

CARACTERIZAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO (PEATE) EM RECÉM-NASCIDOS INFECTADOS PELO ZIKA VIRUS.

PEATE EM RN's INFECTADOS PELO ZIKA VIRUS

Raquel Fátima A. Nogueira: Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG.

Priscila de Araújo L. Rodrigues: Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG e Hospital Universitário Júlio Muller– HUJM/UFMT.

Rachel Rocha Cintra: Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG.

Thalita Mara de Oliveira: Hospital Universitário Júlio Muller – HUJM/UFMT.

Hospital Universitário Júlio Muller – Cuiabá/MT.

Dr^a Priscila de Araújo L. Rodrigues, (65) 98122-5319, Rua Luiz Philipe Pereira Leite, s/n - Alvorada, Cuiabá - MT, 78048-902: e-mail: prilucas@hotmail.com.

Financiamento próprio.

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Raquel Fátima A. Nogueira – Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG.

Realizou a revisão da literatura, contato com as mães para realização das coletas, análise dos prontuários e dos PEATEs, discussão dos dados e escrita do artigo.

Priscila de Araújo L. Rodrigues–Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG e Hospital Universitário Júlio Muller– HUJM/UFMT.

Orientadora do estudo, realizou coleta dos dados através da realização dos PEATEs, definiu critérios de inclusão e exclusão, acompanhou a análise e discussão dos dados, bem como a escrita do artigo.

Rachel Rocha Cintra –Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG.

Co-orientadora do estudo, realizou a correção e formatação do texto, deu suporte na revisão de literatura, apoiou a tradução para o inglês, auxiliou na análise e discussão dos dados e na escrita do artigo.

Thalita Mara de Oliveira: Hospital Universitário Júlio Muller –Hospital Universitário Júlio Muller– HUJM/UFMT.

Realizou atendimento como médica infectologista pediátrica, solicitando e analisando os exames de confirmação de sorologia do ZIKV e encaminhandoos pacientes para o PEATE.

Resumo

Objetivo: Caracterizar os achados do PEATE em RN's infectados pelo ZIKV em um período de seis meses. **Método:** Foram selecionados RN's de mães que foram infectadas pelo ZIKV no período gestacional, infecção essa confirmada através de exame sorológico apropriado. Esses bebês foram submetidos a dois PEATE's, um no primeiro mês de vida e o outro após 6 meses. Posteriormente, foi realizada uma comparação entre os resultados do exame referencial e os resultados do exame sequencial de cada bebê. Os dados comparativos foram tabulados e analisados através de estatística descritiva e inferencial. **Resultados:** A maior parte dos bebês apresentou microcefalia e a maioria das mães tiveram os sintomas da zika no primeiro semestre de gestação. Não houve alteração significativa dos limiares eletrofisiológicos em nenhum dos momentos na maioria dos bebês. Houve alteração principalmente das latências das ondas III e V entre os exames inicial e sequencial, determinando imaturação da via auditiva em grande parte dos bebês. **Conclusão:** A maioria dos RN's portadores de ZIKV avaliados apresentaram limiares eletrofisiológicos dentro da normalidade com indicativo de fatores maturacionais ao longo do monitoramento auditivo semestral. Houve alguns casos de piora do limiar eletrofisiológico. Não foi observada correlação entre resultados do PEATE e época de aparecimento dos sintomas durante a gestação ou a presença de microcefalia.

Descritores: Audição; Recém-nascido; Zika Vírus; Microcefalia; Eletrofisiologia

Abstract

Objective: To characterize the BAEP findings in infants infected with ZIKV over a period of six months. **Method:** Newborns were selected from mothers who were infected by ZIKV in the gestational period, an infection confirmed by appropriate serological examination. These infants underwent two BAEPs, one in the first month of life and the other in 6 months. Subsequently, a comparison was made between the results of the referential examination and the results of the sequential examination of each baby. The comparative data were tabulated and analyzed through descriptive and inferential statistics. **Results:** Most infants had microcephaly and most mothers had symptoms of zika in the first half of pregnancy. There was no significant change in electrophysiological thresholds at any time in most infants. There was a change mainly in the latencies of waves III and V between the initial and sequential exams, determining immature of the auditory pathway in most of the babies. **Conclusion:** Most of the RNs with ZIKV evaluated presented electrophysiological thresholds within the normal range with indicative of maturational factors during half-yearly auditory monitoring. There were some cases that got worse of the electrophysiological threshold. No correlation was observed between BAEP results and time of symptom onset during gestation or the presence of microcephaly.

Keywords: Hearing; Newborn; ZikaVirus; Microcephaly; Electrophysiology

Introdução

O Vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus (do inglês, *Arthropod-Borne VIRUS*), do gênero *Flavivirus*, transmitido no Brasil pelo mosquito *Aedes* (i.e. *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus*)(1,2).

O ZIKV foi inicialmente isolado em 1947 de um macaco sentinela na floresta Zika em Uganda. Pouca importância clínica foi atribuída ao ZIKV, uma vez que apenas alguns casos sintomáticos foram relatados em alguns países da Ásia e do Sudeste Asiático. Esta situação mudou em 2007, quando um grande surto foi registrado em uma ilha da Micronésia, causado pela linhagem *Asian ZIKV*. Entre 2013 e 2014, o ZIKV se espalhou de forma explosiva e causou muitos surtos em diferentes ilhas do Oceano Pacífico Sul(3).

No Brasil, entre outubro de 2014 e março de 2015, os nove estados da região nordeste notificaram a ocorrência de uma síndrome exantemática que foi relacionada ao Zika após a detecção desse vírus em amostras de sangue de pacientes com sintomas semelhantes aos da dengue(4). Em maio de 2015, confirmou-se a transmissão autóctone do ZIKV no Brasil, o qual se espalhou por todo o território brasileiro, levando o país ao maior número de casos positivos para ZIKV na América Latina(5). Isso levou a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) a lançar um alerta em países das Américas para desenvolver capacidade técnica a fim de detectar e confirmar casos de febre Zika(6).

No estado do Mato Grosso, segundo boletim epidemiológico divulgado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a incidência de febre pelo ZIKV foi de 7,1 casos por 100 mil habitantes em 2017 e de 1,6 casos por 100 mil habitantes até o dia 3 de fevereiro de 2018(4).

No início do ano de 2015, concomitante ao surto da infecção pelo ZIKV no Brasil, ocorreu um aumento de casos de microcefalia em recém-nascidos (RN's), segundo relatos de médicos do Rio Grande do Norte. Tal fato fez com que o Ministério da Saúde levantasse suspeita de uma possível relação entre o ZIKV e malformações do Sistema Nervoso Central (SNC)(7). Após consolidadas importantes evidências que sustentam esse fato, o Ministério da Saúde reconheceu a relação entre a presença do ZIKV e a ocorrência de microcefalia em bebês em novembro de 2015.

A microcefalia é definida, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como a medida da circunferência da cabeça menor ou igual a dois desvios padrões abaixo da média para a idade gestacional e sexo da criança ao nascer(8,9). As consequências em longo prazo da microcefalia dependem de anomalias cerebrais subjacentes, e podem variar de atrasos leves a graves no desenvolvimento motor e déficits intelectuais, podendo ocorrer paralisia cerebral e comprometimento de funções sensoriais como a visão e a audição(10,11).

O Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção do ZIKV(6), preconiza a presença da microcefalia como indicador de risco para deficiência auditiva (IRDA). A Triagem Auditiva Neonatal (TAN) tem por finalidade a identificação o mais precocemente possível da deficiência auditiva em neonatos e lactentes. Consiste no teste e reteste, com medidas fisiológicas e eletrofisiológicas da audição, com o objetivo de identificar e encaminhar crianças com suspeita de perdas auditivas para diagnóstico dessa deficiência, e intervenções adequadas à criança e sua família(12). Nos casos com IRDA, a triagem auditiva é realizada através dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE), devido à maior prevalência de perdas auditivas

retrococleares, as quais não são identificadas pelo exame de otoemissões acústicas (OEA)(12). Perdas auditivas retrococleares são caracterizadas por afecções do nervo auditivo que fazem com que as informações processadas corretamente pela orelha internanão sejam adequadamente transmitidas na forma de impulsos elétricos para o cérebro(13). Até o momento, a literatura cita um estudo que revelou presença de alteração auditiva em recém-nascidos (RN's) que foram expostos ao ZIKV em algum período da gestação aparecendo como uma das alteraçõesneurosensoriais que compõem a síndrome da Zika congênita(SZC)(14).

Infecções virais são reportadas como causadoras de até 40% de todas as perdas auditivas congênitas, mas podem acarretar também perdas adquiridas. Tipicamente, as perdas auditivas induzidas por viroses são sensorioneurais, com graus variando entre moderado e profundo. Estudos em indivíduos afetados pelo vírus herpes zoster mostraram alterações auditivassensorioneurais de origemretrococlear(15).

O aumento de casos de RN's infectados pelo ZIKV no Estado do Mato Grosso e a constatação de que o ZIKV pode trazer consequências neurológicas e auditivas para esses bebês, despertou a necessidade de realizar um estudo buscando caracterizar os achados audiológicos do PEATE, que é uma importante ferramenta no auxílio do diagnóstico de perdas auditivas retrococleares, nessa população.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi caracterizar os achados do PEATE em RN's infectados pelo ZIKV em um período de seis meses.

Método

O presente estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o número 2.112.529. Os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), onde foram esclarecidos sobre o teor da pesquisa.

Foi um estudo descritivo e inferencial de corte longitudinal, quantitativo, realizado nos anos de 2016 e 2017 no Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), filiado à Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), localizado no município de Cuiabá/MT. O HUJM é uma das referências no estado do Mato Grosso no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes infectados pelo ZIKV, para onde as mães com suspeita de infecção pelo ZIKV durante o período gestacional são encaminhadas pela rede básica de saúde a fim de que, após o parto, seus recém-nascidos (RN's) sejam submetidos a exame de neuroimagem e avaliados por uma equipe multiprofissional composta por médico infectopediatra, neuropediatra, oftalmologista e fonoaudióloga audiológica.

Foram selecionados para o presente estudo RN's do estado de Mato Grosso, de ambos os sexos, entre 1 e 30 dias de vida, nascidos a termo, cujas mães referiram sinais e sintomas clínicos de possível infecção pelo ZIKV, com sorologia positiva para ZIKV, com ou sem microcefalia. Os exames utilizados para identificação do vírus foram os estabelecidos por protocolos publicados pelo Ministério da Saúde: a Polymerase Chain Reaction (PCR – reação em cadeia de polimerase), indicada para a detecção do vírus nos primeiros dias da doença materna durante a gestação, caso a mãe tenha apresentado sintomas sugestivos da infecção pelo ZIKV; teste sorológico da imunoglobulina M (IgM), que identifica anticorpos na corrente sanguínea durante a fase inicial da infecção pelo ZIKV, com

média de duração de 5 semanas a 5 meses no soro do paciente infectado; e da imunoglobulina G(IgG) para verificar se a pessoa já teve contato com zika em algum momento da vida(9). O diagnóstico de microcefalia, por sua vez, foi realizado por médico pediatra, infectopediatra ou neuropediatra, segundo as diretrizes da OMS(8). Foram excluídos do estudo neonatos sindrômicos; com alteração condutiva no PEATE; com sorologia positiva para ocorrência de viroses como rubéola, herpes, toxoplasmose, HIV; neonatos prematuros; com histórico familiar de perda auditiva; exposição a ototóxicose que não compareceram ao exame sequencial.

A primeira etapa do estudo foi realizada através da análise dos prontuários, com o intuito de checar o histórico dos RN's selecionados e excluir a possibilidade de outras intercorrências no período gestacional que poderiam oferecer risco de perda auditiva. Em seguida os RN's foram submetidos a duas triagens auditivas neonatais específicas para o grupo de IRDA, através do exame de PEATE, conforme diretrizes recomendadas pelo Ministério da Saúde(12), uma após o nascimento e outra 6 meses depois.

Os exames foram realizados em uma sala do HUJM devidamente equipada e eletricamente preparada para o procedimento. Os PEATE's foram feitos com os RN's em sono natural, a pele foi limpa com abrasiva Nuprep® e foi utilizado o gel condutor Pasta Ten 20® para fixação dos eletrodos na seguinte ordem: eletrodo ativo na parte superior da fronte próximo à implantação do cabelo; eletrodos de referência nas mastóides direita e esquerda e eletrodo terra lateralmente na fronte de acordo com o sistema Internacional 10-20.

Os PEATE's foram realizados com o equipamento de modelo MEB 9400K, da marca Nihon Kohden®, iniciando a pesquisa com o estímulo cliques de polaridade rarefeita, em 80 dBnHL, buscando verificar a integridade neurofisiológica da via

auditiva para análise das latências absolutas das ondas I, III, V e das latências interpicos I-III; III-V; I-V. A seguir foi realizada a pesquisa do limiar eletrofisiológico inicialmente com o estímulo acústico clique na intensidade de 80 dBnHL, diminuindo gradativamente de 20 em 20 dB até a onda V não ser mais visualizada. Depois disso, a intensidade foi aumentada de 10 em 10 dB até obtermos a menor intensidade na qual a onda V apareceu em menor amplitude, sendo este ponto considerado o limiar eletrofisiológico. Foram apresentados um total de 1.000 cliques por estimulação. A estimulação foi realizada duas vezes em todas as intensidades testadas, a fim de verificar a ocorrência de reprodutibilidade do traçado, e conseqüentemente, presença de resposta.

Após o primeiro PEATE, considerado exame de referência, as mães foram orientadas e alertadas a retornarem em seis meses para reavaliação através do segundo PEATE, o qual denominou-se de sequencial.

Posteriormente, foi feita uma comparação entre os resultados do exame referencial e os resultados do exame sequencial de cada bebê.

Os dados comparativos foram tabulados e analisados através de estatística descritiva e inferencial. Os testes utilizados foram a ANOVA, o teste de igualdade de duas proporções e o teste de Qui-Quadrado e foi adotado um nível de significância de 5% (p-valor de 0,05).

Resultados:

No presente estudo foram avaliados 20 RN's infectados pelo ZIKV, sendo 12 (60%) do gênero feminino e 8 (40%) do gênero masculino. Na Tabela 1 estão representados os resultados encontrados para a época de aparecimento dos sintomas de infecção pelo ZIKV nas mães, presença ou não de microcefalia no RN e confirmação da sorologia para a presença do ZIKV. O teste de igualdade de duas proporções revelou que existe significância estatística na distribuição das variáveis “época de aparecimento dos sintomas” ($p < 0,001$), “presença de microcefalia” ($p = 0,011$) e “sorologia para ZIKV” ($p < 0,001$).

Tabela 1 – página 27

A Tabela 2 retrata a comparação entre os limiares eletrofisiológicos nos exames iniciais e nos exames sequenciais. O teste de Wilcoxon revelou que não houve diferença média estatisticamente significativa entre os exames referencial e sequencial para os limiares eletrofisiológicos tanto na orelha direita ($p = 0,666$), como na orelha esquerda ($p = 0,414$).

Tabela 2 – página 28

A Tabela 3 refere-se à comparação entre as latências absolutas, latências interpicos, diferença interaural do intervalo I-V e diferença interaural da latência da onda V entre os PEATE's iniciais e sequenciais dos RN's. Foi realizada a comparação das variáveis, segundo os possíveis resultados denominados como ausente, aumentado e presente. O teste de igualdade de duas proporções revelou que existe diferença estatisticamente significativa para algumas variáveis, a saber, a latência absoluta da onda III para orelha direita ($p < 0,001$) e orelha esquerda ($p < 0,001$); a latência absoluta da onda V para orelha direita ($p < 0,001$) e para a orelha esquerda ($p < 0,001$); a latência interpico I-III para orelha direita ($p = 0,008$ e

$p=0,028$) e para a orelha esquerda ($p=0,018$); a latência interpico III-V para orelha direita ($p=0,004$ e $p=0,018$) e para a orelha esquerda ($p=0,004$) e a latência interpico I-V para a orelha direita ($p<0,001$) e para a orelha esquerda ($p<0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa para a latência absoluta da onda I, para a diferença interaural do intervalo interpico I-V e para a diferença interaural da latência absoluta da onda V entre os momentos nem na orelha direita e nem na orelha esquerda.

Tabela 3 – página 29

Na Tabela 4, está representada a relação entre a presença ou não de microcefalia e a época de aparecimento dos sintomas, com a média dos limiares eletrofisiológicos nos exames iniciais e sequenciais. A ANOVA revelou que não houve relação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis.

Tabela 4 – página 31

A Tabela 5 mostra a relação entre as latências absolutas, interpicos, diferença interaural do intervalo I-V e da latência absoluta da onda V e o momento de aparecimento dos sintomas de zika nas gestantes. Novamente, a ANOVA não mostrou relação estatisticamente significativa entre esses fatores.

Tabela 5 – página 32

Discussão

Em maio do ano de 2015 o ZIKV foi identificado como agente etiológico de doença exantemática no Brasil. Em outubro do mesmo ano, neuropediatras do estado de Pernambuco alertaram sobre uma epidemia de microcefalia, chegando a ser registrados no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) até 21 de novembro de 2015, 739 casos de suspeita de microcefalia em 190 municípios do Brasil, o que levou o Ministério da Saúde a decretar estado de emergência e investigar a possível relação entre microcefalia e o ZIKV(16). Da mesma forma, estudos realizados nessa população demonstraram a relação entre o ZIKV e alterações das funções sensoriais, como visão e audição (10,17), sendo que o Ministério da Saúde determinou recentemente a presença da microcefalia como um IRDA (6,9). Diante desse panorama, o presente estudo avaliou a função auditiva de 20 RN's, filhos de mães contaminadas pelo ZIKV durante a gestação, a fim de caracterizar os achados de PEATE, ao longo de seis meses, nessa população.

A análise dos dados obtidos na tabela 1, confirmou a possível relação entre a contaminação pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalia, uma vez que a maioria dos pacientes avaliados apresentaram esse sinal. Esse dado reforça, portanto, a relação causal entre a infecção pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalia, sugerida em estudos prévios (2,18–21).

Observou-se também na tabela 1 que a maior parte das mães referiu os sintomas do ZIKV no primeiro trimestre da gestação. Esse dado é semelhante ao de estudos anteriores(20–23) e reforça a orientação do Ministério da Saúde de que é importante orientar as mulheres e casais sobre a prevenção da infecção pelo ZIKV durante toda a gestação, mas principalmente no primeiro trimestre(6). Estudos dão conta de que o maior risco de dano central e do sistema nervoso periférico em

relação às infecções virais decorrem de contaminações ocorridas no primeiro semestre gestacional (24).

Os dados da Tabela 2 mostram que a infecção pelo ZIKV não alterou significativamente os limiares eletrofisiológicos dos RN's em nenhum dos momentos. Uma pesquisa realizada no Hospital Agamenon Magalhães, no estado de Pernambuco entre 2015 e 2016, confirmou as possíveis relações entre a infecção congênita por ZIKV com alterações auditivas, no entanto, os autores relataram resultados relacionados apenas ao tipo de perda, onde, das 69 crianças com microcefalia e com testes de laboratório positivos para ZIKV, quatro (5,8%) apresentaram perda auditiva do tipo sensorineural (14). Outro estudo relatou o caso de um RN com microcefalia, de uma gestação gemelar, cujo PEATE para cliques apontou ausência de resposta bilateralmente e PEATE frequência específico com estímulo *toneburst* confirmou perda auditiva bilateral com presença de resposta apenas em 99dBNA em 2000Hz na orelha direita (25). Embora não existam estudos até o momento relacionados com as alterações de limiares em neonatos infectados pelo ZIKV, a pesquisa desse dado é importante em função da necessidade de monitoramento auditivo preconizada pelo *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) e pelo Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA).

A análise da Tabela 3 mostra que não houve alteração significativa da latência da onda I em nenhum dos momentos. 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 nascimento (26). Isso indica que a maturação das vias auditivas envolve diferentes mecanismos nas áreas centrais e periféricas, isso porque a condução do estímulo depende de mudanças na velocidade associadas à mielinização e mudanças na eficiência sináptica dos vários núcleos da

via auditiva(27).Assim, a estabilidade em relação à latência da onda I encontrada no presente estudo justifica-se por esse fato e corrobora resultados de estudos anteriores (26,28–30).

Por outro lado, a Tabela 3 mostra que houve diferença significativa para as ondas III e V. Comparando-se os exames nos dois momentos, é possível notar um índice menor de ondas III e V presentes nos exames iniciais em relação aos sequenciais e, quando presentes, uma diminuição das latências dessas ondas entre os exames iniciais e sequenciais. A onda III é formada na região do complexo olivar superior (ponte) e a onda V ao nível do lemnisco lateral (baixo mesencéfalo). 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). Dessa forma, pode-se interpretar que a diferença observada na presença ou na latência das ondas III e V se explica pela ocorrência da maturação auditiva entre os exames iniciais e sequenciais na maioria dos bebês. Ainda em relação a esses dados, houve um aspecto relevante que não foi evidenciado na análise inferencial, mas observou-se na análise descritiva. Em dois bebês da amostra, houve presença das ondas I, III e V no exame inicial e ausência das mesmas no exame sequencial. No primeiro bebê, isso ocorreu em ambas as orelhas e no segundo, apenas na orelha esquerda, sendo ambos os bebês com microcefalia. Essa evidência revela a possibilidade de a infecção pelo ZIKV ocasionar alterações tardias na via auditiva. Outros estudos serão necessários para elucidar essa questão. Entretanto, a exemplo de outro tipo de infecção congênita de origem viral, o citomegalovírus, que pode causar perda auditiva de início tardio que não pode ser identificada logo ao nascimento(15,32,33), esses dados já demonstram

a necessidade de monitoramento audiológico dos bebês acometidos pelo ZIKV até, pelo menos, os 30 meses de vida, conforme recomendações do JCIH (34).

Em relação à análise dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V(Tabela 3), houve diferença significativa entre os momentos determinada pela diminuição da latência dos intervalos I-III, III-V e I-V em grande parte dos bebês, confirmando a ocorrência de maturação auditiva entre o exame inicial e sequencial, ou seja, entre o exame feito logo ao nascimento e o exame feito seis meses depois. Esse dado converge com a literatura que estabelece que, conforme o amadurecimento das vias auditivas ocorre, acontece também o encurtamento das latências absolutas das ondas e dos intervalos interpicos, sendo a latência da onda V a última a diminuir(35).

O nível de maturação revela a velocidade de condução e eficácia das sinapses ao longo do nervo auditivo até o tronco encefálico em neonatos(27). De acordo com a literatura, as respostas do PEATE em neonatos e lactentes sofrem influência do processo maturacional do sistema auditivo(35–37) 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(28,35,37). A amostra do presente estudo contou apenas com neonatos nascidos a termo. Como grande parte dos neonatos apresentou sinais de imaturação da via auditiva, levantou-se a suspeita da relação entre a contaminação pelo ZIKV e o retardo na maturação das estruturas auditivas do tronco encefálico. 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 encefálico(38,39).

Sobre a análise das diferenças interaurais do intervalo interpico I-V ou da latência absoluta da onda V mostrados na Tabela 3, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os momentos, uma vez que não houve lactentes com alterações retrococleares em pontos específicos da via e nem com alterações condutivas.

De acordo com a Tabela 4, não se observou uma correlação entre o limiar eletrofisiológico ea microcefalia ou a época de surgimento dos sintomas na mãe. Futuros estudos com amostras maiores poderão elucidar melhor a existência ou não dessa relação.

Em relação à Tabela 5, foi possível observar que não existe uma correlação estatisticamente significativa entre as latências do PEATE tanto do exame inicial quanto do sequencial com o tempo de surgimento dos sintomas, e não existe até o presente momento nenhum estudo na literatura que correlacione tais dados.

Conclusão

A maioria dos RNs portadores de ZIKV avaliados apresentaram limiares eletrofisiológicos dentro da normalidade com indicativo de fatores maturacionais ao longo do monitoramento auditivo semestral. Houve alguns casos de piora do limiar eletrofisiológico. Não foi observada correlação entre resultados do PEATE e microcefalia ou época de aparecimento dos sintomas durante a gestação.

Considerações Finais

Dada a estima do assunto abordado nesse estudo, acreditamos que seria de grande valia observar ao longo de 3 anos como preconiza as diretrizes de acompanhamento de crianças com fatores de risco para perda auditiva, a evolução das variáveis do PEATE em crianças acometidas pelo ZIKV, afim de observar se após 6 meses poderá surgir um padrão diferente do qual abordamos neste estudo e até mesmo observar o desenvolvimento da linguagem dos neonatos infectados pelo vírus.

Sugerimos também ampliar a amostra para podermos esclarecer melhor a relação entre limiar eletrofisiológico e variáveis do PEATE com a microcefalia e época do aparecimento dos sintomas na gestação.

Agradecimentos

As Professoras Priscila Lucas e Rachel Cintra pelos textos traduzidos, orientação, grande desprendimento e paciência em ajudar-nos nessa etapa de grande importância e pela amizade sincera.

Aos amigos Dr^aThalita Mara de Oliveira e Suzete Arruda pelo incentivo financeiro e grande ajuda com o fornecimento de material para a realização deste trabalho.

Referências

1. Campinas E, Alegre CSV, Lima CSF. Zika vírus. Inf Tec Zika vírus [Internet]. 2016;1–8. Available from: http://www.caism.unicamp.br/PDF/Informe_Tecnico_01_ZIKA_VIRUS_jun_2016.pdf
2. Menezes HL dos S, Pacheco JN, Tomal NR, Guedes VR. Zika Vírus Associado À Microcefalia. Rev da Soc Patol Tocantins [Internet]. 2016;3(2):32–45. Available from: <http://docplayer.com.br/17519920-Zika-virus-associado-a-microcefalia-palavras-chave-zika-virus-microcefalia-transmissao-vertical.html>
3. Henry R. Zika virus [Internet]. Vol. 20, Emerging Infectious Diseases. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036762/pdf/ET-2006.pdf>
4. Fantinato FFST, Araújo ELL, Ribeiro IG, Andrade MR de, Dantas AL de M, Rios JMT, et al. Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2016;25(4):683–90. Available from: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000400683&scielo=S2237-96222016000400683
5. Slavov SN, Otaguiri KK, Kashima S, Covas DT. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. Brazilian J Med Biol Res. 2016;49(5):1–11.
6. BRASIL. Protocolo De Atenção À Saúde E Resposta À Ocorrência De Microcefalia. Ministério da saúde. 2016;42.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Vírus Zika no Brasil a resposta do SUS. 1 Edição. Brasília/DF; 2017. 136 p.
8. World Health Organization. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. World Heal Organ [Internet]. 2016;(August):14. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf?ua=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf
9. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância da Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta À Microcefalia Relacionada À Infecção Pelo Vírus Zika. Versão 12 - 09/12/2015 [Internet]. 2015;70. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia--Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
10. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns W. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). Neurology [Internet]. 2009;73:887–97. Available from: <https://www.aan.com/pressroom/home/getdigitalasset/8479>
11. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. Bull

- World Health Organ. 2016;94(6):406–406A.
12. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. Ministério da Saúde. 2012. p. 32.
 13. STACH, B.A., RAMACHANDRAN VS. Hearing disorders in children. In: MADELL, J.R., FLEXER C, editor. *Pediatric Audiology: Diagnosis, Technology, and Management* [Internet]. Second Ed. New York: Thieme; 2008. p. 3–12. Available from: https://books.google.com.br/books?id=Jd2xAQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_atb#v=onepage&q&f=false
 14. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(34):917–9. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6534e3.htm>
 15. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: A review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014;18:1–17.
 16. De Oliveira CS, Da Costa Vasconcelos PF. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016;92(2):103–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2016.02.013>
 17. Costello A, Dua T, Duran P, Gulmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):406–406A.
 18. Ana Karina Marques Salge¹, Thaíla Corrêa Castral², Marília Cordeiro de Sousa³, Romilda Rayane Godoi, Souza⁴, Ruth Minamisava⁵, et al. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascido revisão integrativa de literatura. *Rev Eletronica Enferm* [Internet]. 2015;1952(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>.
 19. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1356–63.
 20. Cabral CM, Nóbrega MEB da, Leite PL e, Souza MSF de, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 May 28];26(2):245–54. Available from: http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200245&scielo=S2237-96222017000200245
 21. 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.
 22. Oliveira CA, Bahmad Jr. F, Sampaio ALL, Araújo MF dos S, Possas C, Brasil P, et al. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 1 Edição. 2016;16(5):1–7. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242016000100801&lng=en&tlng=en

23. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MÂW, Linden V van der, Silva PFS da. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2016;32(7). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000700601&lng=pt&tlng=pt
24. Cruz R de SBLC, Batista Filho M, Caminha M de FC, Souza E da S. Protocols on prenatal care for pregnant women with Zika infection and children with microcephaly: nutritional approach TT - Protocolos de atenção pré-natal à gestante com infecção por Zika e crianças com microcefalia: justificativa de abordagem nutricion. *Rev Bras Saúde Matern Infant* [Internet]. 2016;16:S95–102. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292016000800008&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v16s1/1519-3829-rbsmi-16-s1-0S95.pdf%5Cnhttp://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v16s1/pt_1519-3829-rbsmi-16-s1-0S95.pdf
25. Carvalho M De, Ferreira L, Caldas S, Linden V Van Der, Coeli R, Ramos F. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;(xx):1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.06.001>
26. Guilhoto LMFF, Quintal VS, da Costa MTZ. Brainstem auditory evoked response in normal term neonates. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2003;61(4):906–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762588>
27. Ken-Dror A, Pratt H, Zeltzer M, Sujov P, Katzir J, Benderley A. Auditory brainstem evoked potentials to clicks at different presentation rates: estimating maturation of pre-term and full-term neonates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* [Internet]. 1987 May 1 [cited 2018 May 31];68(3):209–18. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168559787900281?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb&ccp=y
28. 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* [Internet]. 2009;17(spe):57–62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572009000700010&lng=en&tlng=en
29. Robertson D. Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea. *Hear Res*. 1983;9(3):263–78.
30. Angrisani RG, Diniz EMA, Guinsburg R, Ferraro AA, Azevedo MF de, Matas CG. Auditory pathway maturational study in small for gestational age preterm infants. *CoDAS* [Internet]. 2014;26(4):286–93. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822014000400286&lng=en&tlng=en

31. Morgan DE, Zimmerman MC, Dubno JR. Auditory Brain Stem Evoked Response Characteristics in the Full-Term Newborn Infant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1987 Mar 29;96(2):142–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348948709600202>
32. Graça A, Silvério C, Ferreira JP, Brito A, Almeida S, Paixão P, et al. Congenital or neonatal cytomegalovirus infection? *Acta Med Port*. 2003;17:335–40.
33. Foulon I, Naessens A, Faron G, Foulon W, Jansen AC, Gordts F. Hearing thresholds in children with a congenital CMV infection: A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2018 Jun 6];76(5):712–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016558761200119X>
34. Statement P. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* [Internet]. 2007;120(4):898–921. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-2333>
35. Sleifer P, da Costa SS, Cóser 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.
36. LCA S, MRT P, KF A, PL C. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. Tecmedd, editor. São Paulo; 2008.
37. Sanders S. of Auditory Function in Newborn Revealed by Auditory. 1977;60(6):831–9.
38. Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, Tanuri A, Rehen SK. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids [PeerJ Preprints].pdf. 2016;352(6287):1–21.
39. 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* [Internet]. 2017;35(3):89–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-016-0609-4>

Tabelas

Tabela 1 - Época de aparecimento dos sintomas de zika na mãe durante a gestação, presença ou não de microcefalia, gênero e sorologia para zika

| Época dos sintomas na mãe | N | % | P-valor |
|---------------------------|----|--------|---------|
| 1º Trim | 11 | 55,00% | Ref. |
| 2º Trim | 2 | 10,00% | 0,002 |
| 3º Trim | 2 | 10,00% | 0,002 |
| NS | 4 | 20,00% | 0,022 |
| SS | 1 | 5,00% | <0,001 |
| Microcefalia | N | % | P-valor |
| Não | 6 | 30,00% | 0,011 |
| Sim | 14 | 70,00% | |
| Sexo | N | % | P-valor |
| Feminino | 12 | 60,00% | 0,206 |
| Masculino | 8 | 40,00% | |
| Sorologia | N | % | P-valor |
| Sim | 20 | 100% | <0,001 |
| Não | 0 | 0% | |

Teste de igualdade de duas proporções

Tabela 2 - Limiares eletrofisiológicos nos exames iniciais e sequenciais

| Limiar | Momento | Média | Mediana | Desvio Padrão | CV | Q1 | Q3 | N | IC | P-valor |
|-----------------|---------|-------|---------|---------------|-----|----|----|----|-----|---------|
| Orelha Direita | Inicial | 36,5 | 30 | 10,4 | 28% | 30 | 40 | 20 | 4,6 | 0,666 |
| | 6 meses | 36,3 | 30 | 10,1 | 28% | 30 | 40 | 19 | 4,5 | |
| Orelha Esquerda | Inicial | 37,5 | 30 | 14,1 | 38% | 30 | 40 | 20 | 6,2 | 0,414 |
| | 6 meses | 33,9 | 30 | 5 | 15% | 30 | 40 | 18 | 2,3 | |

CV: coeficiente de variação; Q1: 1º quartil; Q3: 3º quartil; IC: intervalo de confiança; Teste de Wilcoxon

Tabela 3 - Latências absolutas, latências interpicos, diferença interaural do intervalo I-V e da latência absoluta da onda V entre os exames iniciais e sequenciais

| I (OD) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
|------------|---------|------|---------|-----|---------|
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 1 | 5% | 0,311 |
| P | 20 | 100% | 19 | 95% | 0,311 |
| I (OE) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 1 | 5% | 2 | 10% | 0,548 |
| P | 19 | 95% | 18 | 90% | 0,548 |
| III (OD) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 1 | 5% | 0,311 |
| A | 17 | 85% | 6 | 30% | <0,001 |
| P | 3 | 15% | 13 | 65% | 0,001 |
| III (OE) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 2 | 10% | 0,147 |
| A | 16 | 80% | 4 | 20% | <0,001 |
| P | 4 | 20% | 14 | 70% | 0,001 |
| V (OD) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 1 | 5% | 0,311 |
| A | 18 | 90% | 7 | 35% | <0,001 |
| P | 2 | 10% | 12 | 60% | <0,001 |
| V (OE) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 2 | 10% | 0,147 |
| A | 17 | 85% | 5 | 25% | <0,001 |
| P | 3 | 15% | 13 | 65% | 0,001 |
| I-III (OD) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 1 | 5% | 0,311 |
| A | 8 | 40% | 1 | 5% | 0,008 |
| P | 12 | 60% | 18 | 90% | 0,028 |
| I-III (OE) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 1 | 5% | 2 | 10% | 0,548 |
| A | 7 | 35% | 1 | 5% | 0,018 |
| P | 12 | 60% | 17 | 85% | 0,077 |
| III-V (OD) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 1 | 5% | 0,311 |
| A | 7 | 35% | 0 | 0% | 0,004 |
| P | 13 | 65% | 19 | 95% | 0,018 |

| III-V (OE) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
|--------------------------|---------|-----|---------|-----|---------|
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 2 | 10% | 0,147 |
| A | 7 | 35% | 0 | 0% | 0,004 |
| P | 13 | 65% | 18 | 90% | 0,058 |
| I-V (OD) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 1 | 5% | 0,311 |
| A | 17 | 85% | 3 | 15% | <0,001 |
| P | 3 | 15% | 16 | 80% | <0,001 |
| I-V (OE) | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 0 | 0% | 2 | 10% | 0,147 |
| A | 16 | 80% | 3 | 15% | <0,001 |
| P | 4 | 20% | 15 | 75% | <0,001 |
| DIFERENÇA INTERAURAL - V | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 1 | 5% | 2 | 10% | 0,548 |
| NL | 19 | 95% | 18 | 90% | 0,548 |
| DIFERENÇA INTERAURAL I-V | Inicial | | 6 meses | | P-valor |
| | N | % | N | % | |
| \ | 1 | 5% | 2 | 10% | 0,548 |
| NL | 19 | 95% | 18 | 90% | 0,548 |

\: ausência de onda ou intervalo ausente; P: presença de onda; A: latência aumentada; NL: normal. Teste de igualdade de duas proporções

Tabela 4 - Relação entre microcefalia e a média dos limiares eletrofisiológicos e época de aparecimento dos sintomas e a média dos limiares eletrofisiológicos entre os exames iniciais e sequenciais

| | Microcefalia | Média | Mediana | DP | CV | Q1 | Q3 | Min | Max | N | IC | P-valor |
|---------------------|-----------------------|--------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|----------|-----------|----------------|
| Limiar Inicial (OD) | Não | 41,7 | 40 | 11,7 | 28% | 32,5 | 47,5 | 30 | 60 | 6 | 9,4 | 0,15 |
| | Sim | 34,3 | 30 | 9,4 | 27% | 30 | 30 | 30 | 60 | 14 | 4,9 | |
| Limiar Inicial (OE) | Não | 36,7 | 35 | 8,2 | 22% | 30 | 40 | 30 | 50 | 6 | 6,5 | 0,868 |
| | Sim | 37,9 | 30 | 16,3 | 43% | 30 | 40 | 30 | 90 | 14 | 8,5 | |
| Limiar 6 meses (OD) | Não | 36,7 | 35 | 8,2 | 22% | 30 | 40 | 30 | 50 | 6 | 6,5 | 0,922 |
| | Sim | 36,2 | 30 | 11,2 | 31% | 30 | 40 | 30 | 60 | 13 | 6,1 | |
| Limiar 6 meses (OE) | Não | 33,3 | 30 | 5,2 | 15% | 30 | 37,5 | 30 | 40 | 6 | 4,1 | 0,751 |
| | Sim | 34,2 | 30 | 5,1 | 15% | 30 | 40 | 30 | 40 | 12 | 2,9 | |
| | Época sintomas | Média | Mediana | DP | CV | Q1 | Q3 | Min | Max | N | IC | P-valor |
| Limiar Inicial (OD) | 1º Trim | 35,5 | 30 | 10,4 | 29% | 30 | 35 | 30 | 60 | 11 | 6,1 | 0,846 |
| | 2º Trim | 35 | 35 | 7,1 | 20% | 32,5 | 37,5 | 30 | 40 | 2 | 9,8 | |
| | 3º Trim | 40 | 40 | 14,1 | 35% | 35 | 45 | 30 | 50 | 2 | 19,6 | |
| Limiar Inicial (OE) | 1º Trim | 34,5 | 30 | 6,9 | 20% | 30 | 40 | 30 | 50 | 11 | 4,1 | 0,095 |
| | 2º Trim | 60 | 60 | 42,4 | 71% | 45 | 75 | 30 | 90 | 2 | 58,8 | |
| | 3º Trim | 35 | 35 | 7,1 | 20% | 32,5 | 37,5 | 30 | 40 | 2 | 9,8 | |
| Limiar 6 meses (OD) | 1º Trim | 35 | 30 | 9,7 | 28% | 30 | 37,5 | 30 | 60 | 10 | 6 | 0,228 |
| | 2º Trim | 50 | 50 | 14,1 | 28% | 45 | 55 | 40 | 60 | 2 | 19,6 | |
| | 3º Trim | 40 | 40 | 14,1 | 35% | 35 | 45 | 30 | 50 | 2 | 19,6 | |
| Limiar 6 meses (OE) | 1º Trim | 35 | 35 | 5,3 | 15% | 30 | 40 | 30 | 40 | 10 | 3,3 | 0,69 |
| | 2º Trim | 30 | 30 | - x - | - x - | 30 | 30 | 30 | 30 | 1 | - x - | |
| | 3º Trim | 35 | 35 | 7,1 | 20% | 32,5 | 37,5 | 30 | 40 | 2 | 9,8 | |

DP: Desvio Padrão; CV: coeficiente de variação; Q1: 1º quartil; Q3: 3º quartil; IC: intervalo de confiança; Teste utilizado: ANOVA

Tabela 5: Relação de época de aparecimento dos sintomas com latências absolutas e latências interpicos entre os exames iniciais e sequenciais

| | | 1º Trim | | 2º Trim | | 3º Trim | | SS | | Total | | P-valor |
|----------------------|---|---------|-------|---------|----|---------|----|----|----|-------|-------|---------|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Inicial - I (OD) | P | 11 | - x - | 2 | - | 2 | - | 1 | - | 16 | - x - | - x - |
| Inicial - I (OE) | \ | 0 | 0% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0,06 |
| Inicial - III (OD) | P | 11 | 42% | 1 | 4% | 2 | 8% | 1 | 4% | 15 | 58% | 0,826 |
| | A | 9 | 35% | 2 | 8% | 2 | 8% | 1 | 4% | 14 | 54% | |
| Inicial - III (OE) | P | 2 | 8% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0,694 |
| | A | 8 | 31% | 2 | 8% | 2 | 8% | 1 | 4% | 13 | 50% | |
| Inicial - V (OD) | P | 3 | 12% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 12% | 0,936 |
| | A | 10 | 38% | 2 | 8% | 2 | 8% | 1 | 4% | 15 | 58% | |
| Inicial - V (OE) | P | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0,826 |
| | A | 9 | 35% | 2 | 8% | 2 | 8% | 1 | 4% | 14 | 54% | |
| Inicial - I-III (OD) | P | 2 | 8% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0,247 |
| | A | 5 | 19% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0 | 0% | 7 | 27% | |
| Inicial - I-III (OE) | \ | 0 | 0% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0,067 |
| | A | 4 | 15% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0 | 0% | 6 | 23% | |
| | P | 7 | 27% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | 9 | 35% | |
| Inicial - III-V (OD) | P | 7 | 27% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | 9 | 35% | 0,865 |
| | A | 3 | 12% | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 5 | 19% | |
| Inicial - III-V (OE) | P | 8 | 31% | 1 | 4% | 1 | 4% | 1 | 4% | 11 | 42% | 0,865 |
| | A | 3 | 12% | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 5 | 19% | |
| Inicial - I-V (OD) | P | 8 | 31% | 1 | 4% | 1 | 4% | 1 | 4% | 11 | 42% | 0,876 |
| | A | 10 | 38% | 2 | 8% | 2 | 8% | 0 | 0% | 14 | 54% | |
| Inicial - I-V (OE) | P | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 2 | 8% | 0,819 |
| | A | 9 | 35% | 2 | 8% | 2 | 8% | 0 | 0% | 13 | 50% | |
| 6 meses - I (OD) | P | 2 | 8% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 3 | 12% | 0,922 |
| | \ | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| 6 meses - I (OE) | P | 10 | 38% | 2 | 8% | 2 | 8% | 1 | 4% | 15 | 58% | 0,396 |
| | \ | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | |
| 6 meses - III (OD) | P | 10 | 38% | 1 | 4% | 2 | 8% | 1 | 4% | 14 | 54% | 0,687 |
| | \ | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| | A | 2 | 8% | 1 | 4% | 1 | 4% | 1 | 4% | 5 | 19% | |
| 6 meses - III (OE) | P | 8 | 31% | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 10 | 38% | 0,153 |
| | \ | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | |
| | A | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | 1 | 4% | 3 | 12% | |
| 6 meses - V (OD) | P | 9 | 35% | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 11 | 42% | 0,687 |
| | \ | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| | A | 2 | 8% | 1 | 4% | 1 | 4% | 1 | 4% | 5 | 19% | |
| 6 meses - V (OE) | P | 8 | 31% | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 10 | 38% | 0,153 |
| | \ | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | |
| | A | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | 1 | 4% | 3 | 12% | |
| 6 meses - I-III (OD) | P | 9 | 35% | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 11 | 42% | 0,25 |
| | \ | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| | A | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|----|-----|---|----|---|----|---|----|----|-----|-------|
| | P | 10 | 38% | 2 | 8% | 1 | 4% | 1 | 4% | 14 | 54% | |
| 6 meses - I-III (OE) | \ | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0,11 |
| | A | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| | P | 10 | 38% | 1 | 4% | 1 | 4% | 1 | 4% | 13 | 50% | |
| 6 meses - III-V (OD) | \ | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0,936 |
| | P | 10 | 38% | 2 | 8% | 2 | 8% | 1 | 4% | 15 | 58% | |
| 6 meses - III-V (OE) | \ | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0,396 |
| | P | 10 | 38% | 1 | 4% | 2 | 8% | 1 | 4% | 14 | 54% | |
| 6 meses - I-V (OD) | \ | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0,25 |
| | A | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| | P | 10 | 38% | 2 | 8% | 1 | 4% | 1 | 4% | 14 | 54% | |
| 6 meses - I-V (OE) | \ | 1 | 4% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 8% | 0,11 |
| | A | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 4% | |
| | P | 10 | 38% | 1 | 4% | 1 | 4% | 1 | 4% | 13 | 50% | |

\: ausência de onda; P: presença de onda; A: latência aumentada; SS: sem sintomas; -x: ???????????????? Teste de Qui-quadrado