



ARTIGO ORIGINAL

Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of congenital toxoplasmosis ☆,☆☆



Aline Almeida Fontes ^{a,*}, Sirley Alves da Silva Carvalho ^b,
Gláucia Manzan Queiroz de Andrade ^c, Ericka Viana Carellos ^c,
Roberta Castro Romanelli ^c e Luciana Macedo de Resende ^b

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fonoaudiológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Fonoaudiologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 1 de maio de 2017; aceito em 19 de março de 2018

Disponível na Internet em 13 de junho de 2019

KEYWORDS

Congenital toxoplasmosis;
Hearing;
Auditory evoked potentials;
Electrophysiology

Abstract

Introduction: Congenital toxoplasmosis is an infectious disease with high prevalence in tropical countries. It is characterized by neurological, ophthalmological and auditory sequelae.

Objective: The aim of this study was to evaluate and describe the brainstem auditory evoked potential in infants aged 1-3 months diagnosed with congenital toxoplasmosis and to compare them with infants of the same age group without the infection.

Methods: This is an observational, analytical and cross-sectional study in which brainstem auditory evoked potential was investigated in infants with congenital toxoplasmosis. The following audiological exams were performed: transient-evoked otoacoustic emissions, clinical and automatic brainstem auditory evoked potential.

Results: 100 children participated in the study, but the final sample consisted of 76 children. Of the 37 children with toxoplasmosis included in the study, 28 completed the neurological imaging evaluation, and of these, 3 (10.7%) showed an altered neurological examination. At the brainstem auditory evoked potential assessment, two children without toxoplasmosis and 10 children with congenital toxoplasmosis had results suggestive of alterations in the brainstem auditory pathway maturation.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.03.012>

☆ Como citar este artigo: Fontes AA, Carvalho SA, Andrade GM, Carellos EV, Romanelli RC, Resende LM. Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of congenital toxoplasmosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:447–55.

☆☆ Em nome de CTBG/UFMG – Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group/Federal University of Minas Gerais (Ana Carolina de Aguiar Vasconcelos Carneiro, Daniel Vítor de Vasconcelos Santos, Danuza de Oliveira Machado Azevedo, Ericka Viana Machado Carellos, Gláucia Manzan Queiroz Andrade, José Nelio Januario, Luciana Macedo de Resende, Olindo Assis Martins Filho, Ricardo Wagner de Almeida Vítor, Roberta Maia de Castro Romanelli, Waleska Teixeira Caiaffa).

* Autor para correspondência.

E-mail: alinealmeidafontes@gmail.com (A.A. Fontes).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Toxoplasmose congênita;
Audição;
Potenciais evocados auditivos;
Eletrofisiologia

Conclusion: 10 (27%) children were identified with a possible unilateral alteration in the electrophysiological assessment. There was a 5-fold higher risk for a child between 1 and 3 months of age with toxoplasmosis to have an altered brainstem auditory evoked potential compared to a child of the same age range without the infection.

© 2018 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Estudo dos potenciais auditivos de tronco encefálico na toxoplasmose congênita diagnosticada precocemente

Resumo

Introdução: A toxoplasmose congênita é uma doença infecciosa com grande prevalência nos países tropicais. Caracteriza-se por sequelas neurológicas, oftalmológicas e auditivas.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar e descrever o potencial evocado auditivo de tronco encefálico em bebês de 1 a 3 meses diagnosticados com toxoplasmose congênita e comparar com bebês de mesma faixa etária sem a infecção.

Método: Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, no qual foi realizada a pesquisa do potencial evocado auditivo de tronco cerebral em lactentes com toxoplasmose congênita. Foram realizados os exames audiológicos: emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente, potencial auditivo de tronco encefálico clínico e automático.

Resultados: Participaram do estudo 100 crianças, porém a amostra final foi constituída por 76. Das 37 crianças com toxoplasmose incluídas no estudo, 28 completaram a avaliação neurológica de imagem e, dessas, três (10,7%) apresentaram exame neurológico alterado. Na avaliação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico, duas crianças sem toxoplasmose e 10 com toxoplasmose congênita apresentaram resultado sugestivo de alteração no processo maturacional da via auditiva de tronco encefálico.

Conclusão: Foram identificadas 10 (27%) crianças com possível alteração unilateral na avaliação eletrofisiológica e um risco cinco vezes maior de uma criança entre um e três meses com toxoplasmose apresentar alteração no potencial evocado auditivo de tronco encefálico quando comparada com uma criança da mesma faixa de idade sem a infecção.

© 2018 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A toxoplasmose congênita (TC) é uma doença infecciosa decorrente da transferência do protozoário *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) através da placenta para o feto. A doença ocorre principalmente após a infecção primária da mãe durante a gestação e, em menor frequência, por reagudização de infecção prévia em mães portadoras de imunodeficiência. Está incluída no grupo de infecções congênitas TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples e Sífilis) que apresenta risco para desenvolvimento de alterações auditivas.¹⁻³

A infecção tem ocorrência variável de região para região, com maior prevalência nos países tropicais, é comum nas Américas Central e do Sul. O índice está relacionado a climas quentes, hábitos alimentares e higiênicos adotados pelo ser humano e população de gatos, os hospedeiros definitivos do protozoário *T. gondii*.⁴ Em estudo¹ feito em São Paulo (Brasil), observou-se que a incidência de toxoplasmose congênita variou de 9,5 a 10,6 a cada 1.000 nascimentos. Em Belo Horizonte (Brasil), a prevalência foi de um caso para cada 1.590 nascidos vivos.⁵ Já em Recife (Brasil), a frequência de toxoplasmose em recém-nascidos cujas mães tiveram

infecção aguda durante a gravidez foi de 12,5%.⁶ Essa prevalência pode ser variável de acordo com a metodologia diagnóstica adotada.

Na toxoplasmose congênita, a maioria das crianças nasce assintomática ou apresenta manifestações clínicas inespecíficas. A morbidade da doença está associada às sequelas neurológicas (calcificações cerebrais e/ou dilatação ventricular), presentes em cerca de um terço dos casos, e oftalmológicas (retinocoroidite), que, no Brasil, estão presentes em cerca de 80% das crianças.⁷ As formas neurológicas mais graves estão, principalmente, relacionadas com a transmissão vertical no primeiro trimestre de gestação. Estudos recentes.⁸⁻¹² demonstram que a toxoplasmose congênita é também um potencial indicador de risco para surdez e a perda auditiva neurosensorial tem sido relatada em crianças com essa infecção. Todavia, os resultados são variáveis e não há um consenso quanto ao comprometimento auditivo relacionado a essa parasitose.

Em um estudo¹² feito em 1980 nos Estados Unidos, 24 crianças com toxoplasmose congênita subclínica foram avaliadas, nas quais se observou a ocorrência de perda auditiva neurosensorial uni e bilateral. Em 1996, no Oriente Médio, outro estudo¹³ observou maior prevalência de

prejuízo auditivo devido à perda auditiva neurossensorial entre crianças com risco para infecção pelo *T. gondii*.

Esses achados podem ser explicados pelo processo inflamatório desencadeado pelo parasita, que pode também acometer a orelha interna, com consequente calcificação durante o processo de resolução. Kelemen¹⁴ encontrou calcificações no ligamento espiral e estria vascular da cóclea da orelha direita de um recém-nascido com toxoplasmose congênita que também apresentava calcificações corticais. O autor afirmou serem achados característicos da infecção congênita pelo *T. gondii*.

A maioria dos estudos que pesquisou a incidência de problemas auditivos relacionados à toxoplasmose congênita referiu-se às afecções cocleares com prejuízo da acuidade auditiva.^{8,12,13} Em estudo⁵ que envolveu crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita em Minas Gerais, verificou-se que 21,1% das crianças avaliadas apresentaram deficiência auditiva neurossensorial. Pouco se investigou acerca da ocorrência dos comprometimentos centrais da audição nas crianças com toxoplasmose congênita. Como já foi citado, a afecção neurológica é comum nessa população e, portanto, torna-se lógico investigar a audição central, cuja correspondência com a funcionalidade auditiva permite inferir nas possíveis consequências negativas ao desenvolvimento comunicativo.

A investigação de possíveis lesões ou disfunções no sistema nervoso auditivo central pode ser feita através dos Potenciais Evocados Auditivos (PEAs). Os PEAs avaliam a atividade neuroelétrica e integridade da via auditiva desde o nervo auditivo até o córtex cerebral, em resposta a um estímulo acústico, e têm sido usados como ferramenta objetiva para diagnósticos auditivos.¹⁵⁻¹⁷ Os PEAs são classificados em curta, média ou longa latência. O PEA de curta latência, mais usado e indicado para diagnóstico auditivo em bebês, é o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (Peate).¹⁸ Esse exame é objetivo, não demanda atenção ou resposta do paciente, é usado para diagnóstico e localização de patologias que afetam a integridade da via auditiva até o colículo inferior no tronco encefálico.

Os estudos feitos em crianças com e sem risco para deficiência auditiva têm usado o exame das Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA) associado ao Peate como ferramenta importante no diagnóstico audiológico, principalmente na identificação do espectro da neuropatia auditiva,¹⁷⁻²¹ que se caracteriza por acometer o nervo auditivo. A neuropatia auditiva tem como característica clínica mais clássica a função coclear normal, com a presença da EOA e função neural alterada, com alteração ou ausência nas respostas do Peate a partir da onda I.²¹

O objetivo deste estudo foi avaliar e descrever o Peate em lactentes de um a três meses diagnosticados com toxoplasmose congênita e fazer uma comparação dos parâmetros audiológicos de bebês com a mesma faixa etária sem diagnóstico de infecção.

Metodologia

Estudo observacional, analítico e transversal, no qual foi feita a pesquisa do Peate em lactentes com toxoplasmose congênita. Foram comparados os resultados do exame em dois grupos de crianças na faixa de um a três meses, com e sem diagnóstico de toxoplasmose congênita.

Foram incluídos no estudo lactentes de um a três meses participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (PCTC-MG) – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad/UFMG), de fevereiro a dezembro de 2015. Todos os bebês avaliados apresentavam IgM anti-*T. gondii* positiva no teste de triagem neonatal em sangue seco e fizeram sorologia (IgM, IgA e IgG anti-*T. gondii*) para confirmar a toxoplasmose congênita. No dia da avaliação audiológica o diagnóstico final ainda não havia sido estabelecido. Foram incluídos também lactentes na mesma faixa etária sem diagnóstico de infecção congênita, provenientes do alojamento conjunto da maternidade de um hospital público de referência no estado e participantes do Programa de Triagem Auditiva Neonatal Universal (Tanu) do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

Para fins de cálculo amostral usou-se a fórmula de estimativa de prevalência para amostra aleatória simples. A prevalência esperada de perda auditiva considerada foi de 21%, conforme descrita em estudo prévio.⁵ O cálculo amostral indicou o número de 75 crianças. Optou-se por iniciar o estudo com 100 crianças, considerando o potencial de perdas durante o seguimento.

A toxoplasmose congênita foi confirmada pela presença de IgM e/ou IgA em soro associado a presença de IgG específico; ou pela presença de IgG associado a manifestações clínicas da infecção. Como parte do protocolo de acompanhamento dessas crianças pelo programa de controle de toxoplasmose, foi feita ultrassonografia transfontanela e, quando havia indicação clínica, tomografia computadorizada do crânio para avaliar o comprometimento neurológico, além de retinoscopia indireta (exame do fundo de olho) para avaliar comprometimento ocular. As crianças com diagnóstico confirmado foram tratadas com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico durante o primeiro ano de vida, conforme consenso internacional.²² Crianças com diagnóstico altamente provável foram tratadas com o mesmo esquema e repetiram a sorologia até confirmação ou exclusão do diagnóstico.

No fim da coleta, foram constituídos dois grupos com bebês de ambos os sexos entre um e três meses: o Grupo 1 com diagnóstico presumido de toxoplasmose congênita e o Grupo 2 sem toxoplasmose congênita.

Todas as mães dos bebês participantes fizeram um mínimo de seis consultas de pré-natal durante a gestação, não apresentaram intercorrências de saúde ou fizeram uso de qualquer medicamento durante a gravidez, segundo informações coletadas nas entrevistas anteriores à formação dos grupos de estudo.

Para o Grupo 1, os critérios de inclusão foram: aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, idade entre um e três meses e presença de Emissões Otoacústicas Evocadas por Estímulo Transiente (Eoat) em pelo menos uma orelha. Para o Grupo 2: aceitação e assinatura do TCLE, diagnóstico excluído ou improvável de toxoplasmose congênita, um a três meses e ausência de indicadores de risco adicionais para perda auditiva.³

Foram excluídas para análise final do estudo as orelhas com Eoat ausente, para descartar possível alteração condutiva, e orelhas em que não foi possível fazer e/ou concluir os exames audiológicos.

As avaliações auditivas foram feitas no Ambulatório de Fonoaudiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em uma sala tratada acusticamente, na presença dos pais e/ou responsáveis pela criança. Foram feitas com os lactentes em sono natural, com controle do nível de artefato para obtenção de registros confiáveis.

Todas as crianças fizeram avaliação auditiva que incluiu os procedimentos Eoat, Peate e Peate automático. Foram incluídas para análise do Peate as orelhas que tiveram Eoat presentes. Alguns exames do Peate foram excluídos da análise por motivos de geração de artefatos musculares, dificuldade de obter impedância e intolerância à sonda do equipamento que dificultaram a análise e/ou a conclusão do exame. As crianças que não tiveram resposta nas Eoat, Peate e/ou não conseguiram concluir a avaliação foram testadas novamente e aquelas que mantiveram a alteração de resposta nos exames foram levadas para o diagnóstico audiológico.

Para os exames audiológicos foi usado o equipamento Elios[®] da marca Echodia (Clermont-Ferrand, França). Antes do Peate, foi feita a pesquisa das Eoat para avaliação da função coclear periférica. A pesquisa das Eoat foi feita com estímulo clique não linear e intensidade de 80 dB NPS, numa janela de 20 ms. Para registro das emissões foi estabelecido um índice de rejeição de artefatos de 20 mPa.

O Peate foi feito com estímulo clique alternado com duração de 0,1 ms; apresentado a uma velocidade de 17,1 estímulos por segundo a uma intensidade de 80 dB NA. Foi feito o registro de um canal, com ganho de 50.000 em uma janela de análise de 15 ms, filtro passa-alta 30 Hz e passa-baixa 1.500 Hz e posicionamento dos eletrodos em Fz como eletrodo ativo, M1 e M2 como eletrodos negativos e Fpz como eletrodo terra.

Foram feitas duas varreduras de 1.000 estímulos para pesquisa da integridade da via auditiva na intensidade de 80 dB. Foi também feito um protocolo específico de triagem neonatal, passa-falha a 40 dB, com o intuito de verificar presença ou não da onda V nesta intensidade. A análise das medidas das latências do Peate foi feita pelos pesquisadores do estudo de forma cega.

O estudo e o TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer 810.127. Este estudo faz parte de um projeto do Grupo Brasileiro de Toxoplasmose Congênita da UFMG (com apoio do Nupad-UFMG), responsável pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal em Minas Gerais.

As variáveis contínuas estudadas foram: latência absoluta das ondas I, III e V, intervalos interpicos I-III, III-V, I-V e latência interaural da onda V a 80 dB. As variáveis categóricas foram: presença da infecção congênita pelo *T. gondii*, presença ou não de sequelas neurológicas (calcificações e/ou dilatação ventricular), presença ou ausência da onda V a 40 dB, idade da criança (um mês, dois ou três meses) e Peate normal ou com possível alteração. Considerou-se como resposta com possível alteração quando umas dessas condições foram observadas: 1) Ausência de onda V a 40 dB NA; 2) Aumento de latência ou dos intervalos interpicos, considerando como referência a média + 1,5 desvio-padrão do Grupo 2.

Para análise estatística foi usado o programa SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, Estados Unidos da América). Fez-se análise descritiva dos resultados dos exames e verificou-se

a associação entre os resultados obtidos nos diferentes grupos do estudo. Para as variáveis contínuas foi feito o teste de normalidade Shapiro-Wilk e, diante de uma distribuição não normal, usou-se o teste Kruskal-Wallis para comparação entre grupos das variáveis contínuas. Para as variáveis dicotômicas usou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Foi considerado o nível de significância de 5%.

Resultados

Características dos participantes do estudo

De fevereiro a dezembro de 2015, os pais dos bebês participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais e atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG, devido ao teste de triagem neonatal positivo ou indeterminado para toxoplasmose, e os pais dos bebês nascidos na maternidade do HC-UFMG foram convidados a participar deste estudo, de acordo com a ordem de atendimento. Foram convidados 133 pais de bebês, 33 lactentes foram excluídos do estudo por não comparecimento nos dias e horários agendados para a avaliação audiológica. Para determinar se o paciente apresentava risco para perda auditiva, foram coletados dados da história familiar, gestacional e da saúde do bebê. No fim, foram incluídos no estudo 100 crianças. O número de orelhas das crianças incluídas ou excluídas está descrito na [figura 1](#).

Para análise final, a amostra foi constituída por 76 crianças entre um mês e três meses, 37 (48,7%) com toxoplasmose congênita e 39 (51,3%) sem a infecção congênita (controles). Dos 37 bebês com toxoplasmose, 21 (57%) eram do sexo feminino e 16 (43%) do masculino. Entre os 39 bebês sem diagnóstico para infecção, 20 (51%) eram do sexo feminino e 19 (49%) do masculino. A média de idade e o desvio-padrão (DP) foram de 1,87 meses (DP = 0,92) para o grupo controle e 1,81 (DP = 0,70) para o grupo com toxoplasmose congênita. Os grupos foram semelhantes em relação à idade ($p = 0,747$) e gênero ($p = 0,653$). Das 37 crianças com TC incluídas no estudo, 28 fizeram os exames de imagem para avaliação neurológica até a data da análise e, dessas, três (10,7%) apresentaram exame neurológico alterado. As alterações neurológicas encontradas nessas crianças por meio do ultrassom transfontanela e/ou tomografia computadorizada foram: calcificações múltiplas difusas no cérebro, dilatação ventricular e aumento de proteína no exame de líquido (hiperproteínoorraquia). Dessas três crianças, uma apresentou resposta alterada no resultado do Peate.

Respostas ao potencial evocado auditivo de tronco encefálico

Como mostra o fluxograma ([fig. 1](#)), 47 orelhas foram excluídas do estudo por impossibilidade do registro do Peate, devido ao nível de artefato superior a 12%, dificuldade de obter impedância que compromete a análise da morfologia das ondas e/ou conclusão do exame.

A análise comparativa entre as respostas das latências das ondas I, III e V das orelhas direita e esquerda demonstrou ausência de diferença com relevância estatística ($p > 0,05$);

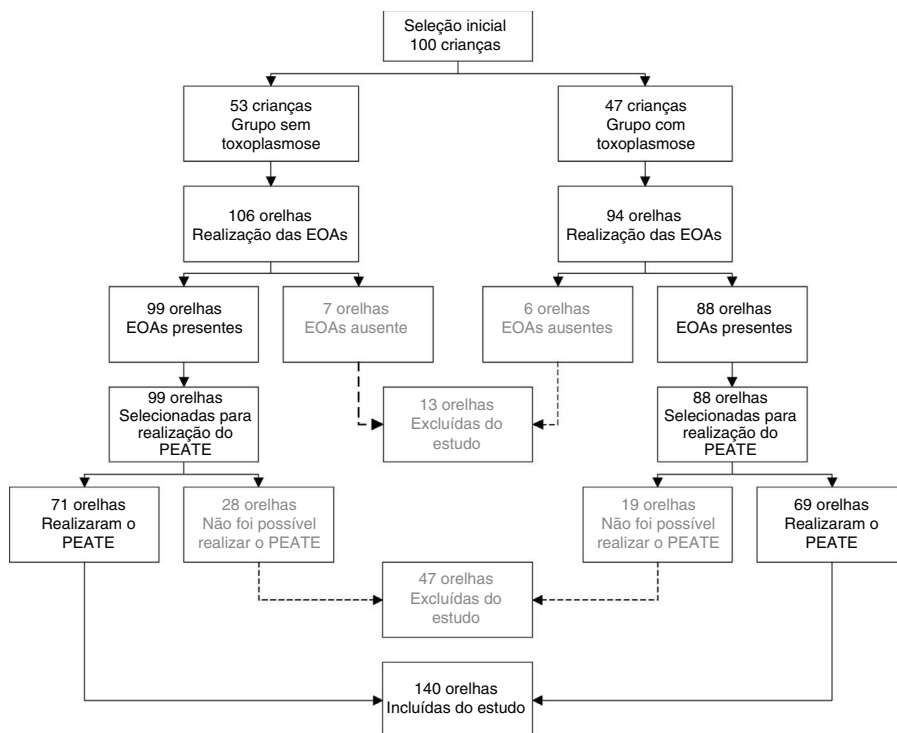


Figura 1 Fluxograma da distribuição das crianças participantes do estudo de acordo com a presença ou não de toxoplasmose congênita e número de respectivas orelhas incluídas e excluídas. EOAs, emissões otoacústicas evocadas; Peate, potencial evocado auditivo de tronco.

Tabela 1 Análise comparativa dos resultados do Peate de crianças com e sem toxoplasmose congênita (n = 140)

Geral	Latência absoluta da onda I	Latência absoluta da onda III	Latência absoluta da onda V	Intervalo interpicos I-III	Intervalo interpicos III-V	Intervalo interpicos I-V
<i>Sem toxoplasmose (n = 71)</i>						
Média	1,65	4,24	6,41	2,59	2,17	4,76
DP	0,20	0,37	0,40	0,39	0,39	0,42
Mínimo	1,28	3,41	5,50	1,63	1,22	3,94
Máximo	2,09	4,97	6,97	3,45	2,97	5,59
Mediana	1,66	4,16	6,44	2,62	2,18	4,75
<i>Com toxoplasmose (n = 69)</i>						
Média	1,61	4,21	6,45	2,61	2,23	4,85
DP	0,15	0,33	0,37	0,31	0,35	0,34
Mínimo	1,16	3,31	5,56	1,91	1,38	3,87
Máximo	1,94	4,91	7,03	3,40	3,25	5,56
Mediana	1,65	4,19	6,40	2,62	2,22	4,88
Valor de p ^a	0,22	0,91	0,63	0,64	0,41	0,17

DP, desvio-padrão; n, número de orelhas; P, probabilidade de significância.

^a Teste de Kruskal-Wallis.

foi possível a análise independente da orelha. O número total de orelhas incluídas foi de 140, 69 do grupo com toxoplasmose e 71 do grupo controle. A análise indicou ausência de diferença estatística ao comparar a latência absoluta e interpico entre o grupo com e sem diagnóstico de toxoplasmose congênita (tabela 1).

Considerando que a idade da criança é determinante no valor da latência das ondas do Peate, a tabela 2 indica a

comparação da latência e interpicos das crianças com e sem diagnóstico de toxoplasmose considerando as idades de um mês, dois e três meses.

Os resultados indicam que a média da latência absoluta da onda V diminui à medida que aumenta a idade da criança. A comparação entre o valor médio da onda V do Peate do grupo com toxoplasmose e sem toxoplasmose demonstrou diferença com relevância estatística ao comparar as crianças

Tabela 2 Comparação das latências absolutas e intervalos interpicos das orelhas das crianças com e sem toxoplasmose congênita considerando as idades de um mês, dois e três meses (n = 140 orelhas)

Latência absoluta e interpico	1 mês			2 meses			3 meses		
	Grupo controle n = 34	Grupo TC n = 24	Valor p ^a	Grupo controle n = 11	Grupo TC n = 35	Valor p ^a	Grupo controle n = 26	Grupo TC n = 10	Valor p ^a
	Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	
I	1,67 (0,19)	1,64 (0,37)	0,327	1,62 (0,22)	1,59 (0,16)	0,606	1,61 (0,22)	1,60 (0,12)	0,804
III	4,34 (0,33)	4,15 (0,33)	0,647	4,26 (0,30)	4,19 (0,31)	0,544	4,08 (0,39)	4,1 (0,40)	0,874
V	6,48 (0,34)	6,65 (0,30)	0,039 ^a	6,39 (0,38)	6,35 (0,31)	0,718	6,32 (0,41)	6,28 (0,43)	0,903
I-III	2,66 (0,35)	2,61 (0,30)	0,71	2,64 (0,30)	2,63 (0,29)	0,939	2,46 (0,43)	2,54 (0,38)	0,768
III-V	2,13 (0,39)	2,39 (0,30)	0,06 ^a	2,12 (0,36)	2,14 (0,31)	0,99	2,14 (0,44)	2,13 (0,48)	0,543
I-V	4,80 (0,37)	5,01 (0,26)	0,014 ^a	4,77 (0,33)	4,78 (0,32)	0,82	4,70 (0,50)	4,68 (0,42)	0,768

DP, desvio-padrão; n, número de orelhas em cada grupo por faixa de idade; p, probabilidade de significância; TC, toxoplasmose congênita.

^a Teste de Kruskal-Wallis.

com um mês, indicou que os valores médios da onda V para crianças de um mês com toxoplasmose foi maior do que os valores da mesma onda para crianças sem toxoplasmose (tabela 2). Nessa mesma faixa de idade também houve diferença estatística ao comparar a latência interpico I-V e próximo do nível de significância para o intervalo interpico III-V entre as crianças com e sem toxoplasmose (tabela 2).

Com a finalidade de classificar os resultados do Peate em normal ou com possível alteração, considerou-se como ponto de corte o valor da média acrescido de 1,5 de desvio-padrão dos valores do grupo controle. Os valores dos pontos de corte usados estão indicados na tabela 3.

A partir dos valores indicados na tabela 3, cada orelha foi classificada em normal ou com possível alteração quando apresentou aumento de latência absoluta ou interpico de qualquer uma das ondas analisadas. Além disso, também se consideraram como orelha com possível alteração aquelas com ausência de formação de onda V a 40 dB. A tabela 4 indica a comparação da proporção de orelhas alteradas entre os grupos com e sem toxoplasmose.

Foram identificadas duas orelhas alteradas no grupo sem toxoplasmose e 10 no grupo com toxoplasmose. A comparação da proporção de alterações entre os grupos indicou diferença estatística ($p = 0,014$). Observou-se que uma criança com toxoplasmose tem cinco vezes mais chance de ter um Peate com alguma alteração quando comparada com uma criança sem toxoplasmose.

As alterações encontradas no Peate no grupo sem diagnóstico de toxoplasmose foram: 1) Orelha com aumento de latência da onda III e intervalo interpico I-III aumentado ($n = 1$); 2) Intervalo interpico I-V aumentado ($n = 1$). Já no grupo com toxoplasmose as alterações encontradas no Peate foram: 1) Orelha com ausência de formação de onda V a 40 dB ($n = 1$); 2) Orelha com aumento de latência de onda I ($n = 1$); 3) Orelhas com aumento de latência da onda III e intervalo interpico I-III ($n = 4$); 4) Orelhas com intervalo interpico I-III aumentado ($n = 2$); 5) Orelhas com intervalo interpico III-V aumentado ($n = 2$).

A comparação entre a diferença interaural da onda V em relação aos grupos indicou ausência de diferença estatística (tabela 5).

Das 37 crianças com toxoplasmose congênita avaliadas por meio do Peate, 10 (27%) apresentaram Peate sugestivo de alteração, uma criança com possível comprometimento auditivo unilateral, caracterizado por ausência de onda V ao Peate a 40 dB e nove crianças com possível comprometimento unilateral, caracterizado por aumento de latência e/ou intervalo interpicos do Peate, segundo critério de referência.

Das 10 crianças com possível comprometimento auditivo, uma apresentou exame neurológico alterado (calcificações difusas em todo o cérebro e hiperproteínoorraquia), três não tinham o diagnóstico neurológico final na época da análise e seis tinham o exame neurológico de imagem normal.

Discussão

É consenso na literatura que a toxoplasmose congênita apresenta como manifestações clínicas mais frequentes a retinocoroidite e lesões neurológicas (calcificações cerebrais).^{1,4,6,8}

Assim como nas outras infecções do complexo TORCHS, a toxoplasmose também está associada ao risco de desenvolvimento da perda auditiva.²³⁻²⁷

Os estudos que avaliaram recém-nascidos com toxoplasmose congênita revelaram que a maioria das crianças é assintomática, com taxas de 65%⁵ a 71,3%.²⁸ No entanto, quando são feitas investigações mais precisas, alterações neurológicas como calcificações intracranianas e lesões oftalmológicas podem ser encontradas,²⁶ assim como as alterações auditivas.

As crianças com toxoplasmose congênita também podem apresentar graves sequelas neurológicas, com taxas entre os estudos de 17,9% a 64%.^{12,29,30} Nesta pesquisa, 10,7% dos bebês com toxoplasmose apresentaram sequelas neurológicas (calcificações difusas em todo o cérebro e hiperproteínoorraquia) e 27% apresentaram Peate sugestivo de alguma alteração auditiva unilateral.

Tabela 3 Valores de referência para classificação das respostas do Peate em normal ou com possível alteração nas idades de um mês, dois e três meses

Idade	Características	Latência absoluta			Intervalo interpicos		
		Onda I	Onda III	Onda V	I-III	III-V	I-V
1 mês	Média do grupo controle	1,67	4,34	6,48	2,66	2,13	4,80
	Desvio-padrão	0,19	0,33	0,34	0,35	0,39	0,37
	Média + 1,5 DP	1,96	4,84	6,99	3,19	2,72	5,36
2 meses	Média do grupo controle	1,62	4,26	6,39	2,64	2,12	4,77
	Desvio-padrão	0,22	0,30	0,38	0,30	0,36	0,33
	Média + 1,5 DP	1,95	4,71	6,96	3,09	2,66	5,27
3 meses	Média do grupo controle	1,61	4,08	6,32	2,46	2,24	4,70
	Desvio-padrão	0,22	0,39	0,41	0,43	0,44	0,50
	Média + 1,5 DP	1,94	4,67	6,94	3,11	2,90	5,45

DP, desvio-padrão.

Tabela 4 Comparação da proporção de orelhas com Peate normal e alterado entre os grupos com toxoplasmose e sem toxoplasmose (n = 140)

Resultado do Peate	Sem toxoplasmose n (%)	Com toxoplasmose n (%)	p^a	RR (IC)
Normal	69 (97)	59 (86)	0,014	5,84 (1,2-27)
Alterado	2 (3)	10 (14)		

IC, intervalo de confiança; n, número de participantes; p, probabilidade de significância; RR, risco relativo.

^a Odds ratio.

Tabela 5 Comparação da diferença da latência da onda V da orelha direita e esquerda em relação aos grupos

Diferença interaural (Onda V)	Sem toxoplasmose	Com toxoplasmose	p^a
Média	0,22	0,16	$p = 0,064$
DP	0,15	0,15	
Mínimo	0,00	0,00	
Máximo	0,68	0,56	
Mediana	0,19	0,12	

^a Teste de Kruskal-Wallis.

Os estudos mostram que o diagnóstico precoce associado ao tratamento medicamentoso pode beneficiar o desenvolvimento da criança e melhorar o prognóstico. O tratamento deve ser iniciado logo nos primeiros dias de vida do recém-nascido com a associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico e deve ser mantido durante os 12 primeiros meses de vida da criança.^{2,29} Na presente pesquisa todas as crianças com toxoplasmose congênita confirmada ou muito provável iniciaram o tratamento medicamentoso e tiveram a audição avaliada até os três meses.

A Triagem Auditiva Neonatal Universal (Tanu) é feita com o objetivo de identificar os recém-nascidos com maior probabilidade de perdas auditivas.³¹ Como já foi citado, crianças com toxoplasmose congênita apresentam risco para perda auditiva e podem apresentar déficit auditivo tardio.^{5,23,26}

A Tanu tem sido feita através da pesquisa das Eoat e do Peate. Apesar de ser um exame que demanda maior tempo para aplicação, o Peate é necessário para descartar resultados falso-positivos, como no caso de bebês que

apresentam Eoat presentes e são considerados com audição normal; porém, quando têm a audição investigada através do Peate, podem ter o diagnóstico de afecções retrococleares, como o espectro da neuropatia auditiva. Suspeita-se do espectro da neuropatia auditiva quando há presença de Eoat e ausência de respostas no Peate.^{16,21} Portanto, o mais seguro para a detecção precoce da perda auditiva é o uso associado da Eoat e Peate, principalmente para a população de risco.^{17,20,32,33}

Um estudo²⁰ indicou que apenas 42% das crianças triadas no período neonatal com ausência de Eoat e presença de resposta no Peate automático foram diagnosticadas posteriormente com perda auditiva. Esses resultados confirmam que o reteste e acompanhamento do desenvolvimento da audição são importantes para descartar os resultados falso-positivos. Além disso, a associação dos dois exames aumenta a sensibilidade e especificidade da triagem auditiva neonatal na detecção precoce das afecções auditivas.

Em outro estudo,¹⁸ verificou-se que o Peate automático tem sensibilidade de 100% (todas as orelhas diagnosticadas com deficiência auditiva não passaram no Peate automático)

e especificidade de 99,7% (orelhas com audição normal passaram no Peate automático). Da mesma forma como nas pesquisas citadas, neste estudo optou-se por avaliar todos os bebês através da Eoat e do Peate, uma vez que são usados rotineiramente nos programas da Tanu. Os bebês avaliados nesta pesquisa que falharam em algum dos exames foram encaminhados para reteste e diagnóstico auditivo. O reteste e o encaminhamento para o Peate são imprescindíveis na triagem auditiva para confirmação ou não da falha e encaminhamento para avaliação diagnóstica.³³

Os resultados encontrados aqui, para as ondas I, III e V, e os intervalos interpicos no grupo de crianças sem toxoplasmose estão próximos dos relatados na literatura em crianças sem risco de perda auditiva e de mesma faixa etária.^{34,35}

Este estudo evidenciou que o resultado do Peate não foi diferente entre as orelhas direita e esquerda. Esse fato já foi demonstrado em outro estudo,³⁴ que não encontrou diferença estatisticamente significativa na análise da latência absoluta das ondas e intervalos interpicos entre as orelhas direita e esquerda, indicou que o processo de maturação da via auditiva acontece de maneira similar em ambos os lados da via auditiva.

No presente estudo, considerou-se a comparação dos resultados da análise do Peate, independentemente da orelha, entre os grupos de crianças com e sem toxoplasmose congênita. A comparação demonstrou diferença com significância estatística entre os grupos de crianças com um mês em relação à latência da onda V e intervalos interpicos III-V e I-V, indicou atraso das latências do grupo com toxoplasmose em relação ao grupo sem toxoplasmose. Esse resultado evidencia uma possível associação entre o aumento de latência do Peate e a infecção pelo *T. gondii*, enfatizou ainda mais o risco de essas crianças desenvolverem um possível comprometimento auditivo devido ao atraso ou déficit maturacional do sistema nervoso central.

Outros estudos^{12,30,36} que envolveram crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita mostraram algum tipo de alteração auditiva, como perda auditiva neurosensorial e alteração do processamento auditivo. No estudo apresentado, foram encontrados resultados do Peate sugestivos de alteração auditiva em 10 crianças com toxoplasmose congênita. Com a finalidade de classificar a criança como normal ou alterada, considerou-se a ausência de onda V a 40 dB e também usou-se o ponto de corte tendo como referência a média somada a 1,5 de desvio-padrão do grupo controle de acordo com cada faixa de idade. Estudos demonstram que a idade é determinante no valor da latência e do intervalo interpico do Peate, devido ao processo maturacional da via auditiva no tronco encefálico ocorrer até o segundo ano de vida.

A partir dessa classificação, foram identificadas duas crianças (duas orelhas) alteradas no grupo controle e 10 crianças alteradas (10 orelhas) no grupo com toxoplasmose. Esses resultados indicaram um risco maior de uma criança com toxoplasmose congênita desenvolver alterações auditivas quando comparadas com crianças sem diagnóstico de infecção. As alterações encontradas foram: orelha com ausência de formação de onda V a 40 dB (sugestivo de comprometimento da acuidade ou afecção coclear periférica); orelha com aumento de latência de onda I (sugestivo de neuropatia auditiva); orelhas com aumento de latência

da onda III (sugestivo de atraso maturacional) e intervalo interpico I-III aumentado (sugestivo de atraso maturacional); orelhas com intervalo interpico I-III aumentado e III-V aumentado (sugestivo de disfunção central).

Essas respostas não devem ser interpretadas como certeza de comprometimento auditivo, uma vez que pode ter sido consequência de disfunção no desenvolvimento da via auditiva do lactente que ainda está em processo maturacional, mas são sinais de possível alteração na mielinização ou disfunção central/retrococlear. Estes achados indicam a necessidade de um acompanhamento regular das habilidades auditivas de crianças com toxoplasmose. O acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem dessas crianças poderá, no futuro, sinalizar o valor prognóstico e de identificação precoce de alterações dos Peate.

Para este estudo, algumas limitações ficaram evidentes, tais como: o número de perdas (exclusões) devido à não feitura com êxito da Eoat e do Peate e à não inclusão do diagnóstico auditivo final feito em lactentes que tiveram resultado alterado em algum dos exames feitos. Essas limitações devem ser consideradas e minimizadas em outras pesquisas, mas não reduzem a importância deste estudo, que avalia lactentes jovens com toxoplasmose congênita provenientes de todo o estado, em uma região em que prevalecem toxoplasmas com maior patogenicidade.³⁷

O estudo apresentado demonstrou a importância de se investigar a audição de forma precoce e acompanhar o desenvolvimento auditivo em crianças com toxoplasmose congênita, buscou eliminar futuras alterações auditivas que podem ser desenvolvidas tardiamente e promover uma melhor qualidade de vida nessa população.

Conclusão

Verificou-se que 27% (n = 10) das crianças foram identificadas com possível alteração unilateral no Peate e que crianças com toxoplasmose, entre um e três meses, são cinco vezes mais propícias a apresentar alteração no Peate do que crianças da mesma faixa de idade sem a infecção.

Financiamento

Trabalho feito no Curso de Pós-Graduação em Ciências Fonoaudiológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (MG), Brasil, com bolsa concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Echodia (St Beuzire, França) pelo suporte técnico. NUPAD-UFMG por apoiar a pesquisa por meio do Programa de Controle de Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais. CTBG-UFMG Grupo brasileiro de toxoplasmose congênita da UFMG.

Referências

1. Rosário GCVR. Estimativa da incidência da toxoplasmose congênita na região metropolitana de São Paulo a partir da modelagem matemática da soro prevalência do *Toxoplasma gondii* na comunidade de caieiras. Paulo; 2008. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-12012009-162314/pt-br.php> [accessed 22.02.16].
2. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AI. Infecções congênitas e perinatais. *J Pediatr*. 1999;75:15-30.
3. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120:898-921.
4. Mitsuka-Bregano R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: Eduel; 2010.
5. Andrade GMQ. Triagem neonatal como estratégia para o diagnóstico e tratamento precoces da toxoplasmose congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais. Belo Horizonte; 2008. Available from: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/ECJS-7F8NWN> [accessed 17.02.16].
6. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Bregano R, Capobianco JB, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto K, et al. Programa de controle da toxoplasmose congênita. *Rev Ass Med Bras*. 2011;57:594-9.
7. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Opthalmology*. 2009;116:2199-205.
8. Noorbakhsh S, Memari F, Farhadi M, Tabatabaei A. Sensorineural hearing loss due to *Toxoplasma gondii* in children: a case-control study. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:265-84.
9. Boyer KM. Congenital toxoplasmosis: current status of diagnosis, treatment and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2000;11:165-71.
10. Epps RE, Pittelkow MR, Su WPD. TORCH Syndrome. *Semin Dermatol*. 1995;14:179-86.
11. Feinmesser M, Landau J. Clinical records: deafness in toxoplasmosis. *J Laryngol Otol*. 1961;75:171-4.
12. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds D. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics*. 1980;66:767-74.
13. Muhaimed HA. Prevalence of sensorineural hearing loss due to toxoplasmosis in Saudi children: a hospital based study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;34:1-8.
14. Kelemen G. Toxoplasmosis and congenital deafness. *Arch Otolaryngol*. 1958;68:547-61.
15. Pfeiffer M, Frota S. Processamento auditivo e potenciais evocados de tronco cerebral (BERA). *Rev CEFAC*. 2009;11:31-7.
16. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART, editors. *Tratado de audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 118-25.
17. Paulraj MP, Subramaniam K, Yacob SB, Adom AH, Hema CR. Auditory evoked potential response and hearing loss: a review. *Open Biomed Eng J*. 2015;9:17-24.
18. Hall JW, Smith SD, Popelka GR. Newborn hearing screening with combined otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol*. 2004;15:414-25.
19. Martines F, Salvago P, Bentivegna D, Bartolone A, Dispenza F, Martines E. Audiologic profile of infants at risk: experience of a Western Sicily tertiary care centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:1285-91.
20. Yael L, Mordechai H, Shaul D. Sensitivity of the automated auditory brainstem response in neonatal hearing screening. *Pediatrics*. 2015;136:641-8.
21. Spinelli M, Fávero-Breuel ML, Silva CM. Neuropatia auditiva: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;67:863-7.
22. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
23. Vieira EP, Tochetto TM, Pedrosa FS. Indicadores de risco para a deficiência auditiva infantil: infecções congênitas. *Fono Atual*. 2005;8:61-7.
24. Griz SMS, Silva ARA, Barbosa CP, Menezes DC, Curado NRPV, Silveira AK, et al. Risk indicators for hearing loss of newborns and infants in a newborn hearing screening program. *Rev CEFAC*. 2011;13:281-91.
25. Schuster LC, Buss C. Do herpes e suas implicações audiológicas: uma revisão de literatura. *Rev CEFAC*. 2009;11:695-700.
26. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Júnior VGS, Botelho CA, Figueiredo MS, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27:442-9.
27. Andrade GMQ, Carvalho LA, Carvalho IR, Mello BF, Tiburcio FR, Castro FC. Toxoplasmosis in pregnant and newborn infant: a study of 86 mother-infant pairs attended from 1996 to 1999 at the Ambulatory of Pediatric Infectology of HC-UFMG. *Rev Med Minas Gerais*. 2001;11:202-7.
28. Barreto SMV, Costa JC, Gonçalves AL. Pesquisa de anticorpos para sífilis e toxoplasmose em recém-nascidos em hospital de Ribeirão Preto, S.P., Brasil. *Rev Saúde Públ*. 1987;21:55-63.
29. McLeod R, Beem OM, Estes RG. Lymphocyte anergy specific to toxoplasma gondii in a baby with congenital toxoplasmosis. *J Clin Lab Immunol*. 1985;17:149-53.
30. Resende LM, Andrade GMQ, Azevedo MF, Perissinoto J, Vieira ABC. Congenital toxoplasmosis: auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. *Sci Med*. 2010;20:13-9.
31. Ribeiro FM, Chapcham MJ, Diniz TA. Indicadores de risco para deficiência auditiva no contexto atual da Tanu. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART, editors. *Tratado de Audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 381-5.
32. Wilkinson AR, Jiang ZD. Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:444-51.
33. Silva DPC, Lopez OS, Ribeiro GE, Luna MOM, Lyra JC, Montovani JC. The importance of retesting the hearing screening as an indicator of the real early hearing disorder. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81:363-7.
34. Amorim RB, Augustinho-Pesse RS, Alvarenga KF. The maturational process of auditory system in the first year of life characterized by brainstem auditory evoked potentials. *J Appl Oral Sci*. 2009:57-62.
35. Matas CG, Magliaro FCL. Introdução ao Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S, editors. *Tratado de audiologia*. São Paulo: Santos; 2011. p. 181-95.
36. Azevedo MF, Silva AAM, Guedes APS, Meneguello J, Caneschi S, Succu RCM. Achados audiológicos na toxoplasmose congênita. *Acta WHO*. 2000;19:96-101.
37. Carneiro ACAV, Andrade GM, Costa JGL, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in Southeastern Brazil. *J Clin Microbiol*. 2013;51:901-7.