

Rosanna Giaffredo Angrisani¹
 Edna Maria Albuquerque Diniz²
 Ruth Guinsburg³
 Alexandre Archanjo Ferraro²
 Marisa Frasson de Azevedo⁴
 Carla Gentile Matas⁵

Descritores

Potenciais Evocados
 Tronco Encefálico
 Audição
 Transtornos da Audição
 Recém-Nascido
 Prematuro

Keywords

Evoked Potentials
 Brain Stem
 Hearing
 Hearing Disorders
 Infant, Newborn
 Infant, Premature

Endereço para correspondência:

Rosanna Giaffredo Angrisani
 Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária,
 São Paulo (SP), Brasil, CEP: 05360-160.
 E-mail: roangrisani@gmail.com

Recebido em: 11/12/2013

Aceito em: 22/04/2014

Estudo maturacional da via auditiva em prematuros nascidos pequenos para a idade gestacional

Auditory pathway maturational study in small for gestational age preterm infants

RESUMO

Objetivo: Acompanhar a maturação da via auditiva em recém-nascidos prematuros pequenos para a idade gestacional (PIG), por meio do estudo das latências absolutas e interpicos do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) nos primeiros seis meses de idade. **Métodos:** Estudo transversal e longitudinal prospectivo multicêntrico, que avaliou 76 recém-nascidos, 35 PIG e 41 adequados para a idade gestacional (AIG), nascidos entre 27 e 36 semanas de gestação na primeira avaliação. O PEATE foi realizado em três momentos (período neonatal, três meses e seis meses). Retornaram para a segunda avaliação 29 PIG e 33 AIG (62 lactentes), entre 51 e 54 semanas (idade corrigida). Na terceira, retornaram 49 lactentes (23 PIG e 26 AIG), com faixa etária de 63 a 65 semanas (idade corrigida). Foi critério de inclusão a presença bilateral de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente e curva timpanométrica normal. **Resultados:** Verificou-se simetria interaural nos dois grupos. A comparação entre os dois grupos ao longo dos três períodos estudados não mostrou diferenças relevantes nos parâmetros do PEATE, exceto para as latências da onda III no período entre os três e seis meses. Quanto ao processo maturacional com *tone burst* 0,5 e 1 kHz, verificou-se que os grupos não se diferenciaram. **Conclusão:** Os resultados sugerem que, nos prematuros, o processo de maturação da via auditiva ocorre em tempo similar em PIG e AIG. Também sugerem que a prematuridade é um fator de maior relevância para a maturação da via auditiva que o fator peso ao nascer.

ABSTRACT

Purpose: To follow up the maturation of the auditory pathway in preterm infants small for gestational age (SGA), through the study of absolute and interpeak latencies of auditory brainstem response (ABR) in the first six months of age. **Methods:** This multicentric prospective cross-sectional and longitudinal study assessed 76 newborn infants, 35 SGA and 41 appropriate for gestational age (AGA), born between 33 and 36 weeks in the first evaluation. The ABR was carried out in three moments (neonatal period, three months and six months). Twenty-nine SGA and 33 AGA (62 infants), between 51 and 54 weeks (corrected age), returned for the second evaluation. In the third evaluation, 49 infants (23 SGA and 26 AGA), with age range from 63 to 65 weeks (corrected age), were assessed. The bilateral presence of Transient Evoked Otoacoustic Emissions and normal tympanogram were inclusion criteria. **Results:** It was found interaural symmetry in both groups. The comparison between the two groups throughout the three periods studied showed no significant differences in the ABR parameters, except for the latencies of wave III in the period between three and six months. As for the maturation with tone burst 0.5 and 1 kHz, it was found that the groups did not differ. **Conclusion:** The findings suggest that, in the premature infants, the maturational process of the auditory pathway occurs in a similar rate for SGA and AGA. These results also suggest that prematurity is a more relevant factor for the maturation of the auditory pathway than birth weight.

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP e no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

(2) Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

(3) Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

(4) Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

(5) Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A etiologia da prematuridade é multifatorial, contribuindo para a possibilidade de inúmeras intercorrências e sequelas sérias. A combinação da prematuridade com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade^(1,2). Frequentemente, a condição de nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) está associada à RCIU, podendo acarretar alterações no desenvolvimento neuropsicomotor (incluindo audição e linguagem)⁽¹⁻³⁾.

O sistema auditivo passa por duas fases de desenvolvimento maturacional: a porção periférica encontra-se pronta em estrutura e tamanho entre o quinto e sexto mês de gestação, enquanto as estruturas da porção central (no tronco encefálico), embora presentes e funcionantes ao nascimento, continuam a formar conexões sinápticas e a melhorar sua eficiência durante os dois primeiros anos de vida^(4,5).

A maturação da via auditiva no tronco encefálico pode ser avaliada e monitorada por meio das mudanças na latência e amplitude evidenciadas nas respostas do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), procedimento recomendado para a avaliação da integridade das vias auditivas periférica e central em recém-nascidos e lactentes⁽⁶⁾.

Segundo pesquisa realizada, a menor circunferência da cabeça da criança e o menor comprimento da via neural podem expressar-se por meio dos intervalos interpicos I-V e III-V mais curtos no PEATE. Durante o período pré-natal, o aumento maior da velocidade de condução nervosa serve para compensar o crescimento da via auditiva, fazendo com que o tempo de condução do PEATE diminua drasticamente. Após o nascimento, a velocidade de condução compensa exatamente o aumento do comprimento da via, estabilizando o tempo de condução do PEATE⁽⁷⁾.

Alguns estudos creditam tal encurtamento a alterações no desenvolvimento morfológico e funcional do sistema nervoso auditivo⁽⁸⁾. A literatura aponta que a RCIU tende a provocar escassez de elementos, tais como oxigênio, proteína, ácidos graxos e ferro, vitais para o desenvolvimento neurológico adequado, acarretando risco de alterações cerebrais⁽⁹⁾.

O monitoramento auditivo torna-se imprescindível, pois os primeiros seis meses de vida são fundamentais para o desenvolvimento da linguagem oral⁽¹⁰⁾. Tal monitoramento pode ser realizado por meio do estudo do processo maturacional das vias auditivas no tronco encefálico, evidenciado pelas respostas do PEATE.

Frente ao exposto, o objetivo do presente estudo foi verificar o processo maturacional da via auditiva no tronco encefálico em prematuros nascidos pequenos para a idade gestacional.

MÉTODOS

O presente estudo foi prospectivo e longitudinal, multicêntrico, iniciado após sua aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo (CAPPesq HC-FMUSP), sob o n° 372/10, do Hospital Universitário, sob o registro CEP-HU-USP n° 1009-10-SISNEP CAEE 0037.0.198.000-10, e da Universidade Federal de São Paulo, sob o n° 1235/11.

As mães e/ou responsáveis que concordaram com a participação dos recém-nascidos (RN) nesta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

A amostra foi de conveniência entre os nascidos nos serviços do Hospital Universitário vinculado à Universidade de São Paulo (HU-USP) e do Hospital São Paulo vinculado à Universidade Federal de São Paulo (HSP-UNIFESP).

Mesmo após o término do presente estudo ou, caso alguma criança tenha apresentado suspeita de deficiência auditiva ou de alteração na condução nervosa do som, a avaliação auditiva e o monitoramento do desenvolvimento auditivo destas continuou nos ambulatórios de Audiologia de ambas as instituições.

Os lactentes foram avaliados no período de dezembro de 2010 a junho de 2012.

Inicialmente, no período neonatal, foram avaliados 76 RN pré-termo distribuídos em dois grupos: Grupo Estudo, formado por 35 RN PIG, sendo 14 do gênero masculino e 21 do gênero feminino, que foram comparados ao Grupo Controle, formado por 41 RN prematuros adequados para a idade gestacional (AIG), sendo 16 do gênero masculino e 25 do gênero feminino.

Aos três meses, retornaram para a segunda avaliação 62 lactentes, sendo 29 PIG (12 do gênero masculino e 17 do gênero feminino). O grupo AIG constou de 33 lactentes, sendo 13 do gênero masculino e 20 do gênero feminino.

Por fim, retornaram para a terceira avaliação aos seis meses 49 lactentes, sendo 23 PIG, nove do gênero masculino e 14 do gênero feminino, e 26 AIG, 12 do gênero masculino e 14 do gênero feminino.

A faixa etária no período neonatal variou de 27 semanas e seis dias a 36 semanas e seis dias. A idade corrigida no momento do exame variou de 33 semanas e dois dias a 40 semanas e três dias. Na segunda avaliação (aos três meses), a idade corrigida variou de 51 semanas a 54 semanas e três dias. Por fim, na terceira avaliação (aos seis meses), a idade corrigida variou de 63 semanas e dois dias a 65 semanas e três dias.

Os critérios de elegibilidade constaram de: presença do indicador pequeno para idade gestacional para o grupo PIG e adequado para idade gestacional para o grupo AIG, ambos segundo a curva de referência de crescimento fetal adotada nas duas instituições participantes do estudo⁽¹¹⁾. O dado da adequação do peso ao nascimento foi extraído do prontuário médico do RN.

Foi considerado pré-termo o RN cuja idade gestacional no momento do nascimento foi de até 36 semanas e seis dias⁽¹²⁾. O segundo critério de elegibilidade foi a presença bilateral de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) e curva timpanométrica tipo A⁽¹³⁾.

Foram excluídos da amostra os recém-nascidos que apresentaram risco infeccioso para TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis), encefalopatia, malformações craniofaciais e alterações condutivas e/ou cocleares.

Os procedimentos adotados para o estudo constaram de leitura do prontuário do RN para a coleta de dados sobre critérios de elegibilidade da amostra, medidas antropométricas, bem como a idade gestacional, baseada na data da última menstruação (DUM) e confirmada por ultrassonografia.

Em seguida, os RN foram convocados para a realização dos testes, que obedeceram à seguinte ordem: inspeção do meato

acústico externo para visualização da membrana timpânica por meio de otoscópio marca *Welch Allyn*; teste de EOAT e medidas de imitância acústica para garantir a integridade da função coclear, mais especificamente das células ciliadas externas, e ausência de comprometimento de orelha média, respectivamente. Os mesmos procedimentos foram repetidos nas duas avaliações subsequentes (aos três e seis meses de idade).

Na Universidade de São Paulo, utilizou-se o equipamento Analisador de Emissões Cocleares ILO 92 (Otdynamics®, London), com dois canais, que incorpora os recursos ILO88-versão 5.61, possibilitando o registro das EOAT com sonda B-Type ILO OAE Probe, envolta por uma oliva macia. O estímulo eliciador foi o do tipo *click* não linear, numa intensidade entre 78 e 83 dBpeNPS, no modo *Quickscreen*. A presença de respostas foi considerada mediante uma relação sinal-ruído de 3 dB em 1 ou 1,5 kHz e 6 dB em 2, 3 e 4 kHz, com reprodutibilidade maior de 50% e estabilidade maior de 70%. No caso da presença de respostas, o exame foi interrompido após 80 estímulos aceitos; no caso de ausência, o exame prosseguiu até os 260 estímulos propostos pelo equipamento; mediante a ausência de resposta, o RN foi excluído da amostra e encaminhado ao médico otorrinolaringologista para avaliação e seguimento audiológico ambulatorial.

Na Universidade Federal de São Paulo, utilizou-se o equipamento automático portátil *AccuscreenPRO* marca *GN Otometrics*®. Neste último, para a obtenção de “PASSA” no registro das EOAT, o equipamento foi calibrado pelo fabricante para a análise automática das respostas com os seguintes parâmetros: método de avaliação por estatística binomial; estímulos tipo *click* não linear numa sequência com velocidade de 60 Hz e intensidade de 70–84 dBNPS (45–60 dB NA, com autocalibração dependendo do volume no canal auricular); espectro de frequências de 1,4 a 4 kHz; artefato menor que 20%. Quando esses parâmetros foram obtidos, o equipamento registrou “PASSA”.

As medidas de imitância acústica abrangeram a timpanometria com tom de sonda de 1 kHz realizada pelo analisador de orelha média marca *Interacoustics*, modelo AT 235-H, em ambas as instituições participantes do estudo.

Para a realização do PEATE, a criança permaneceu no berço ou no colo da mãe, em estado de sono natural.

Para a captação do PEATE, utilizou-se o equipamento clínico/diagnóstico modelo *Smart-EP* marca *Intelligent Hearing Systems*® nas duas instituições participantes do estudo. O preparo de todos os RN para a realização do PEATE deu-se da seguinte forma: limpeza prévia da pele com pasta abrasiva e fixação dos eletrodos pediátricos descartáveis *Meditrace-200* marca *Kendal*® na região frontal (Fpz) e nas mastoídes direita e esquerda (M_2 e M_1), obedecendo à norma IES 10-20 (*International Electrode System*)⁽¹⁴⁾. O estímulo acústico foi apresentado por um par de fones de inserção modelo ER-3A, eliciando as respostas. A impedância dos eletrodos foi mantida inferior a 3 kΩ.

O estímulo acústico utilizado foi o *click* de polaridade rarefeita, apresentado monoauralmente, a 80 dBnNA para avaliação da integridade da via auditiva, numa taxa de apresentação de 27,7 *clicks* por segundo, duração de 0,1 ms, filtros passa-alto

de 100 Hz e passa-baixo de 1.500 Hz para evitar o excesso de artefatos⁽⁵⁾, sendo empregado um total de 2.048 estímulos. A janela de gravação foi de 12 ms.

Na sequência, o mesmo procedimento foi executado, utilizando-se o estímulo acústico *tone burst* (TB) apresentado num envelope *Blackman*, sem platô, com duração de 8000, 4000 μs nas frequências de 0,5 e 1 kHz, numa taxa de repetição de 39,1 Hz, totalizando 2.048 estímulos de polaridade condensada. Foi utilizada uma janela de 25 ms e filtro passa-alto de 30 Hz e passa-baixo de 1.500 Hz em todas as frequências. O estímulo foi apresentado monoauralmente numa intensidade de 80 dBnNA.

O PEATE foi captado duas vezes em cada orelha, a fim de se obter a reprodutibilidade das ondas e garantir, desta maneira, a presença de resposta.

Para a análise das respostas do PEATE com estímulo tipo *click*, foram medidas as latências absolutas das ondas I, III, V e intervalos interpicos I-III, III-V, I-V a 80 dBnNA nas três avaliações realizadas (período neonatal, aos três meses e seis meses de idade pós-conceptual).

Da mesma forma, para a análise das respostas do PEATE com estímulo TB, foi medida a latência absoluta da onda V a 80 dBnNA nas três avaliações realizadas.

Os resultados de cada avaliação foram registrados e entregues à mãe ou responsável legal com breve orientação sobre o desenvolvimento da audição e linguagem.

A análise dos resultados constou inicialmente da descrição das médias e desvios-padrão de cada grupo estudado. Foram comparadas depois todas as medidas das orelhas direita e esquerda de cada indivíduo por meio do teste *t* de Student pareado. A comparação das médias entre os grupos foi feita por meio do teste de ANOVA. O teste de Tukey foi utilizado na análise comparativa dois a dois, nos três momentos estudados, a saber: período neonatal a três meses (RN a 3m), entre três meses e seis meses (3m e 6m) e entre o período neonatal e seis meses (RN a 6m).

Para a análise do processo de maturação das ondas do PEATE, em primeiro lugar, cada criança de cada grupo foi comparada a si mesma nos três tempos estudados. Para a comparação entre os grupos PIG e AIG, buscou-se o pareamento aproximado por idade corrigida (cerca de duas semanas de intervalo). Finalmente, analisou-se o processo de maturação por parâmetro do PEATE.

Para análise estatística dos dados, foi utilizado o intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. Os valores estatisticamente significantes foram assinalados com asterisco (*) e a tendência à significância, com dois asteriscos (**).

Todos os testes foram bicaudados. Toda a análise foi calculada segundo o *software* estatístico STATA®, versão 10.0.

RESULTADOS

O presente estudo utilizou duas metodologias para a análise dos resultados, sendo a primeira parte composta pela análise transversal dos dados e a segunda, pela análise longitudinal.

No estudo transversal, foram analisadas as latências absolutas das ondas I, III, V e intervalos interpicos I-III, III-V, I-V (*click*) e latência da onda V (TB) em cada grupo.

Não foram evidenciadas diferenças do ponto de vista estatístico entre as orelhas em ambos os grupos. Decidiu-se, assim, para as análises subsequentes, agrupar os valores obtidos nas orelhas direita e esquerda, mantendo-se a comparação entre os grupos PIG e AIG.

A análise comparativa das ondas do PEATE no período neonatal mostra que os grupos não se diferenciaram de forma relevante quando comparados entre si.

Aos três meses, os grupos AIG e PIG diferenciaram-se apenas no intervalo interpico III-V (Tabela 1).

Tabela 1. Estudo comparativo das médias dos parâmetros do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em lactentes pequenos para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional aos três meses

Lactentes	PIG (n=29)		AIG (n=33)		Valor de p
	Média (ms)	DP	Média (ms)	DP	
PEATE					
Onda I	1,74	0,18	1,75	0,11	0,890
Onda III	4,45	0,24	4,43	0,31	0,719
Onda V	6,58	0,39	6,69	0,27	0,176
Itpc I-III	2,63	0,35	2,64	0,16	0,860
Itpc III-V	2,13	0,23	2,27	0,22	0,018*
Itpc I-V	4,74	0,62	4,91	0,22	0,130
TB 0,5 kHz	8,47	0,86	8,50	0,87	0,921
TB 1 kHz	8,46	0,57	8,35	0,75	0,532

*Significância estatística ($p \leq 0,05$) – ANOVA

Legenda: PIG = pequenos para a idade gestacional; AIG = adequados para a idade gestacional; PEATE = potencial evocado auditivo de tronco encefálico; DP = desvio-padrão; Itpc = intervalo interpico; TB = *tone burst*

O estudo comparativo das latências absolutas das ondas do PEATE entre os grupos PIG e AIG aos seis meses evidenciou diferenças apenas no intervalo interpico III-V, com latência encurtada no grupo PIG em relação ao AIG (Tabela 2).

A análise comparativa dois a dois entre os períodos estudados em lactentes AIG mostrou diferença nas latências da onda I apenas de RN a 3m ($p < 0,01$); para as ondas III e V e interpico III-V, foi encontrada diferença nos três períodos. Na comparação entre os interpicos, verificou-se diferença para I-III e I-V entre RN a 3m e RN a 6m ($p < 0,01$). Quanto à comparação por TB, as diferenças verificadas em 0,5 kHz ocorreram de RN a 6m ($p < 0,01$) e, em 1 kHz, de 3m a 6m ($p < 0,01$).

Tabela 2. Estudo comparativo das médias dos parâmetros do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em lactentes pequenos para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional aos seis meses

Lactentes	PIG (n=23)		AIG (n=26)		Valor de p
	Média (ms)	DP	Média (ms)	DP	
PEATE					
Onda I	1,71	0,10	1,72	0,09	0,506
Onda III	4,31	0,23	4,29	0,19	0,753
Onda V	6,34	0,30	6,40	0,27	0,473
Itpc I-III	2,60	0,24	2,56	0,19	0,592
Itpc III-V	2,04	0,13	2,13	0,16	0,035*
Itpc I-V	4,64	0,29	4,68	0,22	0,527
TB 0,5 kHz	7,86	0,62	8,13	0,85	0,239
TB 1 kHz	8,10	0,70	8,27	0,40	0,324

*Significância estatística ($p \leq 0,05$) – ANOVA

Legenda: PIG = pequenos para a idade gestacional; AIG = adequados para a idade gestacional; PEATE = potencial evocado auditivo de tronco encefálico; DP = desvio-padrão; Itpc = intervalo interpico; TB = *tone burst*

Nos lactentes PIG, a comparação dois a dois para a onda I e interpico I-III mostrou relevância estatística entre RN a 3m ($p < 0,05$) e RN a 6m ($p < 0,01$). Com relação às ondas III e V e interpicos III-V e I-V, a relevância estatística ocorreu nos três períodos ($p < 0,01$). Quando o estímulo eliciador foi o TB, as diferenças verificadas em 0,5 kHz ocorreram de RN a 6m ($p < 0,01$) e, em 1 kHz, de RN a 6m ($p < 0,01$) e 3m a 6m ($p < 0,05$).

Os resultados do estudo evolutivo das médias das latências das ondas do PEATE em AIG e PIG ao longo dos seis meses estão descritos na Figura 1.

Realizou-se também a análise da velocidade de maturação de cada parâmetro do PEATE, expressa pela diminuição do tempo de latência ocorrida entre cada período analisado, a fim de ilustrar esse processo de forma mais clara.

Os resultados foram obtidos por meio da comparação dos dois grupos, a fim de se verificar em qual grupo a maturação ocorreu de forma mais distinta.

A latência da onda I diminuiu no grupo AIG e no grupo PIG, sem diferenciar os grupos de forma relevante, nos três períodos estudados.

Com relação à evolução da onda III, os dois grupos diferenciaram-se apenas no período dos três aos seis meses. Porém, levando em conta a variação ocorrida de RN a 3m e RN a 6m, verificou-se que esta não foi relevante.

Os resultados evidenciaram grande redução nos valores da latência da onda V nos primeiros seis meses de vida nos dois grupos, sem relevância estatística.

Em relação aos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, os grupos não se diferenciaram nos três períodos avaliados.

Quanto ao processo maturacional visualizado pela onda V no TB 0,5 kHz e TB 1 kHz, verificou-se que os grupos também não se diferenciaram.

A Figura 2 sintetiza a redução das médias dos valores das latências ocorrida durante os seis meses.

DISCUSSÃO

Neste estudo, buscou-se acompanhar o desenvolvimento dos lactentes prematuros nascidos PIG nos primeiros seis meses de vida, a fim de verificar se este ocorre de maneira semelhante ao das crianças cuja gestação cursou sem intercorrências, possibilitando, se necessário for, a intervenção rápida e precoce. Inicialmente, buscou-se verificar se o desenvolvimento auditivo ocorreu de modo simultâneo entre as orelhas direita e esquerda.

Os resultados do presente estudo evidenciaram simetria entre as orelhas em ambos os grupos PIG e AIG quando o estímulo eliciador do PEATE foi o *click*. Tais resultados divergem de estudo que concluiu ser a função auditiva assimétrica, com uma ligeira vantagem para a orelha direita. Segundo os autores, as respostas do PEATE na orelha direita têm maiores amplitudes de onda V e latências mais curtas⁽¹⁵⁾.

Em contrapartida, os resultados do presente estudo concordam com estudos atuais, os quais concluíram que a maturação ao longo das vias auditivas centrais ocorre simultaneamente nas duas orelhas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, quando o estímulo eliciador é o *click*.

Está de acordo também com pesquisa que encontrou forte correlação entre as orelhas tanto para o *click* quanto para o TB

0,5 kHz, bem como outros que não encontraram diferenças interaurais no PEATE por TB nas diversas frequências avaliadas⁽¹⁹⁻²¹⁾.

As latências absolutas e os intervalos interpicos obtidos no presente estudo na comparação dos grupos no período neonatal não os diferenciaram quanto à adequação de peso. Tais evidências nos levaram a concluir que PIG e AIG pré-termo se comportam da mesma maneira do ponto de vista auditivo. O intervalo interpico I-V foi mais curto nos PIG que nos AIG.

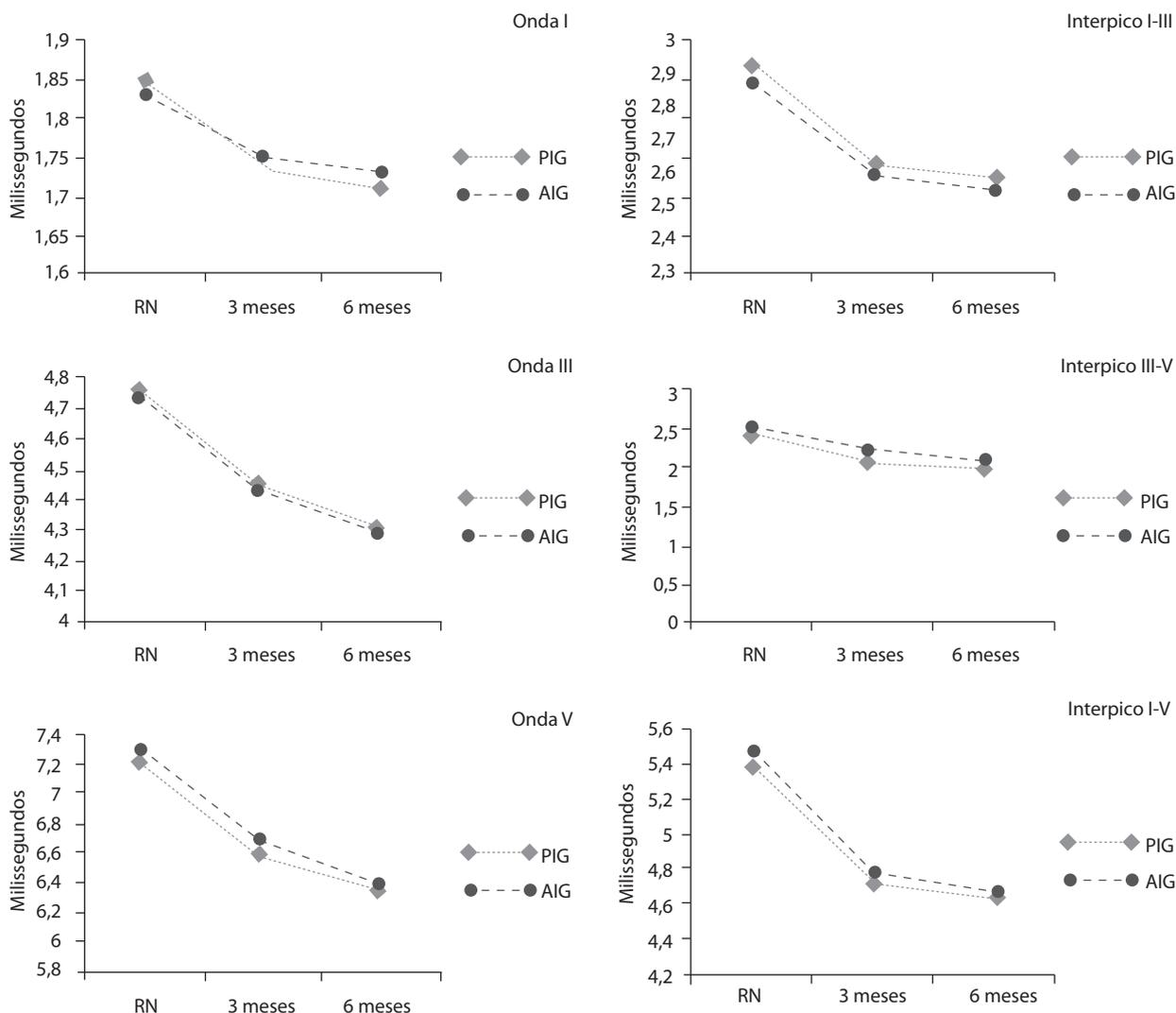
Pesquisadores observaram no período neonatal prematuros PIG e AIG e constataram que, no grupo AIG, as latências das ondas do PEATE e o interpico I-V foram diminuindo constante e gradativamente até a idade equivalente ao termo. No mesmo período, o grupo PIG evidenciou interpico I-V mais curto que o dos AIG em todas as idades pós-conceptuais de forma significativa, refletindo uma maturação neurológica acelerada ou uma alteração na função neural. Os autores concluíram que o acompanhamento mais detalhado desses indivíduos é necessário para determinar se o início da alteração no desenvolvimento

do tronco encefálico em prematuros PIG está correlacionada a deficiência neural tardia⁽⁸⁾.

Estudo recente observou o comportamento auditivo de prematuros PIG comparando-os a AIG no período neonatal, não encontrando diferenças relevantes nas respostas do PEATE. Os autores concluíram que a condição PIG não se revelou risco para alteração retrococlear⁽¹⁸⁾.

Aos três meses, os grupos AIG e PIG diferenciaram-se quanto ao intervalo interpico III-V, com latência menor no grupo PIG e mais prolongada no grupo AIG.

Essa diferença continuou aos seis meses, podendo denotar alguns fenômenos concomitantes: maturação acelerada devido, possivelmente, a um rápido aumento da densidade de mielina axonal no tronco encefálico⁽²²⁾, expressa pela menor latência da onda V e/ou menor tempo de condução nervosa em função do menor comprimento das fibras nervosas da via auditiva no tronco encefálico, em sua região mais rostral, nos PIG^(7,22). Pode também ser decorrente de alteração na



Legenda: RN = recém-nascido; AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequenos para a idade gestacional

Figura 1. Estudo evolutivo das médias das latências das ondas do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em lactentes adequados para a idade gestacional e pequenos para a idade gestacional ao longo dos seis meses

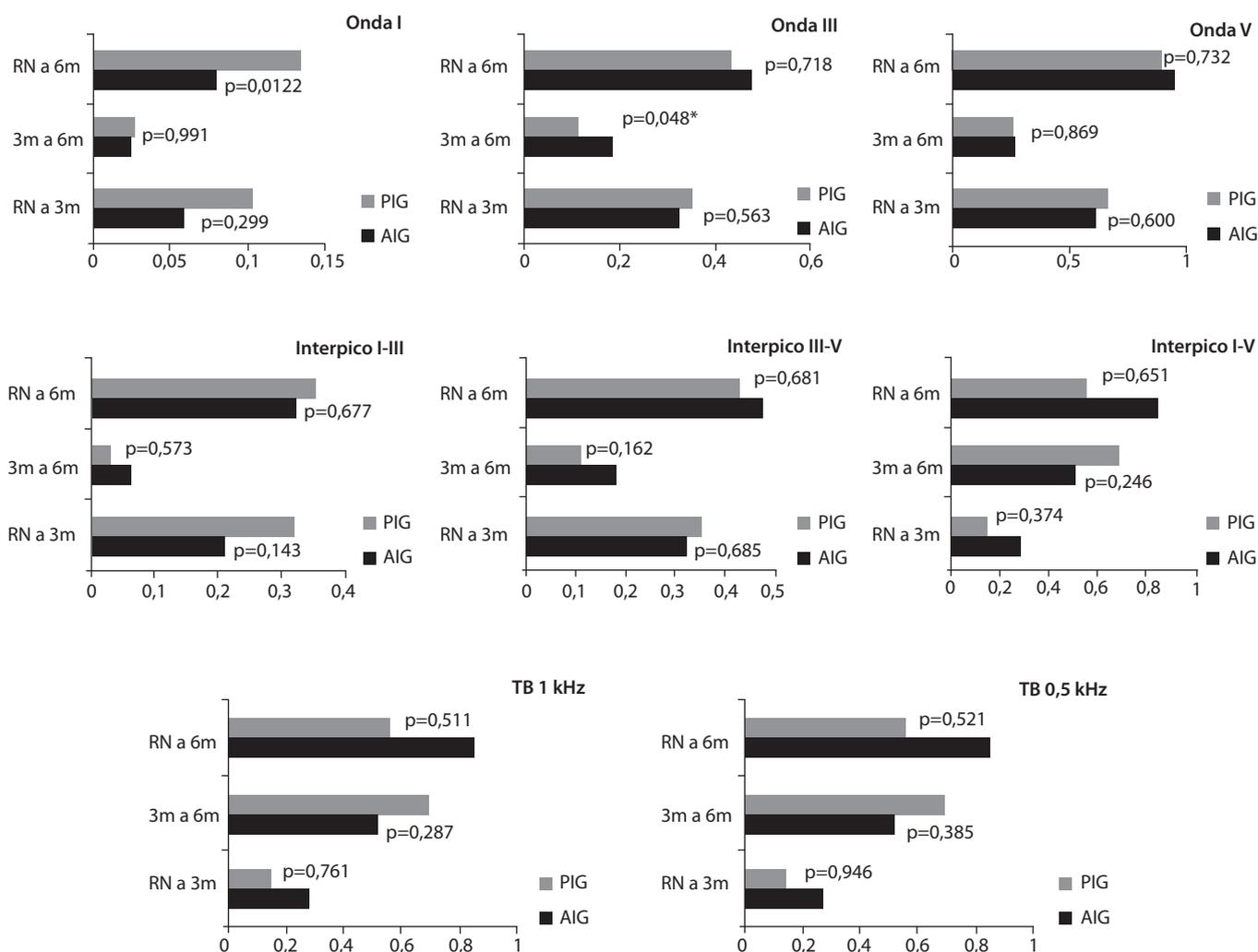
função sináptica⁽⁸⁾, já que, aos três meses, a estação da via auditiva responsável pela geração da onda III mostrou latência maior nos PIG que nos AIG, enquanto que a latência da onda V foi menor, aparentemente contrariando o sentido da maturação da via auditiva. Tal relação manteve-se aos seis meses, levando a hipotetizar que, embora não significativa, essa diferença pode apontar para alguma disfunção ou alteração tardia no desenvolvimento.

A possibilidade de haver uma disfunção evidenciada tardiamente na população PIG vem reforçar a sugestão de alguns autores quanto ao monitoramento dessas crianças durante o período crítico de aquisição de linguagem^(18,23,24).

O estudo evolutivo nos lactentes PIG e AIG evidenciou processo maturacional durante os seis meses, à custa da redução acentuada das latências nos primeiros três meses, fato que levou a considerar que, especialmente nos três primeiros meses de vida, os prematuros apresentam maturação acelerada, continuando depois de modo gradual. Segundo estudo constante

na literatura, na criança, a menor circunferência da cabeça e o menor comprimento da via neural podem expressar-se por meio dos intervalos interpicos I-V e III-V mais curtos⁽⁷⁾. Todavia, outros autores creditam à influência de fatores pré-natais, tal como RCIU, sobre o desenvolvimento funcional do sistema nervoso que seriam responsáveis pelo “amadurecimento” precoce do tronco encefálico evidenciado nas primeiras semanas de vida. Tal “amadurecimento” poderia ser resultante de uma ruptura pré-natal de processos tais como a neogênese, migração neuronal, elaboração dendrítica, sinaptogênese, entre outros. Estudos neuropatológicos em crianças prematuras com severa RCIU revelaram uma imatura distribuição de pequenos e pouco diferenciados neurônios^(8,25).

Ao se observar isoladamente a maturação de cada resposta do PEATE, verificou-se que a maturação da onda I ocorreu preferencialmente nos três primeiros meses de vida, em especial no grupo PIG, o qual obteve a maior diminuição de latência, embora esta não tenha sido significativa. A onda I foi a que



Legenda: PIG = pequenos para a idade gestacional; AIG = adequados para a idade gestacional TB = tone burst

Figura 2. Médias de redução das latências absolutas e intervalos interpicos nos três períodos de avaliação

menos variou se comparada aos demais parâmetros do PEATE, o que expõe o fato de ela encontrar-se praticamente madura ao nascimento, corroborando achados da literatura⁽²⁶⁾. O fato de a onda I ser gerada no nervo coclear, informando a velocidade de condução periférica, justifica seu período de amadurecimento precoce⁽⁵⁾.

O grupo PIG foi o que teve o ritmo mais acelerado de redução de latência da onda III em todos os períodos analisados, em especial entre os três e seis meses. Talvez essa redução tenha sido a responsável pelas diferenças apresentadas no intervalo interpico III-V entre PIG e AIG aos três e aos seis meses. Estudo realizado anteriormente concluiu que a prematuridade tem maior influência no processo de maturação da onda III que o peso, devido às próprias características que envolvem esse processo fisiológico⁽²⁷⁾.

As latências da onda V tiveram redução acentuada nos grupos PIG e AIG nos três primeiros meses de vida, mantendo grande variação até os seis meses. Sua redução foi mais expressiva em relação às ondas I e III, pois, enquanto estas variaram no grupo PIG, respectivamente, 0,135 e 0,481 ms, a onda V variou 0,894 ms no mesmo período (RN a 6m). Essa evidência confirma que a maturação da via auditiva ao longo do tronco encefálico ocorre caudo-rostralmente, sugerindo ter relação com o processo de mielinização da fibra nervosa ao longo da via auditiva, provável fator de redução constante das latências das ondas III e V do PEATE observadas durante o período perinatal⁽²⁷⁾.

Observou-se igual comportamento nas latências dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V como possível consequência direta do grau de mielinização das fibras nervosas e velocidade de transmissão sonora de um determinado sítio gerador ao outro, estando de acordo com os achados da literatura⁽²⁷⁾.

O processo maturacional da onda V adquirida no PEATE com estímulo TB foi visualizada nas duas frequências utilizadas, dado este que concordou com estudos que referiram que a latência da onda V do TB diminui significativamente até 61 semanas de idade pós-conceptual, indicando a ocorrência de maturação na mesma velocidade para ambas⁽¹⁹⁾.

Por fim, considerando primeiramente a prematuridade e somando-a ao baixo peso, o presente estudo concorda com outro estudo sobre o fato de que os atrasos no desenvolvimento dos PIG frequentemente ocorrem em múltiplos domínios do desenvolvimento (área motora, atenção, memória, habituação, visual e auditiva)^(24,28). Os autores sugeriram que as competências neurocomportamentais de crianças de muito baixo peso ao nascer devem ser avaliadas pelo menos uma vez e monitoradas durante os primeiros dois ou três anos de vida. Tais avaliações dariam subsídios aos pediatras e cuidadores para identificar eventuais alterações no desenvolvimento durante a primeira infância e proceder ao encaminhamento a serviços de reabilitação antes da inserção escolar, aumentando, assim, a chance de sucesso acadêmico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As fases de maior vulnerabilidade para adquirir lesões neurológicas irreversíveis concentram-se entre 15 e

20 semanas de gestação e entre 30 semanas de gestação e 2 anos de idade, momento associado à mielinização, crescimento axonal e dendrítico e estabilização de conexões sinápticas⁽²⁹⁾. Diante desse cenário, a RCIU, aliada à prematuridade, representa um importante fator de risco para o neurodesenvolvimento, especialmente nos países em desenvolvimento^(1,2).

Um aspecto que pode ter interferido na análise dos resultados no presente estudo foi que este não subdividiu o grupo de RN prematuros, mesmo que alguns tenham sido classificados como extremos, outros como de baixo peso e os demais classificados como prematuro tardio. Tal fato provavelmente impossibilitou avaliar com maior precisão o momento em que PIG e AIG se diferenciaram quanto ao processo maturacional. Por terem permanecido em UTIN, parece claro que alguns prematuros tiveram condições de ser avaliados só algumas semanas após o seu nascimento, quando já haviam passado por várias intercorrências durante esse período.

Outro fator que deve ser levado em conta é que, quanto menor a idade gestacional do prematuro, maior o tempo de exposição sonora extrauterina à qual ele foi submetido na UTIN, mesmo antes de sua primeira avaliação por meio do PEATE. A literatura refere que núcleos do tronco encefálico exibem a plasticidade sináptica que pode ser influenciada pela experiência auditiva e são capazes de “aprendizagem” sináptica, expressa por axônios colaterais e germinação dendrítica, levando a mudanças nas propriedades da resposta neural. Assim, uma vez que o tronco encefálico fetal e neonatal é capaz de perceber os sons, ele se torna cada vez mais sensível a eles frente a repetidas exposições⁽³⁰⁾.

Por fim, por representarem uma população heterogênea por si só e por serem exemplo de desnutrição extremamente precoce, considerando-se os prejuízos morfológicos e fisiológicos que esta pode causar ao desenvolvimento neural, considerando-se ainda que muitos sejam os aspectos que convergem para disfunções neurológicas mínimas, mas que podem causar grandes danos ao processamento auditivo do som da fala e, finalmente, considerando-se que, embora não representem risco para surdez propriamente dita, as crianças nascidas PIG são de fato de risco para alterações de habilidades auditivas e, como tal, devem ser acompanhadas e tratadas.

CONCLUSÃO

Lactentes adequados e pequenos para a idade gestacional pré-termo têm maturação acelerada, principalmente nos três primeiros meses, caracterizando, desta forma, um período de recuperação (*catch up*) do ponto de vista da audição.

A influência da prematuridade no processo de maturação do sistema nervoso auditivo central é maior que a influência do fator peso ao nascer.

**RGA participou da coleta de dados e elaboração do artigo; EMAD e RG realizaram a redação do manuscrito; AAF realizou a análise estatística dos dados; MFA foi co-orientadora do estudo e supervisora do manuscrito; CGM foi a orientadora do estudo e supervisora do manuscrito.*

REFERÊNCIAS

1. Goulart AL. Caracterização da população neonatal. In: Kapelman BI, Santos AMG, Goulart AL, Almeida MFB, Myioshi MH, Guinsburg R. Diagnóstico e tratamento em neonatologia. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 3-10.
2. Goto MMF, Gonçalves VMG, Netto AA, Morcillo AM, Moura-Ribeiro MVL. Neurodesenvolvimento de lactentes nascidos a termo pequenos para a idade gestacional no segundo mês de vida. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):75-82.
3. Rooney R, Hay D, Levy F. Small for gestational age as a predictor of behavioural and learning problems in twins. *Twin Res*. 2003;6(1):46-54.
4. Bellis TJ. Assessment and management of central auditory processing disorders in the educational setting. California: Thomson Delmar Learning; 2003.
5. Hall JW III. New handbook of auditory evoked responses. Boston: Allyn & Bacon; 2007.
6. Joint Committee on Infant Hearing [Internet]. Update 2007 [cited 2014 Apr 27]. Available from: www.jcih.org
7. Ponton CW, Eggermont JJ, Coupland SG, Winkelaar R. The relation between head size and auditory brainstem response latency maturation. *J Acoust Soc Am*. 1993;94(4):2149-58.
8. Pettigrew AG, Edwards DA, Henderson-Smart DJ. The influence of intra-uterine growth retardation on brainstem development of preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 1985;27:467-72.
9. Lekskulchai R, Cole J. Effect of a developmental program on motor performance in infants born preterm. *Aus J Physiother*. 2001;47:169-76.
10. Isaac M, Manfredi AKS. Diagnóstico precoce da surdez na infância. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2005;38(3/4):235-44.
11. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National Reference for Fetal Growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87:163-8.
12. World Health Organization. The incidence of low birth weight: a critical review of available information. *World Health Status Quart*. 1980;33:197-224.
13. Margolis RH, Popelka GR. Static and dynamic acoustic impedance measurements in infant ears. *J Speech Hear Res*. 1975;20:447-62.
14. Jasper HH. The ten twenty electrode system of International Federation. *Electroenceph and Clin Neurophys*. 1958;10:917-75.
15. Sininger YS, Cone-Wesson B. Lateral asymmetry in the ABR of neonates: evidence and mechanisms. *Hear Res*. 2006;212:203-11.
16. Jiang ZD, Brosi DM, Wu YY, Wilkinson AR. Relative maturation of peripheral and central regions of the human brainstem from preterm to term and the influence of preterm birth. *Pediatr Res*. 2009;65(6):657-62.
17. Angrisani RMG, Azevedo MF, Carvalho RMM, Diniz EM de A, Matas CG. Estudo eletrofisiológico da audição em recém-nascidos a termo pequeno para a idade gestacional. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2012;24(2):162-7.
18. Angrisani RMG, Azevedo MF, Carvalho RMM, Diniz EM de A, Ferraro AA, Guinsburg R, et al. Caracterização eletrofisiológica da audição em prematuros nascidos pequenos para a idade gestacional. *CoDAS*. 2013;25(1):22-8.
19. Hurley RM, Hurley A, Berlin CI. Development of low-frequency-tone burst versus the click auditory brainstem response. *J Am Acad Audiol*. 2005;16:114-21.
20. Ribeiro FM, Carvalho RM. Tone-evoked ABR in full-term and preterm neonates with normal hearing. *Int J Audiol*. 2008;47(1):21-9.
21. Porto MA de A, Azevedo MF, Gil D. Auditory evoked potentials in premature and full-term infants. *Braz J Otorrinolaryngol*. 2011;77(5):622-7.
22. Moore JK, Ponton CW, Eggermont JJ, Wu BJC, Huang JQ. Perinatal maturation of the auditory brainstem response: changes in path length and conduction velocity. *Ear Hear*. 1996;17(5):411-8.
23. Jiang ZD, Zhou Y, Ping LL, Wilkinson AR. Brainstem auditory response findings in late preterm infants in neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2011;100:e51-4.
24. Fernandes LV, Goulart AL, dos Santos AM, Barros MC, Guerra CC, Kopelman BI. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:471-8.
25. Takashima S, Becker LE, Chan F-W. Retardation of neuronal maturation in premature infants compared with term infants of the same post conceptual age. *Pediatrics*. 1982;69:33-9.
26. Amorim RB, Agostinho 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;17:57-62.
27. Isaac ML. Estudo da maturação das vias auditivas por meio dos potenciais auditivos evocados de tronco cerebral em crianças pré-termo e a termo até os 18 meses de idade [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 1999.
28. Figueras et al. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*. 2009;124:e934-41.
29. Dobbing J, Path MRC. Undernutrition and the developing brain: the relevance of animal models to the human problem. *Am J Dis Child*. 1970;120:411-5.
30. Joseph R. Fetal brain behavior and cognitive development. *Dev Rev*. 2000;20(1):81-98.