de desenvolvimento do sistema auditivo se dá pelo incremento da mielinização neuronal e maior sincronização de condução elétrica, que, na fase pré-natal, é direcionada por

fatores biológicos intrínsecos ao indivíduo. Nessa fase, o desenvolvimento pode ser alterado por fatores genéticos ou alterações no controle metabólico. Já nas fases perinatal e pós-natal, a priori, é a privação sensorial que exerce um impacto negativo sobre o desenvolvimento auditivo³⁷.

Dessa forma, pode-se interpretar que a diferença observada na latência das ondas III e V explica-se pela ocorrência, na maioria dos bebês, de maturação auditiva entre os exames. Em relação à análise dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, pode-se confirmar a ocorrência de maturação auditiva entre o exame inicial e os sequenciais. Esse dado converge com a literatura, que estabelece que, conforme ocorre o amadurecimento das vias auditivas, acontece, também, o encurtamento das latências absolutas das ondas e dos intervalos interpicos, sendo a latência da onda V a última a diminuir^{31,32}. Os achados demonstram que o amadurecimento da via auditiva das crianças infectadas pelo ZIKV ocorre de forma similar ao grupo controle.

Ressalta-se que todas as crianças avaliadas na amostra demonstraram EOA presentes em ambas as orelhas com resultados do PEATE dentro da normalidade em todos os momentos de avaliação. Não houve, portanto, a presença de perda auditiva progressiva nos integrantes da amostra até os cinco anos de idade. Estudo nacional³⁷ avaliou 107 crianças até os três anos, portadoras de infecção pelo ZIKV e, também, não encontrou perda auditiva progressiva na amostra.

O local exato da lesão auditiva causada pelo ZIKV ainda é incerto¹². Testes audiológicos tem mostrado alterações cocleares, sincronia de tronco encefálico dentro da normalidade e alterações em testes que avaliam funções corticais essenciais para o desenvolvimento de linguagem³⁷⁻³⁹. Estudo que avaliou 88 crianças infectadas pelo ZIKV com limiares auditivos normais, encontrou atraso no desenvolvimento das habilidades de comunicação em 87.5% da amostra, especialmente naquelas com maior comprometimento neurológico⁴⁰. Sendo assim, ressalta-se a necessidade do acompanhamento auditivo das crianças portadoras de síndrome congênita pelo Zika Vírus (SCZ) no nascimento e aos 12 meses, devido à importância da estimulação das habilidades auditivas e de comunicação para o melhor desenvolvimento da linguagem e aprendizagem, em conformidade com documento emitido por órgãos competentes¹⁰. Além disso, vale enfatizar a importância do encaminhamento para estimulação precoce em serviço de reabilitação⁹.

Na comparação das latências absolutas e interpicas realizada entre as faixas etárias do estudo (0-3 meses, 4-9 meses, 4-5 anos) foi demonstrada diferença estatística, o que reforça mais uma vez a necessidade da observação da maturação auditiva de forma semestral através da diminuição das latências, conforme preconizado por órgãos nacionais e internacionais^{1,9,10}. O presente estudo foi realizado em meio à pandemia pelo COVID19, o que dificultou o deslocamento dos pacientes até o centro de avaliação auditiva, mesmo após autorização pelas autoridades locais. Além disso, houve dificuldade de contatos com alguns pacientes pelo cadastro inicial, não podendo ser agendados para realizar as avaliações sequenciais. Esses fatores diminuíram o número de indivíduos avaliados.

Sabe-se que crianças com SCZ possuem desempenho inferior nos aspectos pragmáticos da linguagem, menor uso de funções comunicativas (informativa e narrativa), nível inferior de meios de comunicação verbal, de contextualização, de compreensão verbal e vocabulário expressivo quando comparadas às crianças do grupo comparativo⁴⁰. Estudos futuros que contemplem avaliação comportamental do processamento auditivo, bem como, avaliação eletrofisiológica das vias auditivas de média e longa latência nessa população serão bem-vindos. Perguntas como: "Como a criança com SCZ com limiares auditivos normais processa os sons em meio ao ruído ambiental?"; "Há diferença de desempenho auditivo entre as orelhas?"; "O comportamento auditivo central sofre influência da presença de microcefalia?" irão ofertar respostas que nortearão políticas públicas de acolhimento e intervenção nesses casos, pois as equipes de estimulação precoce devem oferecer orientações aos pais e à comunidade quanto às possibilidades de acompanhamento desde o período neonatal até a fase escolar da criança.

CONCLUSÃO

As latências absolutas das ondas III e V, bem como dos interpicos I-III e I-V foram menores no grupo estudo e estatisticamente diferentes entre os grupos com e sem SCZ. Houve diminuição das latências estudadas ao longo do tempo em ambos os grupos. Não houve perda auditiva progressiva no grupo acompanhado longitudinalmente até os cinco anos.

REFERÊNCIAS

- Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-71. <https://doi.org/10.1542/peds.102.5.1161> PMID: 9794949.
- Joint Committee on Infant Hearing (US JCIH). Year 2019 Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv*. 2019;4(2):1-44.
- Stockard JE, Stockard JJ, Westmoreland BF, Corfitts JL. Brainstem auditory-evoked response. Normal variation as a function of stimulus and subjects' characteristics. *Arch Neurol*. 1979;36:823-31. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500490037006> PMID: 508145.
- Hall JW. *Handbook of auditory evoked responses*. Boston: Allyn and Bacon; 1992.
- Sleifer P, da Costa SS, Cósér PL, Goldani MZ, Dornelles C, Weiss K. Auditory brainstem response in premature and full-term children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(9):1449-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.05.029> PMID: 17629955.
- Amorim RB, Agostinho-Pesse RS, Alvarenga K de F. The maturational process of the auditory system in the first year of life characterized by brainstem auditory evoked potentials. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(spe):57-62. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572009000700010> PMID: 21499656.
- Ken-Dror A, Pratt H, Zeltzer M, Sujov P, Katzir J, Benderley A. Auditory brain-stem evoked potentials to clicks at different presentation rates: estimating maturation of pre-term and full-term neonates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. 1987;68(3):209-18. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90028-1](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90028-1) PMID: 2436880.
- Morgan DE, Zimmerman MC, Dubno JR. Auditory brain stem evoked response characteristics in the full-term newborn infant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(2):142-51. <https://doi.org/10.1177/000348948709600202> PMID: 3566056.
- BRASIL. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia. Ministério da Saúde. 2016;42.
- Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal. Ministério da Saúde. 2012. p. 32.
- Stach BA, Ramachandran VS. Hearing disorders in children. In: Madell JR, Flexer C, editor. *Pediatric audiology: diagnosis, technology, and management*. Second ed. New York: Thieme; 2008. p. 3-12.
- Barbosa MH, Magalhães-Barbosa MC, Robaina JR, Prata-Barbosa A, Lima MA, Cunha AJ. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(5):642-63. <https://doi.org/10.1016/j.bjori.2019.05.002> PMID: 31296482.
- Zare Mehrjardi M, Poretti A, Huisman TAGM, Werner H, Keshavarz E, Araujo Júnior E. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol*. 2017;35(3):89-94. <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0609-4> PMID: 28074379.
- Das P, Bandyopadhyay M, Ghugare BW, Ghate J, Singh R. Auditory evaluation of the microcephalic children with brain stem evoked response audiometry (BERA). *Indian J Physiol Pharmacol*. 2010;54(4):376-80. PMID: 21675037.
- Jerger J, Jerger S, Mauldin L. Studies in impedance audiometry. Normal and sensorineural ears. *Arch. Otolaryngol*. 1972;96:513-23. <https://doi.org/10.1001/archotol.1972.00770090791004> PMID: 4621039.
- Finitzo T, Albright K, O Neal J. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. *Pediatrics*. 1998;102(6):1452-60. <https://doi.org/10.1542/peds.102.6.1452> PMID: 9832584.
- Rosa LAC, Suzuki MR, Angrisani RG, Azevedo MF. Auditory brainstem response: reference-values for age. *CoDAS*. 2014;26(2):117-21. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/2014469in> PMID:24918504.
- Aquino AMCM, Araújo MS. Vias auditivas: periférica e central. In: Aquino AMCM, organizador. *Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica*, editor. São Paulo. Lovise: 2002 p.17-31.
- Cardenas MF, Idrovo AJ, Velandia R, Molina-Franky J, Alvarado-Socarras JL. Zika Virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. *J Trop Pediatr*. 2019;65(4):328-35. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmy055> PMID: 30252119.
- Rios AS, Moreira MEL, Frota SMMC, Barros LBP, Zin AA. Hearing screening analysis in children exposed to the Zika vírus. *Rev. CEFAC*. 2022;24(1):e7421. <https://doi.org/10.1590/1982-0216/20222417421s>
- Peloggia A, Ali M, Nanda K, Bahamondes L. Zika virus exposure in pregnancy and its association with newborn visual anomalies and hearing loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):277-81. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12663> PMID: 30191558.
- Tenório FCP, Andrade KCL, Carvalho TRS, Pinheiro NS, Marques MCS, Menezes PL. Microcefalia associada ao vírus da Zika: uma avaliação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *Distúrb. Comun*. 2019;31(2):339-41.
- Rosa BCS, Lewis DR. Audiological results in a group of children with microcephalia by congenital Zika virus syndrome. *Audiol., Commun. Res*. 2020;25:e2293. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2020-2293>
- Verján-Carrillo EJ, Zamora EM, Ceja-Espiritu G, Guzman-Esquivel J, Mendonza-Cano O. Factors associated with increased odds of sensorineural hearing loss in infants exposed to the Zika virus during pregnancy. *J Infec Dev Ctries*. 2021;15(4):590-4. <https://doi.org/10.3855/jidc.12623> PMID: 33956662.
- Vinhaes ES, Santos LA, Dias L, Andrade NA, Bezerra VH, De Carvalho AT. Transient hearing loss in adults associated with Zika virus infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(5):675-7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw770> PMID: 27927858.
- Nogueira RFA, Lucas PA, Cintra RR, Dutra GCPL, Oliveira TM. Characterization of auditory brainstem response in newborns infected by Zika virus. *Audiol., Commun. Res*. 2020;25:e2309. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2020-2309>
- Lopes EBN, Bragato SGN, Ramsdorf FBM, Berlanga JFU. Caracterização de crianças com microcefalia presumidamente por síndrome congênita do Zika vírus da região oeste de Mato Grosso. *Research. Society and Development*. 2021;10(16):e42101623438. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23438>
- Santos AL, Costa AM, Pai JD, Costa SGA, Nobre TDB, Leite ML et al. Imaginological findings of magnetic resonance in children with microcephaly by Congenital Zika Virus: literature review. *Brazilian J Health Review*. 2021;4(5):20339-52. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-148>
- Niemeyer B, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? *Radiol Bras*. 2017;50(5):314-22. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0098>

30. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia: Brasil. 2015. *Weekly*. 2016;65(3):59-62. PMID: 26820244.
31. Amorim RB, Agostinho-Pesse RS, Alvarenga KF. The maturational process of the auditory system in the first year of life characterized by brainstem auditory evoked potentials. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(N. spe.):57-62. <https://doi.org/10.1590/s1678-77572009000700010> PMID: 21499656.
32. Guilhoto LMFF, Quintal VS, da Costa MTZ. Brainstem auditory evoked response in normal term neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(4):906-8. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000600003>
33. Ken-Dror A, Pratt H, Zeltzer M, Sujov P, Katzir J, Benderley A. Auditory brain-stem evoked potentials to clicks at different presentation rates: estimating maturation of pre-term and full-term neonates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;68(3):209-18. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90028-1](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90028-1) PMID: 2436880.
34. Munhoz MSL, Silva MLG, Caovila HH, Ganância MM, Frazza MM. Neuroanatomofisiologia da audição. In: Munhoz MSL, Caovila HH, Silva MLG, Ganância MM, organizadores. *Audiologia Clínica; série otoneurológica*. Volume 2; São Paulo: Atheneu; 2000. p.191-200.
35. Abramov DM, Saad T, Gomes-Junior SC, Silva DS, Araújo I, Moreira MEL et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. *Neurology*. 2018;90(7):e606-e614. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004974> PMID:29352094.
36. Angrisani RG, Diniz EM, Guinsburg R, Ferraro AA, Azevedo MF, Matas CG. Auditory pathway maturational study in small for gestational age preterm infants. *CoDAS*. 2014;26(4):286-93. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/201420130078> PMID: 25211687.
37. Muniz LF, Maciel RJF, Ramos DS, Albuquerque KMG, Leão ÂC, Van Der Linden V et al. Audiological follow-up of children with congenital Zika syndrome. *Heliyon*. 2022;8(1):e08720. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08720> PMID:35059518.
38. Sanfins MD, Brandão L, Skarzynski PH, Griz S, Melo A. Auditory evaluation in a case of hearing loss in an infant with congenital Zika syndrome (CZS). *J Hear Sci*. 2021;11(1):65-71. <https://doi.org/10.17430/JHS.2021.11.1.7>
39. Almeida LC, Muniz LF, Maciel RJ, Ramos DS, Albuquerque KM, Leão ÂM et al. Hearing and communicative skills in the first years of life in children with congenital Zika syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):112-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjori.2020.05.007> PMID: 32616394.
40. Sicchieri BB. Aspectos da linguagem e do comportamento de crianças sem microcefalia expostas à infecção materna pelo vírus Zika [dissertação]. Marília (SP): Universidade Estadual Paulista; 2021.

Contribuições dos autores:

PAL; MFG: Conceitualização; Recebimento de financiamento; Análise de dados; Redação do manuscrito original.

WBS; TMO: Recebimento de financiamento; Análise de dados; Redação - revisão e edição.