

Dourivaldo Silva Santos



**Investigação da via auditiva em
crianças nascidas a termo
pequenas para a idade gestacional:
análise comparativa**

Salvador-BA
2023



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



DOURIVALDO SILVA SANTOS

**INVESTIGAÇÃO DA VIA AUDITIVA EM CRIANÇAS NASCIDAS A
TERMO PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL: ANÁLISE
COMPARATIVA**

Salvador - BA
2023

DOURIVALDO SILVA SANTOS

**INVESTIGAÇÃO DA VIA AUDITIVA EM CRIANÇAS NASCIDAS A
TERMO PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL: ANÁLISE
COMPARATIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do
Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Bahia, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Processos
Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Caline Nóbrega da
Costa

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciene da Cruz
Fernandes

Salvador - BA
2023

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Santos, Dourivaldo Silva

Investigação da via auditiva em crianças nascidas a termo pequenas para a idade gestacional: análise comparativa [Manuscrito]. Dourivaldo Silva Santos. Salvador, 2023.

81 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Caline Nóbrega da Costa.

Coorientadora: Profa. Dra. Luciene da Cruz Fernandes.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, 2023.

Inclui referências

1. Nascimento a termo. Pequeno para a idade gestacional. 3. Restrição de crescimento intrauterino. 4. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico. 5. Reflexo acústico. 6. Alterações retrococleares. I. Costa, Ana Caline Nóbrega da II. Fernandes, Luciene da Cruz. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós- Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas IV. Título.

CDD: 618.920978 21 ed.

TERMO DE APROVAÇÃO

DocuSign Envelope ID: 099F6DA2-6476-4690-87F0-405DCD67D1AF



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE TESE

DOURIVALDO SILVA SANTOS

**INVESTIGAÇÃO DA VIA AUDITIVA EM CRIANÇAS NASCIDAS A TERMO
PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL: ANÁLISE COMPARATIVA**

Salvador, Bahia, 29 de junho de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

Ana Caline Nobrega da Costa

29E19C567E4343E

PROFA. DRA. ANA CALINE NOBREGA DA COSTA (Examinadora Interna)

DocuSigned by:

Ana Lucia Vieira de Freitas Borja

75521672827204E8

PROFA. DRA. ANA LUCIA VIEIRA DE FREITAS BORJA (Examinadora Interna)

DocuSigned by:

Caio Leonidas Oliveira de Andrade

F3D185C81C8463

PROF. DR. CAIO LEONIDAS OLIVEIRA DE ANDRADE (Examinador Externo)

DocuSigned by:

Nadja Braite

457268710AD14D8

PROFA. DRA. NADJA BRAITE (Examinadora Externa)

DocuSigned by:

Tatiane Costa Meira

1E7268710AD14D8

PROFA. DRA. TATIANE COSTA MEIRA (Examinadora Interna)

AGRADECIMENTOS

Paciência, esforço, dedicação e superação de obstáculos envolveram todas as etapas dessa caminhada, e tenho a total certeza de que sozinho não conseguiria chegar até aqui, se não fosse pela ajuda e o apoio de pessoas muito queridas. Por esse motivo, registro aqui os meus sinceros agradecimentos:

À Deus por me dar forças nos momentos difíceis, por iluminar e guiar cada passo durante essa jornada.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor, carinho, constante incentivo e apoio em minhas escolhas. Apesar da distância de mais de 650 km, estão sempre presentes em meus pensamentos e orações.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Ana Caline Nóbrega da Costa, pela confiança, paciência e por ter aceito a orientação desse trabalho mesmo um pouco distante de sua área de atuação.

À minha coorientadora Prof^a. Dr^a. Luciene da Cruz Fernandes pela indicação do tema do estudo, pela paciência, apoio, orientação e por estar sempre disponível para acolher minhas demandas, mesmo as que fugiam da área acadêmica, sempre com palavras de incentivo e acolhedoras.

À Prof^a. Dr^a. Mara Renata Rissatto-Lago pelas análises estatísticas e contribuição nos artigos.

Ao professor Fellipe Bina, pelo trabalho de correção gramatical.

A todos os amigos, que estiveram ao meu lado durante toda essa caminhada, acreditando, incentivando e vibrando com minhas conquistas. Em especial, João Victor pelo amor e companheirismo todos os dias, Fernanda (Nanda), Gisele, Gessica e Marlene, pelas palavras de apoio, conforto e pelas risadas.

Aos funcionários da secretaria da Pós-Graduação, pela forma gentil que sempre me trataram e também pela agilidade em sempre fornecer os esclarecimentos solicitados.

À CAPES pela bolsa concedida durante todo o doutorado.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, muito obrigado!

SANTOS, Dourivaldo Silva. **Investigação da via auditiva em crianças nascidas a termo pequenas para a idade gestacional: análise comparativa.** 2023. 81f. (Tese) - Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2023.

RESUMO

Introdução: As investigações do sistema auditivo em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional a termo demonstraram que a restrição de crescimento provoca alterações e atraso no processo de maturação da via auditiva. Nesse cenário, o estudo da via auditiva em crianças maiores, ajudaria a compreender o desenvolvimento funcional do sistema auditivo nessa população à medida que crescem. **Objetivo:** Investigar o processo de maturação da via auditiva em recém-nascidos e em crianças de 5 a 9 anos de idade, pequenas para a idade gestacional. **Métodos:** Para responder ao primeiro objetivo, realizou-se uma revisão sistemática com meta-análise (artigo 1) com busca de artigos nas principais bases de dados eletrônicas que relataram avaliação da via auditiva em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional a termo comparados com um controle adequado para a idade gestacional, considerando artigos disponíveis na íntegra, sem limitação de ano de publicação. Em segundo momento, foi realizado um estudo original, do tipo transversal e analítico em que incluiu 36 participantes nascidos a termo, de ambos os sexos, com idades entre 5 e 9 anos, divididos em grupo estudo-crianças pequenas para a idade gestacional (n=24) e grupo controle-crianças adequadas para a idade gestacional (n=12). E foram analisados os aspectos clínicos, os limiares auditivos tonais, os reflexos acústicos contralaterais e os potenciais evocados de tronco encefálico. **Resultados:** Para o artigo 1, 10 estudos foram incluídos na revisão sistemática, sendo 5 elegíveis para a meta-análise, envolvendo um total de 473 participantes, sendo 193 pertencentes ao grupo pequeno para a idade gestacional e 280 ao grupo controle. Diferenças foram observadas na latência absoluta da onda V, IC 95% (0,02-0,15) $p < 0,01$ (artigo 1). No estudo original (artigo 2), os limiares auditivos em ambos os grupos estavam dentro da normalidade. E diferenças estatísticas foram observadas entre os grupos em relação ao peso corporal de nascimento ($p=0,001$), nos reflexos acústicos na frequência de 2 kHz da orelha esquerda ($p=0,032$), na onda III da orelha direita ($p=0,033$) e esquerda ($p=0,021$) e no intervalo interpico I-III ($p=0,005$) da orelha direita. **Conclusão:** Em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional a termo, são observadas disfunções na condução sonora a nível de tronco encefálico, provavelmente, pelo atraso no processo de maturação da via auditiva. E, mesmo com a sensibilidade auditiva preservada, crianças maiores podem apresentar manifestações subclínicas retrococleares, podendo repercutir negativamente de modo sutil no processamento da informação auditiva, com prejuízos no desenvolvimento de habilidades comunicativas e cognitivas.

Palavras-chave: Nascimento a termo; pequeno para a idade gestacional; restrição de crescimento intrauterino; potenciais evocados auditivos do tronco encefálico; reflexo acústico; alterações retrococleares.

SANTOS, Dourivaldo Silva. Investigation of the auditory pathway of children born at term and small for gestational age. 2023. 81f. (Thesis) - Graduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2023.

ABSTRACT

Introduction: Investigations of the auditory system in small for gestational age, born at term newborns have shown that growth restrictions cause alterations and delays in the maturation process of the auditory pathway. In this scenario, the study of the auditory pathway in older children would help to understand the functional development of the auditory systems in this population as they grow. **Objective:** To investigate the maturation process of the auditory pathway in newborns and in children of between 5 and 9 years of age, small for gestational age. **Methods:** To respond to the first objective, a systematic review or meta-analysis (article 1) was carried out, researching articles in the main electronic databases that reported assessments of the auditory pathway in small for gestation age full-term newborns, compared with an adequate control appropriate for gestational age, considering articles available in full, without limitation of year of publication. In a second state, an original cross-sectional and analytical study was performed, which included 36 participants, born at full-term, of both genders, and ages between 5 and 9 years, divided into study groups - small for gestational age at full-term (n=24) and a control group, children appropriate for gestational age (n=12). The study analyzed clinical aspects, tonal auditory thresholds, contralateral acoustic reflexes and Brainstem auditory evoked potential. **Results:** For article 1, 10 studies were included in the systematic review, of which 5 were eligible for meta-analysis, involving a total of 473 participants, with 193 belonging to the group small for gestational and 280 belonging to the control group. Differences were observed in the absolute latency of wave V, CI 95% (0.02-0.15) $p < 0.01$ (article 1). In the original study (article 2), the hearing thresholds in both groups were within normal range. Statistical differences were observed among the groups in relation to the body weight at birth ($p=0.001$), acoustic reflexes at the frequency of 2 kHz in the left ear ($p=0.032$), wave III in the right ($p=0.033$) and left ear ($p=0.021$) and in the interpeak interval I-III ($p=0.005$) in the right ear. **Conclusion:** In small for gestational age full-term newborns, dysfunctions in sound conduction are observed at the brainstem level, probably due to the delay in the maturation process of the auditory pathway. And, even with preserved auditory sensitivity, older children may present retrocochlear dysfunctions, which could have subtle negative repercussions on the processing of auditory information, with impairment to the development of communicative and cognitive skills.

Key-words: Full-term birth; small for gestational age; intrauterine growth restriction; brainstem auditory evoked potential; acoustic reflex; retrocochlear impairment

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da anatomia da orelha externa, média e interna	21
Figura 2	Representação esquemática da cóclea e do órgão de Corti	23
Figura 3	Sistema auditivo central (vias auditivas)	24
Figura 4	Classificação de recém-nascido por peso de nascimento e idade gestacional	29
ARTIGO 1		
Figura 1	Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática e meta-análise	46
Figura 2	Comparação da latência absoluta da onda V do PEATE entre os grupos PIG e AIG de acordo com os estudos elegíveis	47

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Quadro 1 Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=5) 44

Quadro 2 Características gerais e médias e desvios padrão das latências absolutas e interpicos dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico dos estudos incluídos na meta-análise (n=5) 45

ARTIGO 2

Tabela 1 Distribuição dos parâmetros clínicos nos grupos de estudo 58

Tabela 2 Análise dos limiares do reflexo acústico contralateral entre os grupos 59

Tabela 3 Comparação das médias das latências absolutas e intervalos interpicos das orelhas direita e esquerda no teste do PEATE entre os grupos FIG e AIG 60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para a Idade Gestacional
CCE	Células Ciliadas Externas
CCI	Células Ciliadas Internas
dB	Decibel
dBNA	Decibel Nível de Audição.
DP	Desvio Padrão
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia
Hz	Hertz
IC	Intervalo de Confiança
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
kHz	Kilo Hertz
LRA	Limiar Do Reflexo Acústico
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
M	Média
MÁX	Máximo
MIN	Mínimo
ms	Milissegundos
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEATE	Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
QI	Quociente de Inteligência
RCIU	Restrição de Crescimento Intrauterino
RN	Recém-Nascido
SEM	Semanas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	Hormônio Estimulante Da Tireoide
UFBA	Universidade Federal da Bahia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	16
3	OBJETIVOS	17
3.1	OBJETIVO GERAL	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4	REVISÃO DE LITERATURA	18
4.1	ONTOGENIA DO SISTEMA AUDITIVO	18
4.2	FUNÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO	19
4.2.1	Via Auditiva Central	23
4.3	AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO: A APLICAÇÃO DE CADA TESTE	25
4.3.1	Audiometria tonal liminar e vocal	26
4.3.2	Medidas de imitância acústica	26
4.3.3	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE)	28
4.4	CRIANÇAS PIG A TERMO: DEFINIÇÕES E CAUSAS	28
4.5	CRIANÇAS PIG A TERMO: REPERCUSSÕES AUDITIVAS	31
4.6	CRIANÇAS PIG A TERMO: ASPECTOS DE NEURODESENVOLVIMENTO, APRENDIZAGEM E LINGUAGEM	34
5	METODOLOGIA	37
6	RESULTADOS	38
6.1	ARTIGO 1 - Maturação da via auditiva em crianças nascidas a termo pequenas para a idade gestacional: uma revisão sistemática com meta-análise	38
6.2	ARTIGO 2- Investigação da função retrococlear em crianças nascidas a termo e pequenas para a idade gestacional: Análise comparativa	52
7	DISCUSSÃO GERAL	66
8	CONCLUSÃO GERAL	69

REFERÊNCIAS	70
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
ANEXO A - Cópia do Parecer de Aprovação do Comitê de Ética	81

1 INTRODUÇÃO

A classificação “pequeno para a idade gestacional” (PIG) remete-se aos recém-nascidos com peso, ao nascer, abaixo do percentil 10 da curva de crescimento de referência, que relaciona peso ao nascer com a idade gestacional (Alexander *et al.*, 1996). A identificação de recém-nascidos PIG tem sido uma importante preocupação de saúde pública em todo o mundo, devido à alta incidência global (Boguszewski *et al.*, 2011) e pelas altas taxas de morbidade e mortalidade quando comparadas com as crianças adequadas para a idade gestacional (AIG) (He *et al.*, 2021; Yi; Yi; Hwang, 2016).

No Brasil, os dados epidemiológicos dos nascimentos PIG a termo são escassos. Um estudo publicado no ano de 2008, do tipo coorte de nascimentos, com levantamento de todos os nascimentos da cidade de Pelotas-Rio Grande do Sul, revelou uma prevalência de nascidos PIG de 12% no ano de 2004, do total 4.231 nascidos vivos. Mas não houve uma separação entre os PIG pré-termos e a termos (Barros *et al.*, 2008). Em outros estudos, têm sido demonstrado uma ocorrência significativa de recém-nascidos PIG, estimando uma prevalência mundial de (9,72%) (Ding *et al.*, 2013) e de (45%) no sul da Ásia (Christian, 2014) . Em estudo local, envolvendo 21 cidades da China no período de 2014 a 2019, observou-se uma prevalência geral de PIG a termo de 12,50% significativamente maior do que em prematuros (7,71%) sugerindo que crianças PIG podem nascer em idade gestacional tardia (He *et al.*, 2021).

A população PIG constitui um grupo heterogêneo em suas manifestações clínicas e comorbidades, pois a etiologia envolve fatores multifatoriais, incluindo o estilo de vida materno (idade, peso e altura, paridade, doenças crônicas, infecções, estado nutricional e abuso de substâncias) e fatores obstétricos, disfunção placentária (anormalidades estruturais e perfusão insuficiente) e numerosas anormalidades (epi)genéticas fetais (Clayton *et al.*, 2007; Finken *et al.*, 2018). Entre os fatores de risco que estão diretamente relacionados ao nascimento de crianças PIG, o mais prevalente e impactante são as restrições de crescimento intrauterino (RCIU), descrita como um padrão de crescimento fetal anormal que ocorre em, aproximadamente, 8% a 10% das gestações (Sacchi *et al.*, 2020). Portanto, é de se esperar que o fator PIG afete, diretamente, o desenvolvimento durante a gestação e apresente consequências duradouras à saúde ao longo da vida (Chatmethakul; Roghair, 2019).

É comum em indivíduos que foram expostos a algum fator de RCIU, a presença, desde danos estruturais mínimos associados a alterações hemodinâmicas e metabólicas cerebrais

(Qi; Wang; Mao, 2021), até *déficits* de neurodesenvolvimento, abrangendo domínios cognitivos, socioemocionais e comportamentais, em comparação com indivíduos que nasceram com peso adequado para a idade gestacional (Murray *et al.*, 2015). E, frequentemente, são mais suscetíveis à resistência à insulina, adiposidade abdominal, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica (Cutfield; Ayyavoo, 2021), podendo apresentar maiores concentrações do hormônio estimulante da tireoide (TSH) (Kaluarachchi *et al.*, 2021).

As alterações de neurodesenvolvimento observadas nesses estudos, indicando atraso na funcionalidade neurológica, também podem ser relacionadas com a maturação da via auditiva, o que, em tese, pode refletir em alterações no desenvolvimento da audição e dos aspectos linguísticos e comportamentais (Figueras *et al.*, 2009; Goto *et al.*, 2005). Reforçando esses achados, o processo maturacional do sistema auditivo ocorre em duas fases, a primeira observada durante o período embrionário com o surgimento pleno das estruturas periféricas, por volta do 5º ao 6º mês de gestação (Moore; Guan, 2001) e a segunda com o desenvolvimento da porção mais central que, por ser mais complexa, atinge a completa funcionalidade e maturação durante os dois primeiros anos de vida (Dobbing; Sands, 1978; Todorovich; Crowell; Kapunia, 1987). Então, algum fator de risco que contribua para o nascimento de crianças PIG, poderia interferir nesse processo fisiológico.

E, de fato, os achados disponíveis na literatura sobre as investigações da via auditiva em nascidos PIG a termo, observam anormalidades na condução da informação auditiva, pressupondo serem devidas ao atraso do processo de maturação neural nessa população (Angrisani *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2009; Sarda *et al.*, 1992). Mas é importante destacar que essas pesquisas foram realizadas, exclusivamente, durante o período neonatal (Angrisani R.G. *et al.*, 2014, 2015, 2020; Angrisani R. M. G. 2012, 2013; Eldredge; Salamy, 1996; Jiang *et al.*, 1991; Mahajan *et al.*, 2003; Sarda *et al.*, 1992; Soares *et al.*, 1988) e aos 6 meses (Angrisani *et al.*, 2014, 2020). E apenas um estudo do tipo longitudinal acompanhou aos recém-nascidos até os 3 anos de idade (Angrisani *et al.*, 2020). Outro dado importante nesses estudos, foi a predominância de avaliação por meio da pesquisa dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE), por ser um teste objetivo e facilmente aplicado em recém-nascidos, muito útil na investigação da maturação e integridade da via auditiva, fornecendo dados sobre a funcionalidade do nervo auditivo até o tronco encefálico (Angrisani *et al.*, 2012; Esteves *et al.*, 2009).

Nesse sentido, considerando as evidências científicas descritas nessas pesquisas, demonstrando as implicações da condição de nascimento PIG sobre o processo de maturação

da via auditiva em recém-nascidos e ainda os dados fornecidos em outros estudos de neurodesenvolvimento que relatam prejuízos funcionais ao longo da vida desses indivíduos, é igualmente adequado considerar que crianças nascidas PIG a termo, em idade mais avançada, ainda podem apresentar alterações na integridade da via auditiva. E, diferentemente do período neonatal, nessa idade, uma avaliação auditiva mais detalhada pode ser facilmente conduzida, ampliando o número de exames auditivos empregados. Ademais, a sensibilidade auditiva pode ser melhor explorada por meio da audiometria, além de poder-se aprofundar na investigação de possíveis alterações retrococleares que, além do PEATE, pode ser adicionada à pesquisa de limiar do reflexo acústico. Pois, assim como o PEATE, a pesquisa de limiar do reflexo também depende da integridade da via auditiva, visto que as vias neurológicas envolvidas nesse processo incluem os pares cranianos (VII e VIII) e o tronco cerebral (Picciotti *et al.*, 2015) que, através dos núcleos cocleares e do complexo olivar superior, que processam a informação auditiva, desencadeiam o arco reflexo via eferente pelo nervo facial. Desse modo, para que isso ocorra, é necessário haver integridade das vias auditivas aferentes, de associação e eferentes (Braite *et al.*, 2019).

Sendo assim, a avaliação da funcionalidade da via auditiva em crianças maiores nascidas PIG a termo fornece dados inéditos sobre essa faixa etária, ampliando o conhecimento sobre os possíveis prejuízos auditivos que essas crianças, podem apresentar, sobretudo, no processo de alfabetização, momento essencial ao desenvolvimento de habilidades auditivas, cognitivas e sociais, que, quando comprometidas, podem afetar a comunicação global destas crianças. Esses resultados poderão auxiliar Fonoaudiólogos e outros profissionais na melhor forma de intervenção, reduzindo as desvantagens que essa população pode apresentar, como as alterações de processamento auditivo.

2 JUSTIFICATIVA

A audição faz parte dos cinco sentidos dos seres humanos. Portanto, é essencial ao desenvolvimento e à manutenção de uma melhor qualidade de vida, pois uma boa sensibilidade auditiva permite o reconhecimento e a elaboração de respostas aos diversos estímulos sonoros ambientais, favorecendo o processo de comunicação e o desenvolvimento social e de habilidades cognitivas. Nesse sentido, qualquer disfunção estrutural e (ou) funcional em algum dos componentes do sistema auditivo é capaz de provocar alterações de diferentes graus na sensibilidade auditiva do indivíduo. Quando presente, os impactos são significativos, principalmente durante a primeira infância, pois interferem na capacidade comunicativa, no desenvolvimento da linguagem, podendo provocar alterações educacionais, emocionais, isolamento social e frustrações.

Isso nos leva a acreditar que a condição auditiva em nascidos PIG a termo, deve ser melhor investigada, pois o simples fato de ser a termo, podem ser ignoradas possíveis alterações funcionais do organismo ao longo do desenvolvimento, a exemplo do sistema auditivo. Outro ponto importante, é a escassez de dados na literatura, principalmente a nacional, em que não há registros de estudos com crianças em idade mais avançada, já no período escolar.

Dessa forma, com nosso estudo, possibilitamos a ampliação das investigações nesse público, a fim de obter uma melhor visão sobre as possíveis alterações auditivas presentes nas crianças PIG a termo. E, por se tratar de crianças maiores, pode-se utilizar mais exames disponíveis na prática clínica da Audiologia, como audiometria tonal limiar e vocal, imitanciometria (reflexos acústicos) e a pesquisa dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e, com isso, integrar esses novos resultados aos já disponíveis na literatura. Outrossim, abre espaço para que novos estudos sejam realizados, sobretudo, do tipo longitudinal, considerando as desvantagens de neurodesenvolvimento já descritas e que acompanham essa população ao longo da vida.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o impacto da condição de nascimento pequeno para a idade gestacional no processo de maturação da via auditiva em recém-nascidos e em crianças maiores de 5 a 9 anos de idade comparadas com um grupo de crianças adequadas para idade gestacional.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Analisar, através de revisão sistemática e meta-análise, os resultados de estudos disponíveis na literatura sobre a função auditiva em nascidos PIG a termo;
2. Verificar a ocorrência de alterações auditivas nos grupos PIG e AIG;
3. Comparar os achados da audiometria tonal e vocal entre os grupos PIG e AIG;
4. Verificar possíveis divergências nos limiares dos reflexos acústicos contralaterais entre os grupos PIG e AIG;
5. Caracterizar e comparar as latências absolutas das ondas I, III e V e os intervalos interpicos I-III, I-V e III-V entre os grupos PIG e AIG e intragrupo;

4 REVISÃO DE LITERATURA

Nessa seção, os temas relevantes para a compreensão dos objetivos do trabalho e considerando a hipótese levantada, são apresentados em subitens, que estão dispostos em uma ordem que facilita a compressão e um encadeamento linear das informações entre os tópicos, como: Ontogenia do sistema auditivo; Função do sistema auditivo; Avaliação da audição: A função de cada teste; Crianças PIG a termo: definições e causas / repercussões auditivas / aspectos de neurodesenvolvimento, aprendizagem e linguagem.

4.1 ONTOGENIA DO SISTEMA AUDITIVO

O desenvolvimento embrionário do sistema auditivo é marcado por um complexo processo integrado e contínuo até os primeiros anos de vida. Tem início nas primeiras semanas de gestação, com o desenvolvimento das estruturas do labirinto membranoso e da orelha média (Granier-Deferre *et al.*, 1985). Já outras importantes estruturas seguem seu desenvolvimento e maturação após o nascimento, como observado no nervo auditivo e nas vias auditivas centrais, com pleno desenvolvimento nos primeiros anos de vida (Moore; Guan, 2001).

O primeiro trimestre da gravidez é uma fase importante e crítica do desenvolvimento do feto, pois é observado o início do processo da organogênese e a morfologia dos tecidos e sistemas de órgãos são estabelecidas. Já no segundo trimestre, ocorre uma grande adaptação celular e um aumento no tamanho do corpo e, no terceiro trimestre, os sistemas de órgãos já se encontram especializados e prontos para a vida extrauterina (Mullis; Tonella, 2008).

No sistema auditivo, por volta da 15^a semana de gestação, a cóclea encontra-se, morfológicamente, desenvolvida. Na 16^a semana gestacional, as células ganglionares da cóclea iniciam suas conexões com o núcleo do tronco encefálico (Hall, 2000) e encontra-se, anatomicamente, funcional, em torno da 20^a semana gestacional (Pujol; Lavigne-Rebillard, 1992).

No terceiro trimestre gestacional, por volta da 25^a e 29^a semana, as conexões cocleares com as demais estruturas neurais já se encontram, totalmente, estabelecidas através das

células ganglionares do núcleo espiral da cóclea que conectam as células ciliadas internas ao tronco cerebral e ao lobo temporal do córtex sendo iniciado o processo de mielinização (Hall, 2000). Na 29ª semana, a mielinização está completamente presente em importantes estruturas da via auditiva como a extremidade proximal do nervo coclear corpo trapezóide, lemnisco lateral, comissura dorsal do lemnisco, comissura do colículo inferior e braço do colículo inferior. E esse processo de densidade da bainha de mielina encontra-se em crescimento em toda a via pelo menos até um ano de idade pós-natal (Moore; Perazzo; Braun, 1995).

O aumento no grau de desenvolvimento da via nervosa observado a partir da 29ª semana gestacional permite o surgimento das respostas evocadas auditivas do tronco encefálico e dos reflexos acústicos, pois são respostas que dependem da maturação e especialização da mielina, que favorece uma condução rápida, eficiente e sincronizada dos impulsos auditivos (Moore; Perazzo; Braun, 1995). Portanto, este é um período crítico para o início da função auditiva central. Se a velocidade e a qualidade de transmissão do estímulo auditivo estão diretamente relacionadas ao grau de mielinização (Chalak *et al.*, 2013) espera-se que o aumento gradativo na densidade e maturação da mielina, seja diretamente proporcional a diminuição nas latências das ondas do PEATE, já sendo observadas durante o período perinatal (Moore; Perazzo; Braun, 1995). A mielinização do sistema nervoso auditivo central tem uma aceleração no período neonatal até os dois anos de idade, devido ao aumento do número de neurônios e sinapses (Dobbing; Sands, 1978; Todorovich; Crowell; Kapuniai, 1987).

4.2 FUNÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO

Quando no seu pleno desenvolvimento, o sistema auditivo é formado por um conjunto de estruturas interligadas que favorecem a captação, transmissão, transdução e interpretação do estímulo sonoro. Para melhor compreensão, é dividido em sistema auditivo periférico e sistema auditivo central (vias auditivas localizadas no tronco encefálico e áreas corticais).

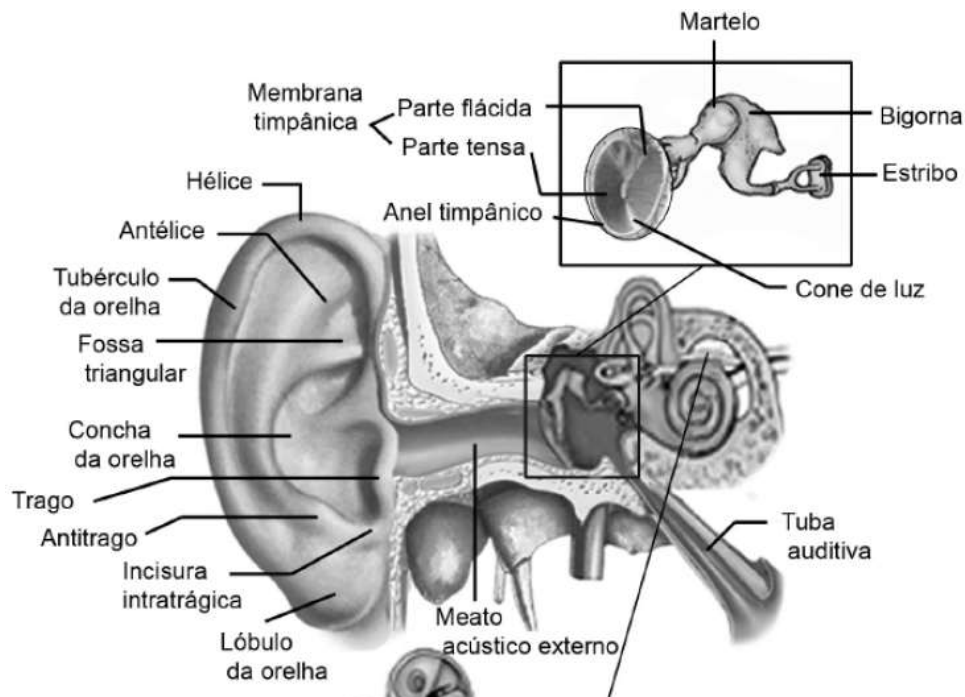
O sistema auditivo periférico é constituído pela orelha externa, média e interna e pelo nervo vestibulococlear - VIII par craniano (Figura 1). A orelha externa é formada pelo pavilhão auricular - com as funções de captação das ondas sonoras e localização da fonte

sonora; e pelo meato acústico externo, que transmite a onda sonora até a orelha média. Além disso, pelo seu formato de tubo, amplifica em até 20 dB os sons nas frequências de 1,5 kHz e 3 kHz, sendo também responsável pela proteção da orelha média e interna, através das glândulas ceruminosas, produtoras de cerúmen, e pela presença de pelos (Bonaldi, *apud* Boéchat, 2015).

A orelha média é uma cavidade preenchida por ar, faz divisão com a orelha externa através da membrana timpânica, comunica-se com a nasofaringe através da tuba auditiva e com a orelha interna através da janela oval e redonda. Na orelha média, encontram-se as três estruturas fundamentais para a transmissão do som e proteção da orelha interna: a tuba auditiva, o sistema tímpano-ossicular e os músculos timpânicos. A tuba auditiva é responsável pelo equilíbrio da pressão entre a orelha média e o meio externo. Ao equalizar as pressões, favorece um ambiente adequado para a vibração da membrana timpânica, onde estão inseridos os ossículos da audição (martelo, bigorna e o estribo), articulados entre si, formando uma ponte de comunicação entre a membrana timpânica e a janela oval da cóclea (Momensohn-Santos T. *et al.*, *apud* Momensohn-Santos, T. M.; Russo, 2011).

Devido às diferenças de áreas entre as estruturas onde se inserem os ossículos, há um aumento da pressão sonora em até 22 vezes na janela oval, equivalente a um ganho de 30 dB. Graças a esse mecanismo, ocorre uma recompensa da perda de energia, quando a onda sonora passa do meio aéreo para o meio líquido no interior da cóclea. Por outro lado, na presença de estímulos sonoros de alta intensidade, que podem lesionar estruturas da cóclea, ocorre um bloqueio na transmissão do som, através do enrijecimento dessa cadeia ossicular pela contração reflexa bilateralmente dos músculos tensor do tímpano e estapédio (Momensohn-Santos T. *et al.*, *apud* Momensohn-Santos, T. M.; Russo, 2011).

Figura 1 – Esquema da anatomia da orelha externa, média e interna.



Fonte: Bonaldi *apud* Boéchat (2015)

A orelha interna está situada na porção petrosa do osso temporal, também conhecida como labirinto ósseo. Aqui se encontram três importantes estruturas do sistema auditivo, com organização complexa e diferentes funções: a cóclea, o vestíbulo e os canais semicirculares. Esses últimos têm as funções de equilíbrio, detecção e orientação da cabeça no espaço, respectivamente. A cóclea é a principal responsável pela função auditiva, por abrigar as células sensoriais auditivas. Suas paredes são ósseas, possui um formato helicoidal, formando duas voltas e meia e circundando um núcleo ósseo central, o modíolo, de onde partem os vasos que irrigam a cóclea, as fibras nervosas do ramo coclear e o gânglio espiral (Momensohn-Santos, T. *et al.*, *apud* Momensohn-Santos, T. M.; Russo, 2011).

No interior da cóclea, encontra-se três canais chamados de escalas ou rampas. A escala vestibular começa na janela oval, na base da cóclea, e se estende até o ápice, onde se comunica com a escala timpânica através do helicotrema, que, por sua vez, termina na janela redonda da base da cóclea. Essas duas estruturas formam um tubo fechado, que é preenchido pela perilinfa, rica em sódio. Entre essas duas escalas, localiza-se um ducto fechado, a escala média ou coclear, preenchida pela endolinfa, rica em potássio produzido pela estria vascular na parede lateral. A escala média está separada da rampa vestibular pela membrana de Reissner e da escala timpânica pela membrana basilar, que contém o órgão de Corti, acima do

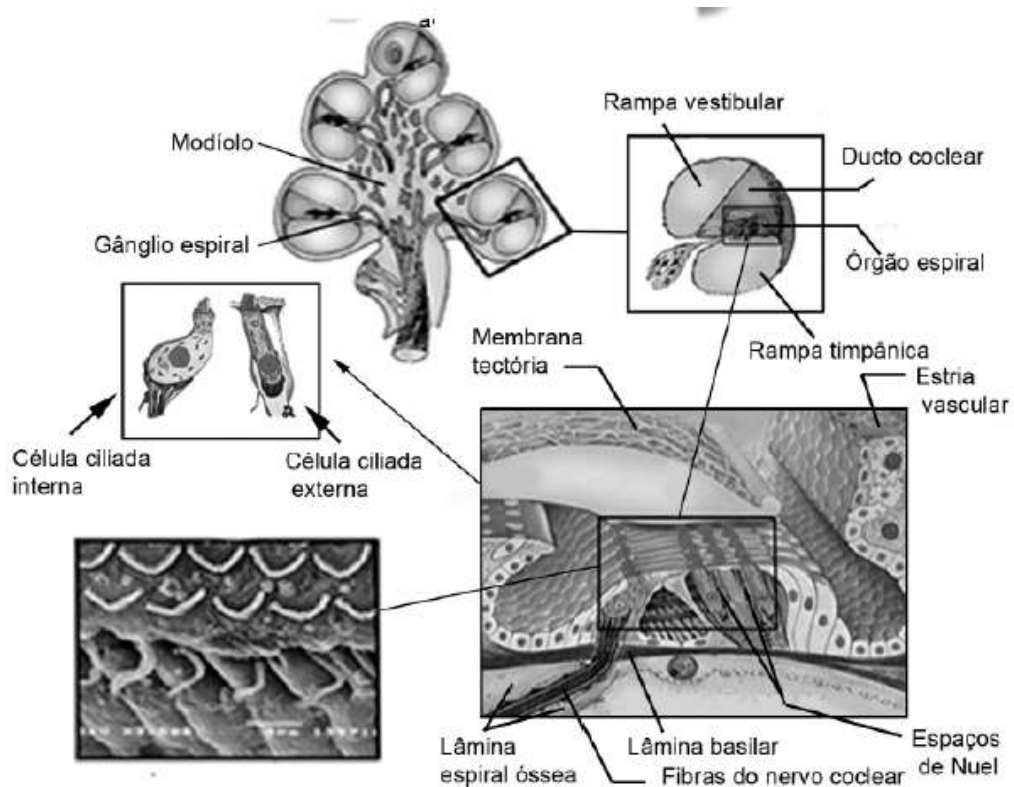
qual está localizada a membrana tectória (Momensohn-Santos, T. *et al.*, 2011 *apud* Momensohn-Santos, T. M.; Russo, 2011).

Quando a onda sonora passa pela membrana timpânica, desloca a cadeia ossicular e essa energia é transmitida até a base do estribo, que está em contato direto com a janela oval, fazendo vibrar a perilinfa e criando ondas de deslocamento ao longo do ducto, até a janela redonda. Essa onda de deslocamento provoca oscilações na membrana basilar, que comprime os estereocílios das células sensoriais (células ciliadas externas, CCE e células ciliadas internas, CCI) sobre a membrana tectorial, ocorrendo despolarização e liberação de neurotransmissores, com a transformação da energia mecânica do som em impulsos elétricos transmitido por toda via auditiva até o córtex. Os sons de alta frequência (mais agudos) provocam um maior deslocamento da membrana basilar na base da cóclea; por outro lado, os de baixa frequência (mais graves) produzem uma maior ondulação da membrana no ápice. Dessa forma, cada frequência está relacionada a um local específico, estimulando as células sensoriais dessa região e contribuindo para a organização tonotópica coclear, que é mantida por toda a via auditiva. As fibras nervosas localizadas na região medial do nervo ou estruturas neurais respondem aos sons de baixa frequência; já a região lateral aos de alta frequência (Figura 2) (Bonaldi, *apud* Boéchat, 2015).

As CCE são mais numerosas e estão dispostas em três fileiras. Fazem sinapses com 5 a 10% das fibras aferentes do nervo coclear e têm um importante papel na amplificação coclear. Devido às suas características funcionais de eletromotilidade, produzem contrações rápidas e lentas. As contrações rápidas contribuem para a amplificação de sons de baixa intensidade, devido ao acoplamento que essas células realizam entre a membrana basilar e a membrana tectorial. Quando contraem, provocam uma maior deflexão dos cílios das CCI contra a membrana tectorial, aumentando a despolarização e favorecendo um aumento de intensidade em até 50 dB. Essa atividade pode ser avaliada através das emissões otoacústicas. Por outro lado, as contrações lentas acontecem como um mecanismo inibitório controlado pela via auditiva eferente olivococlear medial, protegendo a cóclea de lesões na presença de sons intensos e na melhora da relação entre sinal e ruído (Ciganović *et al.*, 2018).

As CCI são em menor quantidade e estão dispostas em uma única fileira. No entanto, fazem sinapses com 90 a 95% das fibras aferentes do nervo coclear e, dessa forma, são as verdadeiras células sensoriais auditivas e respondem aos estímulos sonoros de alta intensidade (Bonaldi, *apud* Boéchat, 2015).

Figura 2 – Representação esquemática da cóclea e do órgão de Corti

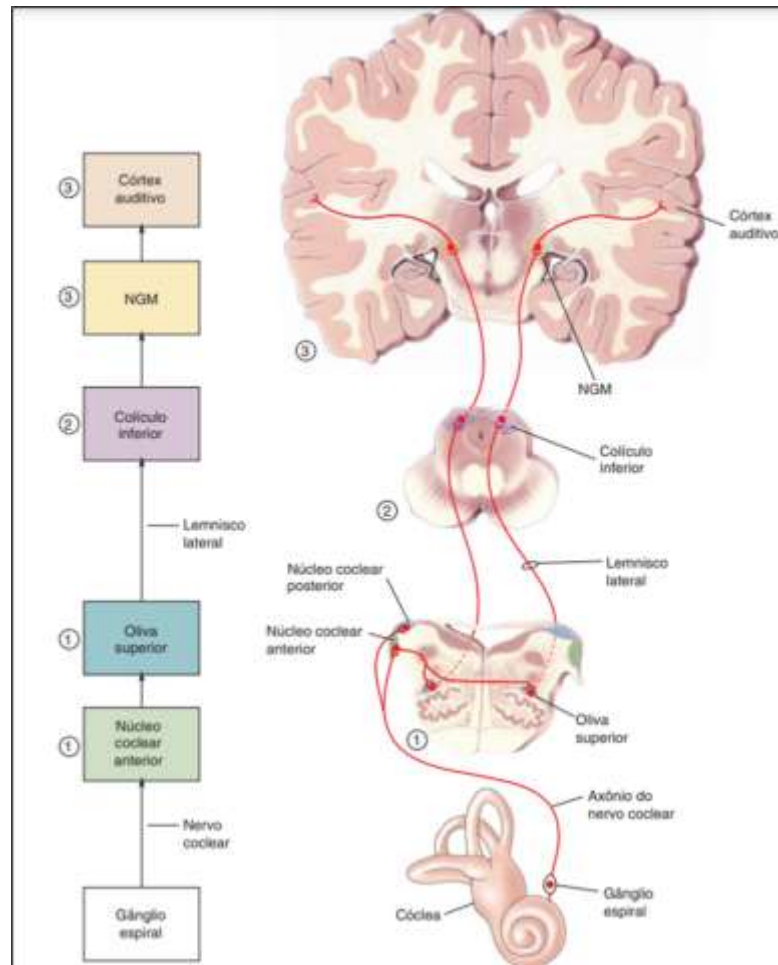


Fonte: Bonaldi *apud* Boéchat (2015)

4.2.1 Via Auditiva Central

As células sensoriais do órgão de Corti, quando estimuladas pela energia mecânica de ondulação dos líquidos cocleares, são despolarizadas e liberam neurotransmissores excitatórios que estimulam o gânglio espiral e o nervo auditivo. Dessa forma, a informação é transmitida por toda a via auditiva central, passando por diversas estações (núcleos cocleares, complexo olivar superior, núcleos do lemnisco lateral, colículo inferior, corpo geniculado medial e córtex auditivo), constituindo a via auditiva aferente (Figura 3) (Teixeira *et al.*, *apud* Boéchat, 2015).

Figura 3 – Sistema auditivo central (vias auditivas)



Fonte: adaptado de Bonaldi *apud* Boéchat (2015) .

A transmissão do sinal acústico, após a passagem pelo órgão de Corti, ocorre através das aferências do gânglio espiral que entram no tronco encefálico através do nervo vestibulococlear e seguem de forma ascendente por toda via auditiva, constituído a porção central da audição. E, à medida que vai percorrendo esse trajeto através do tronco encefálico, as propriedades de respostas das células tornam-se mais diversificadas e complexas (Teixeira *et al.*, *apud* Boéchat, 2015).

O núcleo coclear é o primeiro centro auditivo localizado na via auditiva central recebendo informações do gânglio espiral do órgão de Corti através das fibras aferentes primárias. E, a nível do bulbo, ocorre a ramificação do axônio, permitindo a ocorrência da primeira sinapse, simultaneamente, com neurônios do núcleo coclear posterior e do núcleo coclear anterior, ipsilaterais à cóclea, de onde os axônios se originam. A partir daí, as fibras nervosas seguem para o complexo olivar superior de ambos os lados, ocorrendo a segunda

sinapse (Aquino, A.; Araújo, *apud* Aquino, A. M. C. M., 2002; Burguetti; Carvallo, 2008). Nesse ponto, nota-se uma afluência muito grande de fibras nervosas de ambas as orelhas, possibilitando a localização da fonte sonora e a audição binaural (Aquino, A.; Araújo, *apud* Aquino, A. M. C. M., 2002).

Os axônios dos núcleos olivares ascendem formando um conjunto de axônios no lemnisco lateral, passando para o colículo inferior no mesencéfalo. O colículo inferior é o centro de conexão de todas as vias auditivas ascendentes, formando uma grande estação sináptica mandatória para, praticamente, todas as informações da via auditiva, inclusive, da via descendente (Teixeira *et al.*, *apud* Boéchat, 2015). Os neurônios do colículo inferior enviam seus axônios sem cruzar para a região contralateral, ao núcleo geniculado medial, localizado no tálamo e projeta-se ao córtex auditivo no lobo temporal. As células neurais na região do núcleo geniculado medial são sensíveis aos sons complexos, como os da fala, diferente da simples seletividade para frequências, como observado nos neurônios do núcleo coclear (Oliveira, *apud* Costa, Cruz, 2006).

Por outro lado, partem de algumas dessas estações as vias eferentes, com características inibitórias ou excitatórias, cujo destino final são as células sensoriais. A via mais elucidada é a olivococlear medial e lateral que partem do núcleo do complexo olivar superior. A via olivococlear lateral não cruza a via auditiva e termina nas CCI; já a via olivococlear medial cruza a via auditiva para o lado contralateral em 64 a 75% de suas fibras e faz conexão com as CCE (Teixeira *et al.*, *apud* Boéchat 2015). E têm como principais funções a modulação das células ciliadas, proteção contra ruído e melhora na detecção da fonte sonora em ambientes ruidosos (Burguetti; Carvallo, 2008; Fronza *et al.*, 2011).

4.3 AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO: A APLICAÇÃO DE CADA TESTE

A avaliação audiológica permite determinar a integridade do sistema auditivo, por identificar as alterações auditivas e classificá-las quanto ao topodiagnóstico, ao grau e à configuração. Os testes e os exames de primeira escolha, empregados com essa finalidade, incluem: audiometria tonal liminar e vocal, imitanciométrica e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE).

4.3.1 Audiometria tonal liminar e vocal

A audiometria tonal liminar, apesar de ser uma avaliação subjetiva, é considerado como o teste padrão-ouro para a investigação da sensibilidade auditiva, por avaliar a funcionalidade de todas as estruturas envolvidas na audição. Nesse teste é realizada a pesquisa do limiar auditivo, ou seja, a menor intensidade em que o indivíduo consegue ter uma percepção do som apresentado. Com esses resultados, é possível identificar, audição normal ou perda auditiva com informações do grau e tipo (Lopes; Munhoz; Bozza, 2015).

A audiometria vocal ou logaudiometria possibilita avaliar a habilidade de detectar e reconhecer a fala em limiares mínimos e de conforto, através da apresentação de uma lista de palavras. O limiar de reconhecimento de fala (LRF) é o menor nível de intensidade em que o indivíduo detecta e repete, corretamente, 50% das palavras que são apresentadas (trissílabas e polissílabas). O índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) analisa o percentual de inteligibilidade no reconhecimento da fala, em uma intensidade fixa através da repetição de uma lista de 25 palavras (monossílabas e dissílabas) foneticamente balanceadas (Lopes; Munhoz; Bozza 2015).

Esses testes mostram como o indivíduo responde a estímulos de fala em condições de escuta satisfatórias e seus resultados demonstram a eficiência comunicativa dos indivíduos. Eles também contribuem para o diagnóstico diferencial de alterações ao longo da via auditiva, pois, alterações bioquímicas, falha no mecanismo celular da cóclea ou doenças da orelha interna e vias auditivas retrococleares, levarão a um comprometimento na transdução do som prejudicando a compreensão de fala. E nesses casos, o reconhecimento de fala é ruim e não compatível com os limiares audiométricos, sendo assim, o reconhecimento de fala nem sempre pode ser presumido pelos limiares tonais, o que torna a logaudiometria um instrumento clínico indispensável (Fernandes; Sousa; Costa-Guarisco, 2014; Zaboni; Iorio, 2009).

4.3.2 Medidas de imitância acústica

A imitanciometria é uma técnica objetiva, composta pela medida da timpanometria e dos reflexos acústicos estapedianos. A timpanometria avalia a condição da orelha média, verificando o grau de mobilidade da cadeia tímpano-ossicular, decorrente da variação de

pressão do ar introduzida no meato acústico externo (MAE). As variações de mobilidade de membrana timpânica provocam variação na absorção do som, que também é introduzido no MAE, indicando o grau de admitância. Essa dinâmica (pressão *versus* admitância) é mostrada, graficamente, através de uma curva timpanométrica. No pico dessa curva, acontece a máxima admitância, quando a pressão na orelha média e do MAE são iguais, ocorrendo o maior relaxamento da membrana timpânica (Carvalho; Sanches, *apud* Boéchat, 2015).

Outra importante medida realizada com esse teste é a pesquisa do limiar do reflexo acústico. Esse reflexo é uma contração involuntária do músculo estapédio em resposta a um estímulo sonoro de alta intensidade, com a finalidade de enrijecer o sistema tímpano-ossicular e promover proteção da orelha interna, além de outras funções, como a separação do sinal auditivo de ruídos internos do próprio corpo e (ou) do ambiente, e na atenuação das frequências graves dos sons da fala (Carvalho; Sanches, *apud* Boéchat, 2015).

Importantes centros processadores da informação auditiva estão distribuídos desde a cóclea até o córtex auditivo. No tronco encefálico, encontram-se os núcleos cocleares e o complexo olivar superior (COS), que processam a informação auditiva e desencadeiam o arco reflexo, via sistema eferente. Pois, dessas regiões, partem as fibras nervosas descendentes em direção à cóclea pelo sistema olivococlear medial (Guinan, 2006). Desse modo, é possível verificar o funcionamento dessa região através da pesquisa do limiar do reflexo acústico estapediano, considerando o limiar como a menor intensidade acústica capaz de desencadear a contração desse músculo (Jerger, 1970).

Desse modo, a captação dos reflexos acústicos depende da integridade do sistema aferente (sensorial), do sistema eferente (motor) e das vias auditivas de associação. A resposta do arco reflexo ocorre bilateralmente e de forma simultânea, após a estimulação sonora, mesmo quando essa estimulação é unilateral. Dessa forma, a captação pode ser feita contra ou ipsilateralmente ao estímulo sonoro. Na prática clínica, o limiar do reflexo é pesquisado nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, utilizando-se tons puros, com intensidade entre 70 e 100 dBNA, acima do limiar auditivo (Pereira; Anastasio, *apud* Boéchat, 2015).

Esses núcleos também participam no processamento auditivo, então, é possível que haja uma disfunção em alguns destes núcleos e que tenham repercussão nas alterações do reflexo acústico e falhas nas habilidades auditivas, como localização, atenção seletiva, reconhecimento de fala no ruído, compreensão e discriminação de frequência que são importantes funções envolvidas na comunicação e aprendizagem (Meneguello *et al.*, 2001).

4.3.3 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE)

O exame do PEATE é um teste objetivo cuja principal finalidade, é investigar a integridade eletrofisiológica da via auditiva central. São utilizados estímulos auditivos para produzir os biopotenciais, que são observados em diferentes regiões da via auditiva, desde o nervo auditivo até o tronco cerebral. Essa atividade elétrica neural é captada através de eletrodos de superfície. Dessa forma, são identificados setes sítios geradores, com localidades definidas, denominadas ondas: ondas I e II – nervo auditivo (porção distal e proximal ao tronco encefálico, respectivamente); III – núcleo coclear; IV – complexo olivar superior; V – lemnisco lateral; VI – colículo inferior; e VII – corpo geniculado medial. No entanto, as latências absolutas das ondas I, III e V são as mais consistentes e apresentam maiores amplitudes, sendo as mais investigadas, bem como os intervalos interpicos I-III, I-V, III-V e I-V (Matas; Magliario, *apud* Boéchata, 2015).

As medidas das latências absolutas e dos intervalos, fornecem importantes evidências funcionais na prática clínica. O intervalo I-III reflete a atividade do nervo coclear e do tronco encefálico inferior, enquanto o intervalo III-V repercute a funcionalidade do tronco encefálico superior. Já o intervalo I-V representa todo o trajeto da informação auditiva do nervo auditivo até os núcleos do lemnisco lateral e tratos do tronco encefálico (Galambos; Hecox, 1978).

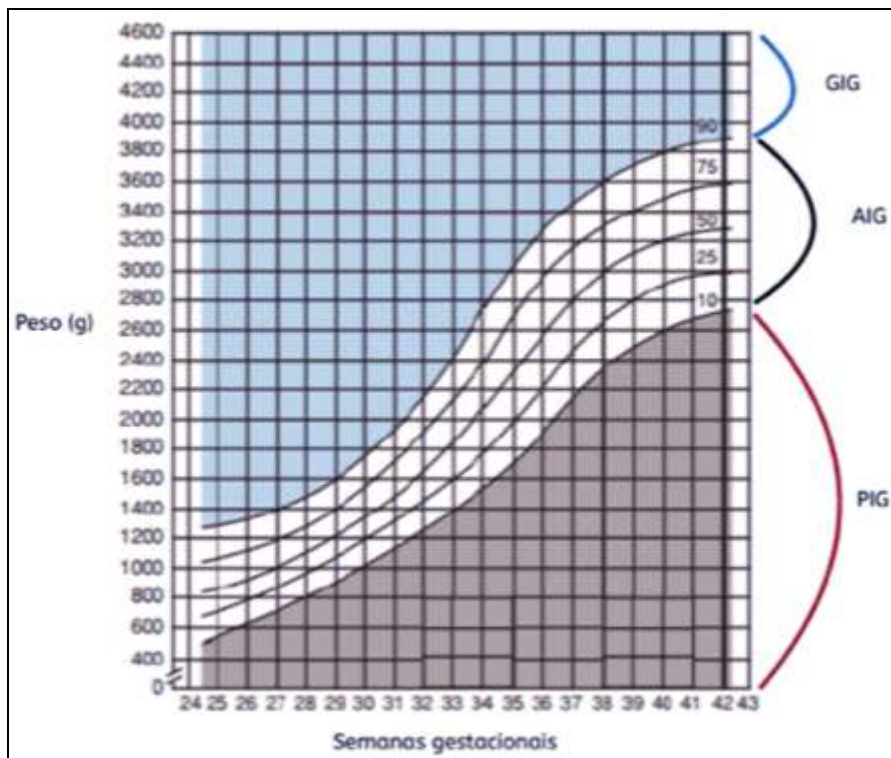
A pesquisa do PEATE tem sido recomendada como uma boa forma de investigar processo de maturação da via auditiva e de sua integridade funcional. Pois, os resultados do PEATE captam a sincronia das estruturas envolvidas nesse processo, então, fatores como processo de mielinização incompleto das fibras da via auditiva, qualidade e número das sinapses, crescimento axonal, alteram o surgimento das ondas. Refletindo na diminuição da amplitude dos biopotenciais, mas se observa, principalmente, o aumento do tempo de latência das respostas e alterações dos intervalos interpicos, pelo atraso do processamento da informação auditiva (Abernathy *et al.*, 2015).

4.4 CRIANÇAS PIG A TERMO: DEFINIÇÕES E CAUSAS

Ao nascerem, os bebês são avaliados em relação ao peso, comprimento, idade gestacional e sexo. Estes dados permitem aos profissionais determinar o diagnóstico de

normalidade do crescimento fetal, comparando os dados individuais do recém-nascido com curvas de referência (Alexander *et al.*, 1996). A partir dessas informações, o recém-nascido é classificado em três categorias, i) Pequeno para Idade Gestacional (PIG), que são aqueles em que o peso ou comprimento ao nascer está abaixo do percentil 10 de todos os bebês ajustados para a idade gestacional; ii) Adequado para a Idade Gestacional (AIG), cujo peso está entre os percentis 10 e 90; iii) Grande para a Idade Gestacional (GIG), cujo peso encontra-se acima do percentil 90 (Guedes *et al.*, 2022; Matas; Magliario, *apud* Boéchata, 2015) (figura 4). Ainda de acordo com a idade gestacional, os recém-nascidos são classificados como pré termo, menores do que 37 semanas ao nascimento; a termo, cuja idade gestacional situa entre 37 a 41 semanas e 6 dias e pós-termo acima de 42 semanas completas (Spong, 2013).

Figura 4-Classificação de recém-nascido por peso de nascimento e idade gestacional



Fonte: Portal Wemedes (2021)

Os estudos apontam que o nascimento PIG e os distúrbios do neurodesenvolvimento estão, estritamente, relacionados com os fatores de RCIU, que podem ser decorrentes de desordem cromossômica, doença materna, infecção intrauterina, disfunção placentária, gestação múltipla, baixa estatura materna, uso de drogas, tabagismo, dentre outras causas (Sharma; Shastri; Sharma, 2016; Tourinho; Reis, 2012). Os efeitos observados são uma desaceleração do crescimento fetal, impedindo que ele alcance o seu potencial de crescimento

e desenvolvimento esperado (Goto *et al.*, 2005). O número de gestação sujeitas aos fatores de RCIU são seis vezes maiores em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento quando comparados aos países desenvolvidos e essa incidência pode ser ainda maior pela subnotificação de nascidos vivos nesses países (Sharma; Shastri; Sharma, 2016).

Devido às repercussões negativas ao feto, a RCIU tem sido aceita como um problema de saúde pública, pois, em questão de sequelas com desfechos desfavoráveis perinatais, como mortalidade e morbidade, perde apenas para os nascimentos prematuros (Murray *et al.*, 2015). A literatura tem apontado para uma forte associação entre os fatores de RCIU o comprometimento significativo de neurodesenvolvimento (Alkalay; Graham; Pomerance, 1998; Mullis; Tonella, 2008; Wienerroither *et al.*, 2001).

As RCIU, quando associadas aos fatores maternos, sobretudo ao estado nutricional, refletem em disfunções no organismo a longo prazo, que se apresentam de forma heterogênea e imprevisível, afetando de diferentes formas o desenvolvimento de cada indivíduo (Villar *et al.*, 1984). Durante a gestação, o feto pode ser submetido a inúmeros agravos com duração e intensidade variável ao longo dos nove meses. Isso irá determinar o padrão de crescimento do feto, que tem sido classificado em assimétrico, causado pela insuficiência placentária no período final da gestação, sendo que ao nascimento o peso estará reduzido, com estatura e perímetro cefálico normais. Já o crescimento simétrico tem sido atribuído aos distúrbios genéticos ou infecção intrínseca ao feto, bem como as influências ambientais, causando uma desaceleração durante todo o período gestacional, com maiores comprometimentos no peso, perímetro cefálico e estatura, que estão reduzidos (Angrisani *et al.*, 2015; Goto *et al.*, 2005).

Na avaliação do PEATE de recém-nascidos PIG a termo, filhos de mãe hipertensas, observou-se uma redução das latências absolutas e intervalos interpicos indicando uma aceleração da condução sonora no tronco encefálico, não observada em outros PIG sem hipertensão materna ou ao grupo AIG. Já em gêmeos PIG sem fator etiológico, o atraso no tempo de condução, foi associado às consequências da desnutrição, provavelmente, como resultado da deficiência de ácidos graxos essenciais. Esses dados, em conjunto, indicam que as numerosas causas de RCIU podem ter consequências diferentes de desenvolvimento cerebral (Sarda *et al.*, 1992). Em outro estudo em que o fator de risco conhecido para a RCIU era a desnutrição materna, houve um prolongamento limítrofe da onda V e do intervalo I-V no grupo com 25 neonatos PIG, sendo os baixos níveis de hemoglobina glicada materna, o único fator significativamente associado a essas alterações (Mahajan *et al.*, 2003). Adicionalmente, procurando verificar possíveis diferenças de maturação da via auditiva decorrentes da proporcionalidade corporal, lactentes nascidos PIG foram separados em dois grupos, um de

assimétricos (peso reduzido, com estatura e perímetro cefálico, normais) e simétricos (peso, perímetro cefálico e estatura, reduzidos). Não se diferenciaram do ponto de vista auditivo e seguiu o padrão dos lactentes do grupo AIG. O tempo de permanência no agravo intrauterino não foi determinante para prejuízos auditivos (Angrisani et al., 2015).

Em um cenário ideal, seria importante a adoção de estratégias para a realização de triagem para restrição de crescimento fetal, no primeiro ou segundo trimestre gestacional, para identificar bebês pequenos e diferenciar entre aqueles que são saudáveis e aqueles que são, patologicamente, pequenos (Figueras *et al.*, 2018). A partir desses dados, seria mais fácil o acompanhamento dessas crianças a longo prazo, por uma equipe multidisciplinar, realizando as intervenções necessárias em cada caso, procurando compensar as restrições de crescimento intrauterino.

4.5 CRIANÇAS PIG A TERMO: REPERCUSSÕES AUDITIVAS

Mesmo sendo uma condição de risco para a saúde geral, os dados referentes às repercussões auditivas de crianças PIG a termo, são poucos. Em nossa revisão de literatura, procuramos reunir os estudos que tinham como objetivo investigar aspectos auditivos de nascidos a termo, onde o único fator de risco para a saúde auditiva era a condição PIG. Nesse cenário, poucos foram os estudos encontrados tanto na literatura nacional como na internacional, mesmo sem a determinação de um período das publicações. No Brasil, os dados encontrados foram apenas de um único grupo de pesquisa.

Essas buscas revelaram que o início dos estudos com esse propósito se deu no ano de 1986. Um estudo do tipo transversal, utilizando o PEATE para avaliar a maturação cerebral, a nível de tronco encefálico no período neonatal. Este estudo registrou um atraso significativo para o aparecimento das ondas III e V e do intervalo interpico I-V no grupo PIG, possivelmente, por alteração da via auditiva central, devido à desnutrição fetal sofrida e não um componente periférico (Saintonge *et al.*, 1986). No entanto, esse estudo apresenta viés metodológico, por incluir recém-nascidos a partir de 36 semanas no grupo PIG a termo.

No ano de 1987, iniciaram-se as investigações das repercussões da condição de nascimento PIG na via auditiva. Nesse período, também se consolidaram as evidências da relação dos fatores de RCIU com problemas de maturação da via auditiva em nascidos PIG. Pois, anteriormente, três hipóteses foram levantadas para responder as implicações dos fatores

de RCIU no sistema nervoso central. A primeira, mais aceita pela literatura, pressupõe um (i) retardo do funcionamento neurossensorial. Acredita-se que, após o sexto mês de gestação, o feto entra em um rápido período de crescimento cerebral com aumento das estruturas dendríticas e conectividade sináptica, que podem continuar até o terceiro ou quarto ano de vida. Então, as RCIU desaceleram o curso do desenvolvimento normal dessas funções (Commey; Fitzhardinge, 1979). A segunda, não muito aceita, pressupõe que ocorra uma (ii) aceleração do funcionamento neurossensorial, ou seja, as injúrias sofridas pelo feto, induzem um grau de maturação mais precoce (Amiel-Tison, 1980). Já a terceira teoria, (iii) indica que não há diferenças significativa entre grupos PIG e AIG (Westwood *et al.*, 1983).

Mais tarde, em 1988, utilizando-se da estratégia de variação da intensidade do estímulo no PEATE (60-80 dB), com o objetivo de investigar imaturidade funcional da via auditiva, que poderia ser detectada através do prolongamento da latência, pela redução da intensidade do estímulo. Os autores não verificaram diferenças entre os grupos PIG e AIG a termo, por outro lado, o encurtamento do intervalo I-V observado 8 recém-nascidos PIG pré-termo, estaria, essencialmente, ligado ao alongamento da onda I, indicando imaturidade na região basal da cóclea e não um desenvolvimento precoce da função neural auditiva do tronco encefálico em bebês PIG (Soares *et al.*, 1988).

Em 1991, um estudo do tipo coorte prospectivo longitudinal foi conduzido com o objetivo de avaliar o tempo de condução do tronco encefálico precoce (região inferior) pelo intervalo I-III e tardio (superior) pelo intervalo III-V, em 178 crianças controles (AIG) e em 28 com retardo de crescimento intrauterino (PIG), através da razão dos intervalos III-V/I-III. Os autores acreditavam que essa razão, poderia ter uma maior sensibilidade e precisão em detectar e diferenciar as lesões do tronco encefálico inferior ou superior, especialmente as suspeitas ou sutis, que seriam dificilmente vistas com as latências absolutas e os intervalos interpicos, sozinhos. Nesse estudo, no grupo PIG, os intervalos I-V, I-III e III-V mostraram tendência de desenvolvimento compatível com os pares AIG. Por outro lado, a relação III-V / I-III sugeriu um desenvolvimento mais lento da via auditiva no grupo PIG, diferindo do normal esperado, por possível influência dos fatores de RCIU (Jiang *et al.*, 1991).

Discordando dos estudos anteriores, no ano de 1992, foi observada uma aceleração do tempo de condução do tronco cerebral através do intervalo I-V curto em recém-nascidos PIG (a termo e pré-termo), em que o fator RCIU foi a hipertensão materna. Os autores associaram os resultados com base nas alterações do número de neurotransmissores e sistemas catecolaminérgicos, comuns em fetos após longo período de estresse durante a gestação. Já para os gêmeos PIG a termo sem hipertensão materna, o tempo de condução atrasado, foi

indicativo da desnutrição, provavelmente como resultado da deficiência de ácidos graxos essenciais. Os autores acreditam que esses dados, em conjunto, demonstram que bebês PIG representam uma população heterogênea e os numerosos fatores de RCIU podem ter consequências diferentes no desenvolvimento cerebral (Sarda *et al.*, 1992).

Mais tarde, em 1996, procurando melhor investigar essa teoria através do estudo do desenvolvimento funcional pela maturação da via auditiva, o parâmetro foi em um grupo de 28 crianças PIG a termo, comparadas a 125 crianças AIG e no estudo de outro subgrupo com crianças PIG pré-termo, comparadas a outras pré-termo AIG. Apenas no subgrupo dos pré-termos PIG observaram menor tempo de latência da onda V. Já nos grupos a termo, não observaram diferenças entre PIG e AIG, apenas uma ligeira vantagem para a orelha direita, mais pronunciada no interpicos I- III (Eldredge; Salamy, 1996).

Quando o fator RCIU investigado foi a desnutrição materna, o estudo clínico prospectivo, o parâmetro foi conduzido com 25 lactentes saudáveis PIG nascidos a termo entre 38 e 41 semanas, filhos de mães desnutridas e comparados a 25 lactentes a termo AIG pareados por sexo e idade gestacional, filhos de mães saudáveis. Embora, não houvesse diferenças significantes do ponto de vista estatístico. As latências absolutas da onda V e intervalo interpicos I-V, apresentaram-se no limite superior da normalidade no grupo PIG. Os autores atribuíram esse prolongamento aos baixos níveis de hemoglobina glicada materna e ao fator da desnutrição materna que apresenta pouco impacto no desenvolvimento cerebral intrauterino (Mahajan *et al.*, 2003).

Um estudo brasileiro do tipo transversal multicêntrico, com o objetivo de verificar se a condição PIG seria um indicador de risco para alteração auditiva retrococlear, avaliou recém-nascidos entre 2 a 12 dias pós-nascimento. Dos 47 participantes do grupo PIG, 38% apresentaram PEATE alterado, desses, nove tinha apenas a condição PIG como fator indicativo de risco. Curiosamente, dos 39 pertencentes ao grupo controle AIG sete (18%) tiveram alteração. Sendo possível concluir que recém-nascidos em ambas condições PIG ou AIG, estão suscetíveis às alterações auditivas central, transitórias ou permanentes. Nesse estudo, não ficou claro em quais ondas ou intervalos interpicos ocorreram as anormalidades, apenas informam, se os resultados do PEATE foram normais ou alterados (Angrisani *et al.*, 2012).

Esse mesmo grupo de pesquisadores, no ano de 2013, em estudo transversal, verificou as influências do sexo e a relação peso/idade gestacional nas respostas do PEATE em recém-nascidos pré-termo e a termo PIG, comparados ao grupo controle AIG. Sem diferenças entre os grupos nas latências e intervalos interpicos, independentemente, da idade gestacional ou

sexo (Angrisani *et al.*, 2013). Mais tarde, com estudo longitudinal, avaliaram os grupos PIG e AIG em três períodos (neonatal, três e seis meses), para acompanhar a maturação da via auditiva ao longo do tempo. Sem diferenças significativas no período neonatal aos três meses. Aos seis meses, os grupos apresentaram diferenças na onda III e no intervalo interpico I-III. Outro achado foi uma diminuição mais acelerada no tempo de condução do nascimento até o terceiro, do que deste para o sexto mês de vida no grupo PIG. Já no grupo AIG, ocorreu uma diminuição progressiva no período estudado (Angrisani *et al.*, 2014).

Em 2015, procurando verificar se a proporcionalidade corporal decorrente de danos sofridos durante a gestação interferia no processo de maturação da via auditiva de lactentes nascidos PIG, estes, então, foram divididos em dois grupos: assimétrico (o dano ocorreu no final da gestação) e simétrico (o dano esteve presente durante toda a gestação). A avaliação foi realizada no período neonatal e aos 6 meses. Nos dois momentos de avaliação, os grupos não se diferenciaram do ponto de vista auditivo, indicando que tempo de permanência no agravo uterino não apresentou risco auditivo nessa população estudada (Angrisani *et al.*, 2015).

Por último, em 2020, com o objetivo de realizar o monitoramento eletrofisiológico do sistema auditivo central em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional, para verificar a ocorrência de eventuais disfunções neurais nesse sistema, empregando-se os exames do PEATE e do potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL), no período neonatal, aos 6 meses e aos 3 anos de idade. As crianças PIG a termo apresentaram maior ocorrência de alterações, observadas no aumento da latência das ondas III e V e interpicos I-III e I-V e todas apresentaram resultados normais do PEALL (Angrisani *et al.*, 2020).

A maioria dos estudos que foram encontrados através da metodologia de busca empregada tinha, como principal objetivo, a investigação da maturação da via auditiva através do emprego do teste do PEATE e o período de investigação mais prevalente foi o neonatal. O que possibilitou a realização de uma revisão sistemática com meta-análise, conforme pode ser observado na sessão de resultados, no artigo 1: “*Maturação da via auditiva em crianças nascidas a termo pequenas para a idade gestacional: revisão sistemática com meta-análise*”.

4.6 CRIANÇAS PIG A TERMO: ASPECTOS DE NEURODESENVOLVIMENTO, APRENDIZAGEM E LINGUAGEM

O grupo PIG é, marcadamente, conhecido por apresentar as maiores taxas de mortalidade infantil ou sofrer diversos prejuízos ao longo da vida (Cutfield; Ayyavoo, 2021;

Kaluarachchi *et al.*, 2021; Murray *et al.*, 2015; Qi; Wang; Mao, 2021). Essas alterações ficam mais evidentes quando essas crianças são comparadas com as AIG, mesmo apresentando idade gestacional semelhante, mas o fato de alguma restrição de crescimento intrauterino, por exemplo, ter afetado um grupo de crianças, já é o suficiente para colocá-las em desvantagens.

Dentre as prováveis implicações do nascimento PIG, muitos estudos têm sido direcionados para uma maior investigação das alterações globais ou específicas de linguagem, comportamentais, de aprendizagem e neurodesenvolvimento. E concordam que recém-nascidos PIG a termo apresentam maiores chances de desenvolverem déficits cognitivos leves, dificuldades de aprendizagem e baixo desempenho escolar na infância e adolescência (Hollo *et al.*, 2002; Sommerfelt *et al.*, 2000), déficit de atenção e hiperatividade (O’Keeffe *et al.*, 2003) menor capacidade cognitiva em matemática e compreensão de leitura (Clayton *et al.*, 2007).

De uma população de 4.189 bebês a termo nascidos no Reino Unido, 1.064 eram PIG. As crianças PIG foram incluídas em um estudo do tipo coorte prospectivo, com avaliações de medidas de qualidade de vida (como desempenho escolar, grau de escolaridade, ocupação, renda, dentre outras) aos 5, 10, 16 e 26 anos de idade. Os adultos PIG apresentaram os piores índices no desempenho escolar e realização profissional em comparação com adultos AIG (Strauss, 2000). Adicionalmente, foi observado um maior número de processos fonológicos que alteram a estrutura da sílaba, em crianças PIG de 04 a 07anos quando comparado ao grupo AIG (Rios *et al.*, 2022).

Uma revisão sistemática com meta-análise procurou responder se o desenvolvimento motor e cognitivo de crianças nascidas PIG a termo seria inferior ao grupo AIG. Os estudos, reunidos, resultaram em um total de 7.861 bebês PIG e 91.619 bebês AIG. As avaliações de desenvolvimento neurológico demonstram pontuações mais baixas nas crianças PIG. E os autores alertam que crianças PIG apresentam maior risco de desenvolver problemas de neurodesenvolvimento, incluindo menor inteligência, atrasos psicomotores, baixa competência social e comprometimento cognitivo (Arcangeli *et al.*, 2012).

Em se investigando, especificamente, a aquisição da linguagem mensalmente, um grupo de 10 RN PIG a termo, foi comparado a outros 10 RN AIG, pré termo e também com 47 RN AIG a termo. O que se observou no grupo PIG foi um atraso na expressão de balbucios no 9º mês e, no 12º mês, persistiu no atraso, estatisticamente, significativo no grupo marcado pela presença de balbucio polissilábico. Esses desvios, se não corretamente cuidados, podem afetar o processo de desenvolvimento da linguagem e atraso na fala (Oliveira; Lima; Gonçalves, 2003).

Apesar desse conhecimento, ainda por volta do ano 2000, não se tinham muitas informações sobre as diferenças entre PIG e AIG em idade escolar, além dos anos pré-escolares, já conhecidos. Em avaliação de 46 crianças PIG, comparadas com outras 46 AIG na faixa etária de 8 a 16 anos, investigou-se os aspectos comportamentais, problemas de atenção e função cognitiva. Então, observou-se que as crianças PIG apresentaram importantes problemas comportamentais, como delinquência, agressividade, ansiedade e depressão, bem como baixo QI verbal (Yi; Yi; Hwang, 2016).

Recentemente, outra revisão sistemática com meta-análise, reuniu estudos para melhor elucidar os resultados cognitivos (escores mentais, cognitivos ou de QI e comprometimento intelectual limítrofe) de crianças nascidas pré-termo e a termo durante os primeiros 12 anos de vida. Um total de 2.230 crianças nascidas a termo PIG foram incluídas nas análises. Essas crianças apresentam resultados cognitivos comparáveis aos observados em crianças prematuras. E os autores alertam que as crianças PIG por serem a termo, podem ser negligenciadas e podendo não ser, devidamente, reabilitadas (Sacchi *et al.*, 2020).

Os distúrbios auditivos retrococleares experimentados pelos indivíduos PIG, relatados na literatura, podem contribuir para os piores desempenhos cognitivos observados nesses estudos, cujas evidências apontam uma associação positiva entre os distúrbios auditivos de processamento auditivo central por alterações na via auditiva central (Attoni; Mota, 2010; Coelho *et al.*, 2007; Marotta; Quintero; Marone, 2002; May; Budelis; Niparko, 2004; Meneguello *et al.*, 2001; Rios *et al.*, 2022; Viggedal; Carlsson; Hugdahl, 2004).

5 METODOLOGIA

O presente estudo tem como proposta de investigação, o impacto da condição de nascimento pequeno para a idade gestacional a termo no sistema auditivo. E, para melhor compreender se a condição de nascimento PIG interfere no sistema auditivo, realizou-se uma pesquisa na literatura e foram encontrados poucos dados sobre essa temática. Então, pensando no aprofundamento do tema e na compreensão dos desfechos auditivos nessa população, foi escrito um artigo de revisão sistemática com meta-análise (artigo 1).

Para esse estudo, realizou a busca de artigos nas principais bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pub Med Central, América Latina e Caribe Literatura em Ciências da Saúde e Biblioteca Virtual de Saúde. Em que relataram algum procedimento de avaliação do sistema auditivo em indivíduos PIG a termo, quando comparados com um grupo de indivíduos, adequados para a idade gestacional. Os artigos quando disponíveis na íntegra foram considerados e sem estabelecer um limite de ano de sua publicação, pensando em aumentar o maior número de estudos na revisão sistemática.

No segundo momento, a fim de melhor investigar a existência de alterações na via auditiva em crianças maiores, nascidas PIG a termo, foi realizado um estudo original, do tipo transversal e analítico (artigo 2). A amostra geral foi composta por 36 participantes de ambos sexos, na faixa etária de 05 a 09 anos de idade, divididos em dois grupos: grupo estudo-crianças PIG (n=24) e grupo controle-crianças AIG (n=12). E os aspectos clínicos (peso ao nascimento e idade gestacional) e a audição foram analisados. E como forma de avaliação auditiva, pesquisou-se os limiares auditivos tonais e vocais, os reflexos acústicos contralaterais e os potenciais evocados de tronco encefálico, executados após aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da maternidade Climério de Oliveira da UFBA, sob o nº 2.174.110/2017.

Os participantes da pesquisa foram recrutados de uma coorte que realizou o acompanhamento de crianças nascidas PIG por uma equipe multidisciplinar, oriundas de ambulatórios de *follow-up* de recém-nascidos (RN) PIG, RN de alto risco e de aleitamento materno de hospitais públicos da cidade de Salvador-BA, nascidas no mesmo período. E os procedimentos de avaliação da audição foram conduzidos em uma clínica escola de Fonoaudiologia de uma Universidade Pública, localizada em Salvador-Bahia.

6 RESULTADOS

Seguindo as normas e orientações do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, os resultados da tese foram apresentados em forma de artigo. Foram elaborados dois artigos de acordo com o objetivo do estudo. O artigo 1, já publicado no *International Archives of Otorhinolaryngology* e o artigo 2, pronto para submissão.

6.1 ARTIGO 1

Maturação da via auditiva em crianças nascidas a termo pequenas para a idade gestacional: uma revisão sistemática com meta-análise

Dourivaldo Silva Santos ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4114-9114>

Luciene da Cruz Fernandes ² <http://orcid.org/0000-0001-9744-1432>

Mara Renata Rissatto - Lago ³ <https://orcid.org/0000-0001-5807-2718>

Ana Caline Nóbrega da Costa ⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6509-8702>

1- Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

2- Doutora em Medicina e Saúde Pública pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Docente do Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

3-Doutora em Medicina e Saúde Pública pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Docente do Departamento de Ciências da Vida da Universidade do Estado da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

4-Doutora e Mestre em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia. Docente do Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Artigo publicado: *Int Arch Otorhinolaryngol*.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758215>

ISSN:1809-9777.

RESUMO

Introdução: Fatores de restrição de crescimento intrauterino têm sido responsáveis pelo nascimento de bebês a termo, pequenos para a idade gestacional. Evidências científicas apontam que esta restrição pode provocar alterações no processo de maturação neural.

Objetivo: Analisar as latências absolutas e intervalos interpicos das ondas dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico de crianças nascidas a termo e pequenas para a idade gestacional para investigar se existem alterações de maturação neural nessa população.

Síntese de Dados: A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pub Med Central, América Latina e Caribe Literatura em Ciências da Saúde e Biblioteca Virtual de Saúde, que relatou avaliação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional comparados com um controle, adequado para a idade gestacional, ambos de nascimentos a termo, para todo o período disponível nas bases, até o dia 31 de outubro de 2021. Um total de 311 estudos foram encontrados na pesquisa da base de dados. E, deste total, 10 estudos foram incluídos para a revisão, sendo 5 elegíveis para a meta-análise, envolvendo um total de 473 participantes de ambos os sexos, sendo 193 participantes pertencentes ao grupo de estudo e 280 ao grupo controle. As diferenças entre os grupos só foram observadas na latência absoluta da onda V, IC 95% (0,02-0,15) $p < 0,01$. **Conclusão:** A condição pequeno para a idade gestacional é responsável por manifestações de disfunções na condução neural do tronco encefálico medidas pelos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico, provavelmente, pelo atraso processo de maturação da via auditiva dessa população.

Palavras-chave Nascimento a termo; recém-nascido pequeno para a idade gestacional; potenciais evocados auditivos do tronco encefálico.

INTRODUÇÃO

A classificação de crescimento fetal é realizada através da comparação de dados antropométricos do recém-nascido com as curvas de crescimentos de referência de uma população geográfica específica que relacionam o peso com a idade gestacional (Alexander *et al.*, 1996; Boguszewski *et al.*, 2011). O recém-nascido é considerado como pequeno para idade gestacional (PIG) quando o peso, ao nascer, é menor que o 10º percentil para aquela idade gestacional específica ou dois desvios padrão abaixo das normas estabelecidas nas tabelas de crescimento populacional, por outro lado, é considerado como adequado para a idade gestacional (AIG) quando o peso, ao nascer, está entre o percentil 10º e 90º e sem característica de desnutrição e retardo de crescimento (Sharma; Shastri; Sharma, 2016).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma alta incidência global de recém-nascidos PIG e vêm apresentando um aumento gradual nos últimos anos (Boguszewski *et al.*, 2011). A prevalência mundial atual está em torno de (9,7%), com a maior prevalência registrada no Sul da Ásia (45%) (Qi; Wang; Mao, 2021).

Muitos fatores de risco estão relacionados ao nascimento de crianças PIG, entre eles, as restrições de crescimento intrauterina (RCIU) que têm sido a grande responsável pelo baixo peso e estatura ao nascer. As RCIU são decorrentes de fatores maternos, placentários, fetais ou genéticos, podendo haver a combinação de qualquer um desses fatores durante a gestação (Alexander *et al.*, 1996; Boguszewski *et al.*, 2011). Com isso, são observados danos estruturais mínimos em neonatos PIG, associados a *déficits* hemodinâmicos e metabólicos cerebrais (Qi; Wang; Mao, 2021). Além disso, essa população de indivíduos PIG apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade quando comparadas com as crianças apropriadas para a idade gestacional (Yi; Yi; Hwang, 2016).

Desse modo, recém-nascidos PIG apresentam risco aumentado de comprometimento do neurodesenvolvimento (Arcangeli *et al.*, 2012; Clayton *et al.*, 2007; Yi; Yi; Hwang, 2016). As alterações de neurodesenvolvimento podem afetar a maturação da via auditiva em decorrência do atraso na maturação neurológica (Figueras *et al.*, 2018; Goto *et al.*, 2005).

Nesse sentido, o estudo dos potenciais evocados auditivos de tronco cerebral (PEATE) tem sido um exame padrão-ouro de investigação da maturação e integridade da via auditiva, da orelha interna até o tronco cerebral (Angrisani *et al.*, 2012; Esteves *et al.*, 2009). Pois os resultados do PEATE sofrem influência da maturação auditiva em decorrência do processo de mielinização das fibras da via auditiva, que alteram o surgimento das ondas (Jiang *et al.*,

1991; Sleifer *et al.*, 2007). Foi demonstrado através do estudo do PEATE, que recém-nascidos FIG apresentam atraso significativo no aparecimento das ondas III e V e do intervalo interpico I-V, indicando alteração da via auditiva dentro do tronco encefálico e não um comprometimento do aparelho auditivo periférico (Saintonge *et al.*, 1986). Posteriormente, foi demonstrado que o atraso significativo da onda I e a redução do intervalo interpico I-V na população FIG, estariam relacionados com a imaturidade da extremidade basal da cóclea (Soares *et al.*, 1988). Recentemente, demonstrou-se que crianças FIG tiveram aumento da latência das ondas III e V e dos interpicos I-III e I-V (Angrisani *et al.*, 2020). Em linha, tem sido indicado que os fatores pré-natais responsáveis pelas RCIU podem alterar o tempo de condução e o desenvolvimento do tronco cerebral superior ou a longo prazo do sistema nervoso, resultando em um achado abaixo do ideal (Jiang *et al.*, 1991). De fato, adultos jovens nascidos FIG apresentam redução do processamento auditivo e de funções de atenção seletiva (Viggedal; Carlsson; Hugdahl, 2004).

Considerando que crianças nascidas a termo, pequenas para a idade gestacional, decorrentes de alterações intrauterinas, podem apresentar comprometimento de neurodesenvolvimento ao longo da vida (Hwang, 2019; Murray *et al.*, 2015). O processo de maturação do tronco cerebral, pode ser afetada, mesmo com a presença de audição normal, comprometendo o processamento da informação auditiva (Casali; Santos, 2010; Stipdonk *et al.*, 2016). Dada a importância da aquisição e o desenvolvimento da linguagem e das habilidades auditivas nos primeiros dois anos de vida; e, nesse período, os primeiros seis meses são os mais importantes. Nesse sentido, o acompanhamento de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional merece especial atenção dos familiares e dos profissionais da saúde, que podem favorecer estimulação auditiva e linguística precoce e direcionadas, a fim de compensar as desvantagens no desenvolvimento neuropsicomotor, relatadas na população FIG, evitando dificuldades futuras. Assim, o objetivo dessa revisão sistemática com meta-análise foi analisar as latências absolutas e intervalos interpicos das ondas dos PEATE de crianças nascidas a termo e FIG para investigar se existem alterações de maturação neural nessa população.

REVISÃO DE LITERATURA

Estratégia de pesquisa bibliográfica

A busca de artigos foi realizada no mês de outubro de 2021, nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed Central (PMC), América Latina e Caribe Literatura em

Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) para todas as publicações geradas na busca, sem estipular um período cronológico de buscas. Diante dos poucos estudos com essa temática, a ampliação do período de busca permitiu encontrar um maior número de estudos possíveis, contribuindo para uma maior robustez de dados. Pesquisas manuais das citações bibliográficas dos artigos encontrados nas estratégias de buscas também foram realizadas.

A estratégia de busca foi construída de acordo com a metodologia PICO: i) A população do estudo incluiu recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, a termo; ii) Intervenção avaliação auditiva utilizando os potenciais evocados auditivos do tronco encefálico; iii) Comparação com o grupo adequado para a idade gestacional, a termo; iv) Desfecho/Resultados alterações ou normalidades auditivas observadas no teste do PEATE ou normalidade. Foram utilizados os descritores da lista Medical Subject Headings (MeSH) e sinônimos ou variações de cada descritor. As estratégias de buscas foram realizadas utilizando os operadores booleanos “OR” e “AND” com diferentes combinações dos seguintes descritores em inglês "Term Birth"[Mesh], "Infant, Small for Gestational Age"[Mesh], "Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem"[Mesh], "Hearing Loss"[Mesh] e "Hearing "[Mesh].

Seleção dos estudos

Foram selecionados estudos observacionais, transversais, coorte prospectivos e retrospectivos, analíticos e descritivos seguindo os seguintes critérios de inclusão: (i) incluindo recém-nascidos PIG a termos (> 37 semanas); (ii) comparação entre os grupos PIG e AIG; (iii) apresentassem os valores absolutos das médias e desvio padrão das latências das ondas e/ou intervalos interpicos do PEATE. Foram excluídos os estudos com recém-nascidos de alto risco.

Avaliação de qualidade

Os artigos encontrados através das estratégias de buscas passaram por avaliações de triagem e elegibilidade realizadas por dois investigadores independentes, que leram os títulos e resumos, a fim de identificar aqueles que atendessem aos critérios de inclusão ou aqueles que não pudessem ser claramente excluídos. As discordâncias foram resolvidas por consenso em reuniões de equipe. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra e, criticamente,

avaliados para garantir-se que estavam de acordo com os critérios para a revisão de meta-análise e os dados foram extraídos e registrados em um formulário de registro, pré-testado, permitindo comparações entre os estudos. As características dos estudos como autor, ano, título, desenho de estudo, população e amostragem, métodos de avaliação e principais resultados, foram registradas e a qualidade do estudo foi avaliada pelo *Newcastle-modificado Escala de Ottawa* (NOS), que foi adaptada para estudos transversais (Wells *et al.*, 2024). A escala possui três parâmetros de avaliação para os quais são atribuídos pontos: 1) seleção (quatro pontos), 2) comparabilidade (dois pontos) e 3) desfecho (três pontos). Na soma final, quanto maior a pontuação, maior a qualidade do estudo. A pontuação total para cada estudo são categorizadas da seguinte forma: 0–3 pontos, baixa qualidade; 4-6 pontos, qualidade apropriada; e 7–9 pontos, alta qualidade. Os dados foram relatados de acordo com a declaração PRISMA lista de verificação e um diagrama de fluxo de quatro fases foi produzido (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2012).

Análise estatística

A meta-análise foi realizada utilizando-se as médias das latências absolutas e intervalos interpicos, desvio padrão e número de sujeitos, dos grupos estudo (PIG) e controle (AIG) e intervalo de confiança de 95% (CI) e considerando um valor de $P < 0,05$ para significância estatística, utilizando o software Review Manager, versão 5.4.1. A heterogeneidade foi medida pelo teste do Qui-quadrado (o nível do teste $P = 0,1$) e pela estatística I^2 , com $I^2 \leq 50\%$ representando baixa heterogeneidade, $I^2 > 50\%$ indicando heterogeneidade moderada e $I^2 > 75\%$ indicando heterogeneidade alta (Higgins; Thompson, 2002).

Resumo dos resultados

As buscas nas bases de dados pesquisadas retornaram um total de 311 artigos. Destes, 18 eram elegíveis para leitura, análise e discussão entre os revisores com base nos critérios de inclusão, após isso, foram excluídos oito, estudos por não diferenciar os grupos pré-termo e a termo no momento da análise dos dados. Assim, 10 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1). Para a realização da meta-análise, foram incluídos 5 artigos, por utilizarem metodologias de estudos semelhantes e apresentaram os dados das médias e do desvio-padrão em valores absolutos, permitindo a realização da análise estatística.

Características gerais dos estudos

Os artigos utilizados nessa revisão foram publicados no período de 1991 a 2020 e quanto a classificação do estudo, são do tipo transversal (Angrisani *et al.*, 2012, 2013; Sarda *et al.*, 1992; Soares *et al.*, 1988) prospectivo longitudinal (Angrisani *et al.*, 2014, 2020; Jiang *et al.*, 1991) prospectivo (Mahajan *et al.*, 2003) e de coorte retrospectiva (Eldredge; Salamy, 1996). O principal objetivo dos estudos foi investigar a existência de diferenças na maturação da via auditiva, através do estudo das latências absolutas e intervalos interpicos do exame do PEATE entre recém-nascidos PIG comparados com um grupo controle AIG. Além disso, alguns estudos investigaram diferenças de gênero (Angrisani *et al.*, 2013; Eldredge; Salamy, 1996) de lateralidade (Eldredge; Salamy, 1996) influência da desnutrição materna (Mahajan *et al.*, 2003) e o impacto da hipertensão materna (Sarda *et al.*, 1992). Quanto à qualidade dos estudos incluídos na meta-análise, um estudo apresenta baixa qualidade (3 pontos) (Eldredge; Salamy, 1996) e os outros 4 estudos qualidade adequada entre 6 a 8 pontos. Mais detalhes sobre os estudos estão resumidos nos quadros 1 e 2.

Quadro 1- Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=5)

Estudo (autor, ano, local)	Idade Gestacional (semanas)	Época de Avaliação	Causa PIG	n PIG	n AIG	Principais desfechos
Jiang <i>et al.</i> (1991), China (Jiang <i>et al.</i> , 2009)	37-42	1 mês	RCIU, sem especificar	24	178	No grupo PIG, os intervalos I-V, I-III e III-V mostraram tendências de desenvolvimento semelhantes aos AIG. No entanto, a relação III-V / I-III seguiu um curso de desenvolvimento que diferiu notavelmente dos AIG.
Sarda <i>et al.</i> (1992), França (Sarda <i>et al.</i> , 1992)	38-40	Neonatal	Hipertensão materna	13	26	No grupo PIG filhos de mães hipertensas, apresentaram uma redução no tempo de condução no tronco cerebral em comparação com os outros bebês PIG de mães não hipertensas e AIG.
Soares <i>et al.</i> (1998), França (Soares <i>et al.</i> , 1988)	38-43	Neonatal	NR	25	25	O intervalo I-V foi mais curto em neonatos PIG.
Angrisani <i>et al.</i> (2015), Brasil (Angrisani <i>et al.</i> ,	37-41	Neonatal	RCIU, sem especificar	35	35	Sem diferenças entre os grupos. O tempo de permanência no agravo uterino não apresentou risco auditivo.

2015)						
Angrisani <i>et al.</i> (2020), Brasil (Angrisani <i>et al.</i> , 2020)	37-41	Neonatal	RCIU, sem especificar	4	4	Aumento da latência das ondas III e V e dos intervalos interpicos I-III e I-V, no grupo PIG.

Legenda. AIG, adequado para a idade gestacional; PIG, pequeno para a idade gestacional; NR, não relatado; n, número; Neonatal, 0-28 dias de vida; RCIU, restrição de crescimento intrauterino.

Fonte: dados da pesquisa

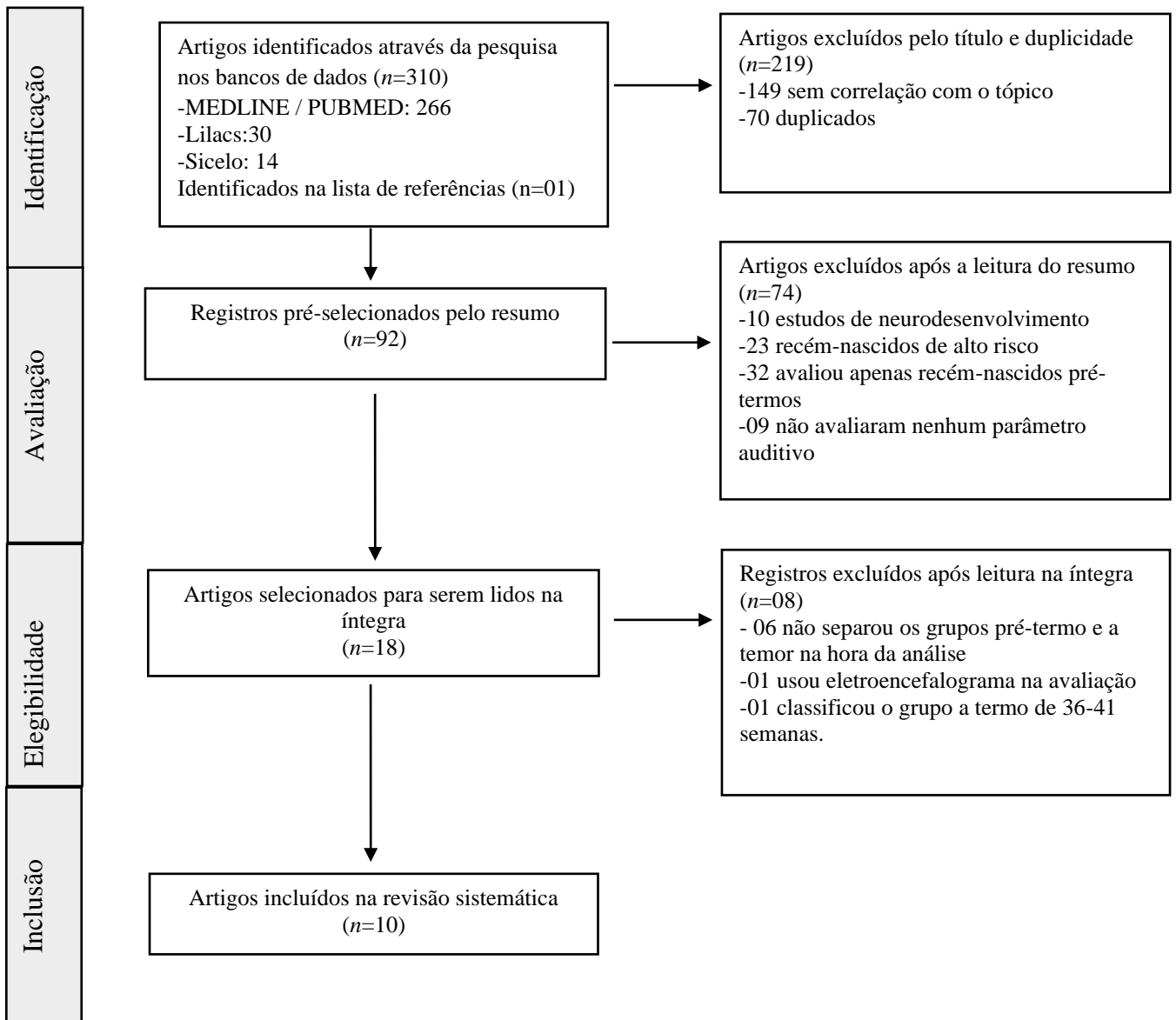
Quadro 2- Características gerais e médias e desvios padrão das latências absolutas e interpicas dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico dos estudos incluídos na meta-análise (n=5)

Estudo (autor, ano, local)	Idade nasc.	Idade avaliação	Grupos/n	Ondas			Intervalos Interpicos			
				I	III	V	I-III	III-V	I-V	
				Media(±dp)	Media(±dp)	Media(±dp)	Media(±dp)	Media(±dp)	Media(±dp)	
Eldredge, Sulamy. (1996), Estados Unidos (Eldredge; Salamy, 1996)	38-45 sem	Neonatal	PIG= 28	14(M) OD	1,62(0,36)	4,13(0,38)	6,45(0,33)	2,50(0,19)	2,33(0,24)	4,83(0,29)
				14(M) OE	1,44(0,26)	4,17(0,37)	6,45(0,33)	2,73(0,32)	2,28(0,35)	5,01(0,24)
				14(F) OD	1,40(0,31)	4,12(0,31)	6,34(0,36)	2,67(0,24)	2,22(0,31)	4,88(0,24)
				14 (F) OE	1,45(0,10)	4,15(0,42)	6,33(0,50)	2,75 (0,24)	2,18(0,23)	4,93(0,32)
			AIG= 125	69(M) OD	1,45(0,29)	4,12(0,38)	6,38(0,38)	2,68(0,23)	2,25(0,20)	4,93(0,26)
				69(M) OE	1,41(0,240)	4,13(0,34)	6,04(0,32)	2,72(0,24)	2,28(0,30)	4,99(0,24)
				56(F) OD	1,36(0,22)	4,02(0,29)	6,22(0,28)	2,66(0,22)	2,20(24)	4,86(0,24)
				56(F) OE	1,37(0,24)	4,06(0,30)	6,30(0,29)	2,69(0,17)	2,24(0,16)	4,93(0,19)
Mahajan <i>et al.</i> (2003), Índia (Mahajan <i>et al.</i> , 2003)	38-41 sem	Neonatal	PIG=25	1,92(0,40)	4,26(0,73)	6,44(0,68)	2,37(0,43)	2,20(0,32)	4,55(0,48)	
			AIG=25	1,82(0,20)	4,04(0,55)	6,09(0,56)	2,27(0,41)	2,02(0,39)	4,30(0,47)	
Angrisani <i>etal.</i> (2012), Brasil (Angrisani <i>et al.</i> , 2012)	37-41 sem	Neonatal	PIG=47	1,81(0,17)	4,64(0,27)	6,99(0,38)	2,81(0,24)	2,34(0,30)	5,15 (0,3)	
			AIG=39	1,80(0,16)	4,2 (0,26)	6,95(0,32)	2,87(0,66)	2,3 (0,26)	5,08 (0,4)	
Angrisani <i>et al.</i> (2013), Brasil (Angrisani <i>et al.</i> , 2013)	37-41 sem	Neonatal	PIG= 44	22 (M)	1,78 (0,9)	4,67(0,23)	7,10(0,38)	2,89(0,24)	2,43(0,33)	5,31(0,38)
				22 (F)	1,82 (0,1)	4,56(0,26)	6,86(0,23)	2,73(0,22)	2,28(0,21)	5,02(0,27)
			AIG= 44	22 (M)	1,78 (0,08)	4,63(0,23)	6,99(0,21)	2,83(0,15)	2,39(0,19)	5,15(0,49)
				22 (F)	1,79 (0,2)	4,50(0,26)	6,78(0,22)	2,71(0,23)	2,28(0,23)	5,00(0,23)
Angrisani <i>et al.</i> (2014), Brasil (Angrisani <i>et al.</i> , 2014)	37-41 sem	Neonatal	PIG=49	1,82 (0,17)	4,65(0,26)	7,02(0,36)	2,82(0,23)	2,37(0,29)	5,19(0,36)	
			AIG=47	1,8 (0,14)	4,61(0,25)	6,95(0,29)	2,8(0,23)	2,34(0,24)	5,1(0,39)	

Legenda: Nas, nascimento; Sem, semanas; n, número total; Neonatal. Neonatal, 0-28 dias de vida; PIG, pequeno para a idade gestacional; AIG, adequado para a idade gestacional; M, masculino; F, feminino; OD, orelha direita; OE, orelha esquerda.

Fonte: dados da pesquisa

Figura 1- Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática e meta-análise



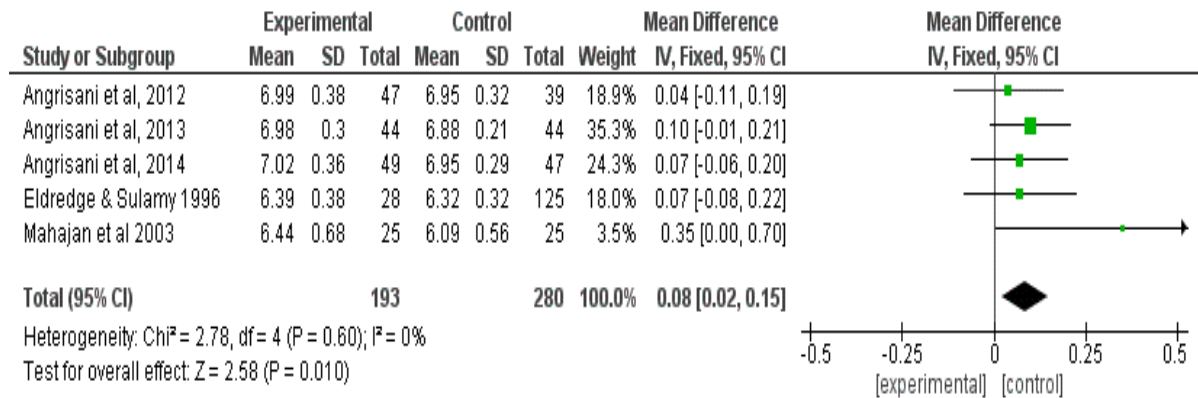
Fonte: autoria própria

Presença de alterações nos padrões de respostas do PEATE

Um total de 193 participantes do grupo PIG e 280 do grupo AIG, de ambos os sexos, compuseram a amostra dos estudos analisados através da meta-análise. A idade gestacional variou de 37 a 45 semanas e, na época de avaliação, realizou-se no período de 1 a 28 dias de vida (tabela 1). A análise estatística revelou que não houve diferenças entre os grupos PIG e AIG, nas latências absolutas das ondas I ($p=0,19$) e III ($p=0,11$) e nos intervalos I-III ($p=0,61$), III-V ($p=0,21$) e I-V ($p=0,10$). A comparação da latência absoluta da onda V, revelou diferenças entre os grupos. A figura 2 ilustra o gráfico de *forest plot*, mostrando que a

latência absoluta da onda V em recém-nascidos PIG é, significativamente, mais longa do que aquela de recém-nascidos AIG. A heterogeneidade medida por efeitos aleatórios foi baixa $\text{Chi}^2=2,78$, $\text{df}=4$ ($P=0,60$); $I^2=0\%$, demonstrando uma homogeneidade entre os estudos. E o intervalo de confiança foi de 95% (0,02-0,15) e o valor de $p<0,01$.

Figura 2- Comparação da latência absoluta da onda V do PEATE entre os grupos PIG e AIG de acordo com os estudos elegíveis.



Fonte: autoria própria

DISCUSSÃO

Esta meta-análise mostrou que recém-nascidos a termo, pequenos para a idade gestacional, em comparação com recém-nascidos adequados para a idade gestacional, apresentam um atraso na condução da informação auditiva do VIII par craniano ao tronco encefálico, evidenciado através do prolongamento do tempo de condução da onda V, através da investigação dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico.

O prolongamento da latência da onda V pode apresentar diferentes significados como o atraso no processo de maturação das vias auditivas central ou por alteração condutiva periférica, por exemplo (Marques; Chiriboga; Soares, 2003). Todos os estudos utilizados nesta revisão só incluíram em suas investigações participantes a termo com audição normal e que apresentavam presença bilateral das emissões otoacústicas e curva timpanométrica tipo A (Angrisani, R.G. *et al.*, 2014, 2015, 2020; Angrisani, R.M.G. 2012, 2013) e estavam livres de fatores de risco, conhecidos por afetar a função auditiva (Angrisani *et al.*, 2020; Eldredge; Salamy, 1996; Mahajan *et al.*, 2003; Sarda *et al.*, 1992). Portanto, o fator de risco estudado que pudesse afetar a função auditiva foi a condição de nascimento pequeno para a idade

gestacional. Sendo uma ótima oportunidade para investigar o funcionamento do sistema nervoso central (SNC) e o desenvolvimento da função neurosensorial auditiva, nessa população (Todorovich;Crowell; Kapunia, 1987).

Foi consenso nos estudos analisados que as principais causas do nascimento PIG são decorrentes de fatores de restrição de crescimento intrauterino que comprometem o potencial de crescimento do feto. Diversos fatores são conhecidos por serem responsáveis para as RCIU, como diabetes grave, insuficiência útero placentária, tabagismo materno ou drogas, baixa classe socioeconômica ou gestação múltipla (Sarda *et al.*, 1992). Esses fatores causam estresse durante a gravidez afetando o desenvolvimento inicial da função neural, que pode interferir no desempenho neurológico ao longo da vida (Pettigrew; Edwards; Henderson-Smart, 2008). O que justifica o fato de que recém-nascidos PIG constituem uma população heterogênea, por apresentarem diferentes padrões de desenvolvimento frente às agressões sofridas no período intrauterino (Angrisani *et al.*, 2015).

Essa heterogeneidade de manifestações clínicas pode ter contribuído por resultados diferentes entre estudos incluídos nessa revisão sistemática. Pois cinco estudos concluíram, em suas investigações, que existem alterações de neurodesenvolvimento na população PIG, influenciando no processo de maturação da via auditiva, repercutindo em anormalidades no teste do PEATE (Angrisani, R.G. *et al.*, 2015, 2020; Angrisani, R. M. G. 2012; Jiang *et al.*, 1991; Sarda *et al.*, 1992). Em contrapartida, outros estudos (Angrisani, R.G. *et al.*, 2014; Angrisani, R. M. G. 2013; Eldredge; Salamy, 1996; Mahajan *et al.*, 2003; Soares *et al.*, 1988) não evidenciaram diferenças entre os grupos PIG e AIG. Essas diferenças, podem ser justificadas por algumas peculiaridades entre os estudos, como a população estudada, diferenças de metodologias, o tipo de estudo empregado e o pouco número de participantes em alguns dos estudos (Angrisani *et al.*, 2020; Sarda *et al.*, 1992).

Procurando melhor compreender se a influência da proporcionalidade corporal ao nascimento poderia interferir no processo de maturação da via auditiva, bem como na velocidade de condução do estímulo acústico, classificaram-se recém-nascidos PIG a termo em dois grupos: assimétrico e simétrico, de acordo com o período da gestação em que o dano ocorreu. Logo ao nascimento, houve alteração do PEATE em mais de 30% nos grupos PIG tanto simétricos quanto assimétricos; sugerindo alterações retrococleares transitórias, pois, aos 6 meses, apenas 3,39% seguiram com alterações retrococleares, o que é um indicativo de disfunção neural. Essas alterações são discutidas em termos de desenvolvimento cerebral inadequado, por influência de carência de elementos nutricionais fundamentais para o desenvolvimento normal do feto, ocasionado pelas RCIU (Angrisani *et al.*, 2015).

Outro estudo longitudinal, a fim de monitorar o sistema auditivo central de crianças FIG, realizou avaliação em três períodos diferentes de vida, ao nascimento, aos 6 meses e aos 3 anos de idade. Os autores concluíram que crianças FIG apresentaram um aumento da latência das ondas III e V e interpicos I-III e I-V, em todos os momentos de avaliação, por provável restrição nutricional intrauterina de nutrientes essenciais, acarretando na alteração de formação e no número de sinapse (Angrisani *et al.*, 2020). De fato, tem sido descrito que os prejuízos nutricionais durante a gestação, provocam interferência com arborização dendrítica, prejuízo no número de conectividade sináptica e no processo de mielinização das fibras nervosas (Todorovich; Crowell; Kapuniai, 1987). Esses fatores, isolados ou em conjunto, interferem na qualidade de transmissão do estímulo sonoro na via auditiva. Pois ao se empregar a técnica de escuta dicótica para avaliar a percepção auditiva e assimetria de linguagem, bem como as mudanças na atenção auditiva, em jovens adultos, que nasceram FIG. Foi observado uma redução do processamento auditivo e funções de atenção seletiva prejudicadas (Viggedal; Carlsson; Hugdahl, 2004).

A investigação da relação do fator hipertensão materna com a presença de anormalidades do tempo de condução do tronco encefálico em crianças FIG, revelou que bebês FIG com hipertensão materna apresentam uma aceleração do tempo de condução do tronco cerebral, em comparação com os outros bebês FIG e AIG. Esse encurtamento do tempo de condução é, provavelmente, causado por uma mudança no desenvolvimento de neurotransmissores e nos sistemas catecolaminérgicos, que modificam o padrão das sinapses (Sarda *et al.*, 1992). Outros autores sugeririam que essa aceleração de condução poderia ser decorrente do encurtamento do intervalo I-V em recém-nascidos FIG devido a uma imaturidade funcional coclear, provocando um atraso na onda I e uma conseqüente redução no intervalo I-V, isso poderia ser investigado estudando o alongamento da latência com redução da intensidade. Concluiu-se, portanto, que não houve diferença, entre os grupos AIG e FIG, ao se investigar dessa forma (Soares *et al.*, 1988).

Quando o fator de risco era o estado nutricional materno, ao analisar as respostas do PEATE em recém-nascidos FIG, filhos de mães desnutridas, comparados a um grupo controle AIG, filhos de mães saudáveis, não apresentaram diferenças significativas. Embora as latências estivessem dentro da normalidade, a latência absoluta da onda V e o intervalo interpico I-V estavam no limite da normalidade no grupo FIG (Mahajan *et al.*, 2003).

Pensando em investigar, especificamente, qual a região do tronco cerebral poderia estar afetada em recém-nascidos FIG pelos fatores de RCIU, utilizou-se a relação dos intervalos interpicos III-V/I-III, como fator de investigação, representando, respectivamente, o tempo de

condução do tronco cerebral superior e inferior. Crianças PIG, mesmo tendo os intervalos I-V, I-III e III-V semelhantes aos de crianças AIG, ao comparar as razões dos intervalos, crianças PIG diferiram das AIG, apresentando uma diminuição desse intervalo até os dois anos de idade, com o intervalo III-V, relativamente, mais curto. Sugerindo, portanto, que fatores pré-natais responsáveis pelo RCIU, podem alterar o desenvolvimento superior do tronco cerebral, a longo prazo do sistema nervoso, resultando em um resultado abaixo do ideal (Jiang *et al.*, 1991).

Todas estas descobertas indicam que bebês PIG constituem uma população heterogênea e que os fatores de RCIU podem alterar o desenvolvimento normal do feto, com diferentes repercussões no desenvolvimento cerebral durante a gestação e após o nascimento. Além disso, essa revisão sistemática demonstrou a escassez de estudos que investigou o impacto do fator pequeno para a idade gestacional na função auditiva e os poucos estudos realizados apresentam resultados divergentes. Por conta disso, a presente revisão sistemática e meta-análise, apresenta algumas limitações, como o restrito número de estudos encontrados, sendo apenas cinco elegíveis para meta-análise e três, do mesmo grupo de pesquisa, que estudaram a população específica de uma região, limitando ainda mais os achados.

Nesse sentido, a relação da condição PIG e o sistema auditivo precisa ser melhor estudada, através de diferentes desenhos metodológicos, com o emprego de mais testes e exames para uma melhor compreensão das repercussões da condição PIG no processo de maturação da via auditiva e no desenvolvimento de habilidades auditivas, avaliando-se faixas etárias distintas e considerando aspectos sociodemográficos.

COMENTÁRIOS FINAIS

Esta revisão demonstra que recém-nascidos pequenos para a idade gestacional a termo, apresentam um grupo heterogêneo de manifestações. Os resultados da revisão, em conjunto com a meta-análise realizada, concordam que a condição PIG é responsável por manifestações de disfunções na condução neural do tronco encefálico e, possivelmente, os fatores de restrição de crescimento intrauterino são os responsáveis. Portanto, essa população deve ser considerada de risco para alterações do desenvolvimento de habilidades auditivas. Estudos de acompanhamento dessa população, por longos períodos, são necessários para verificar a permanência dessas alterações e ofertar tratamentos específicos.

Contribuição dos autores

Dourivaldo Silva Santos: concepção, revisão crítica de conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão a ser publicado; Luciene da Cruz Fernandes: análise e interpretação de dados, revisão crítica de conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicado; Mara Renata Rissatto – Lago: revisão crítica de conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada; Ana Caline Nóbrega da Costa: aprovação final da versão a ser publicada.

6.2 ARTIGO 2

Investigação da função retrocolear em crianças nascidas a termo e pequenas para a idade gestacional: Análise comparativa

Dourivaldo Silva Santos ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4114-9114>

Luciene da Cruz Fernandes ² <http://orcid.org/0000-0001-9744-1432>

Mara Renata Rissatto - Lago ³ <https://orcid.org/0000-0001-5807-2718>

Ana Caline Nóbrega da Costa ⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6509-8702>

1- Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

2- Doutora em Medicina e Saúde Pública pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Docente do Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

3-Doutora em Medicina e Saúde Pública pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Docente do Departamento de Ciências da Vida da Universidade do Estado da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

4-Doutora e Mestre em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia. Docente do Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

***Endereço de correspondência:** Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas/Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia, Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela, 4º andar (Sala 404), CEP 40.110-902 Salvador, Bahia, Brasil (e-mail:dourivaldosantos@gmail.com)

RESUMO

Introdução: As restrições de crescimento durante a gestação contribuem para o nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional, que podem apresentar prejuízos funcionais ao longo da vida. Entre estes, anormalidades no processo de maturação da via auditiva, como observado em estudos anteriores com recém-nascidos. Nesse cenário, o estudo da via auditiva em crianças maiores, ajudaria a compreender o desenvolvimento funcional do sistema auditivo nessa população ao longo prazo. **Objetivo:** Verificar a existência de prejuízos retrococleares em crianças de 5 a 9 anos, nascidas a termo e pequenas para a idade gestacional. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo transversal de caráter analítico e comparativo. Incluiu na pesquisa 36 participantes de ambos sexos divididos em grupo estudo, crianças pequenas para a idade gestacional a termo (n=24) e grupo controle, crianças adequadas para a idade gestacional (n=12). Foram analisados os aspectos clínicos, os limiares auditivos tonais, os reflexos acústicos contralaterais e as latências absolutas das ondas (I, III e V) e intervalos interpicos (I-III, III-V e I-V). **Resultados:** Os limiares auditivos em ambos os grupos estavam dentro da normalidade, e houve significância estatística entre os grupos em relação ao peso corporal de nascimento (p=0,001), nos reflexos acústicos na frequência de 2 kHz da orelha esquerda (p=0,032), na onda III da orelha direita (p=0,033) e esquerda (p=0,021) e no intervalo interpico I-III (p=0,005) da orelha direita. **Conclusão:** Mesmo com a sensibilidade auditiva preservada em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional a termo, estas podem apresentar manifestações subclínicas retrococleares podendo repercutir negativamente de modo sutil no processamento da informação auditiva, com prejuízos no desenvolvimento de habilidades comunicativas e cognitivas.

Palavras-chave: nascimento a termo; pequeno para a idade gestacional; restrição de crescimento intrauterino; potenciais evocados auditivos do tronco encefálico; reflexo acústico; alterações retrococleares,

INTRODUÇÃO

O termo pequeno para a idade gestacional (PIG) é utilizado para descrever o recém-nascido que se situa abaixo do percentil 10 da curva de crescimento de referência, que relaciona peso ao nascer com a idade gestacional (Alexander *et al.*, 1996). Atualmente, ainda é uma importante preocupação de saúde pública em todo o mundo, devido à alta incidência global de recém-nascidos PIG (Boguszewski *et al.*, 2011). Recentemente, foi observado uma prevalência mundial de (9,7%) com o maior número de casos no Sul da Ásia (45%) (Qi; Wang; Mao, 2021). Na China, no período de 2014 a 2019, observou-se uma prevalência geral de nascimentos PIG a termo de (12,50%), enquanto a de prematuros foi de (7,71%) (He *et al.*, 2021).

As restrições de crescimento intrauterina envolvem um conjunto multifatorial como o estilo de vida materno (idade, peso e altura, paridade, doenças crônicas, infecções, estado nutricional e abuso de substâncias) e fatores obstétricos; disfunção placentária (anormalidades estruturais e perfusão insuficiente) e numerosas anormalidades (epi)genéticas fetais (Clayton *et al.*, 2007; Finken *et al.*, 2018).

Apesar dos danos ocorrerem durante o período pré-natal, essa população pode apresentar prejuízos funcionais ao longo da vida, como tem sido demonstrado em alguns estudos, o maior risco de morte neonatal e infantil, doenças não transmissíveis e retardo de crescimento (He *et al.*, 2021), deficiência de crescimento e distúrbios na idade adulta, como síndrome metabólica e baixa estatura (Yadav; Rustogi, 2015), QI mais baixo ao longo do desenvolvimento em relação ao grupo adequado para a idade gestacional (AIG) (Sacchi *et al.*, 2020), maior número de processos fonológicos que alteram a estrutura da sílaba quando comparado ao grupo AIG, em crianças PIG de 04 a 07anos (Rios *et al.*, 2022), redução do processamento auditivo e funções de atenção seletiva em adultos jovens (Viggedal; Carlsson; Hugdahl, 2004).

A funcionalidade da via auditiva também é afetada nessa população. Os poucos estudos que investigaram a repercussão do nascimento PIG a termo com audição, encontraram anormalidades na condução da informação auditiva através da pesquisa dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE), pressupondo serem devidas ao atraso no processo de maturação neural nessa população (Angrisani *et al.*, 2020; Sarda *et al.*, 1992; Jiang *et al.*, 2009). No entanto, a maioria das pesquisas foram realizadas em recém-nascidos (Angrisani, R.G. *et al.*, 2014, 2015, 2020, Angrisani, R.M.G. 2012, 2013; Eldredge; Salamy,

1996; Jiang *et al.*, 1991; Mahajan *et al.*, 2003; Sarda *et al.*, 1992; Soares *et al.*, 1988), aos 6 meses (Angrisani *et al.*, 2014, 2020) ou, no máximo, aos 3 anos de idade (Angrisani *et al.*, 2020). No entanto, essas pesquisas não deixam claro se essas alterações são persistentes e por quanto tempo ou se acompanham o indivíduo por toda a vida, como foi sugerido nos outros estudos de neurodesenvolvimento (REF).

Desse modo, considerando a realização desses estudos, exclusivamente, no período neonatal restringindo o conhecimento nessa idade especificamente e diante das alterações que foram encontradas, com apenas um método de avaliação da via auditiva. É necessário expandir essas investigações em indivíduos com idade superior as já estudadas, a fim de observar se são persistentes as alterações na integridade da via auditiva, nessa população. E, diferentemente do período neonatal, a avaliação da audição em crianças maiores pode ser facilmente conduzida e mais detalhada com a ampliação do número de exames empregados. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo, foi verificar a existência de prejuízos retrococleares em crianças de 05 a 09 anos nascidas a termo e pequenas para a idade gestacional e compará-las a um grupo de crinas adequadas para a idade gestacional. Pesquisando a sensibilidade e integridade auditiva através da audiometria tonal liminar e vocal, do limiar do reflexo acústico contralateral e do potencial evocado auditivo de tronco encefálico.

Ao estudar essa faixa etária, amplia-se o conhecimento sobre os possíveis prejuízos auditivos que essas crianças podem apresentar, sobretudo quando no processo de alfabetização, momento essencial do desenvolvimento de habilidades auditivas, cognitivas e sociais, que quando comprometidas, pode afetar a comunicação global destas crianças. Esses resultados poderão auxiliar Fonoaudiólogos e outros profissionais na melhor forma de intervenção, reduzindo as desvantagens que essa população pode apresentar, como as alterações de processamento auditivo.

MÉTODOS

Tipo de estudo e aspectos éticos

Trata-se de um estudo do tipo transversal observacional de caráter analítico, desenvolvido em uma Clínica Escola de Fonoaudiologia de uma Universidade Pública em Salvador-Bahia, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da maternidade Climério de Oliveira da UFBA, sob o nº

2.174.110/2017. Todos os pais e/ou responsáveis pelas crianças que concordaram com a participação na pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em que estavam descritos todos os procedimentos que seriam realizados.

População de estudo

A população estudada foi recrutada de uma coorte que realizou o acompanhamento de crianças nascidas PIG por uma equipe multidisciplinar, oriundas de ambulatórios de *follow-up* de recém-nascidos (RN) PIG, RN de alto risco e de aleitamento materno de hospitais públicos da cidade de Salvador - BA, nascidas no mesmo período.

A casuística foi composta por crianças de 05 a 09 anos de idade, a termo, distribuídas em dois grupos, pequenas para a idade gestacional (PIG), constituindo o grupo estudo (GE) e adequadas para a idade gestacional (AIG) o grupo controle (GC). A idade gestacional foi classificada de acordo com informações da data da última menstruação, ultrassonografia do primeiro trimestre ou na ausência dessas informações optou-se pelo método de Capurro somático (Capurro *et al.*, 1978) ou *New Ballard* (Ballard; Novak; Driver, 1979). Classificou-se como AIG o recém-nascido cujo peso de nascimento estava entre os percentis 10 e 90; e PIG o recém-nascido com peso abaixo do percentil 10, segundo a escala de referência INTERGROWTH-21st.

Os critérios de elegibilidade adotados da amostra foram i) nascimentos a termo ii) o fator de nascimento pequeno para idade gestacional (GE) e adequado para idade gestacional (GC), iii) presença de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) e curva timpanométrica tipo A (Jerger, 1970), em ambas orelhas. Como critérios de exclusão, consideraram-se as crianças que apresentaram i) risco infeccioso para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis), ii) alterações auditivas condutivas e/ou cocleares, iii) encefalopatias, iiiii) malformações craniofaciais e iiiiii) síndromes genéticas.

Procedimentos e avaliação auditiva

Inicialmente, foi realizada a coleta de informações referentes às medidas antropométricas e a idade gestacional, através dos dados preliminares da pesquisa inicial segundo os critérios de inclusão. Em seguida, as crianças incluídas no estudo, foram submetidas à avaliação audiológica seguindo: entrevista com os pais e/ou responsável, a fim de obter informações sobre antecedentes gestacionais, intercorrências pré, peri e/ou pós-natal

e desenvolvimento neuropsicomotor. Logo após, foi realizada a inspeção do meato acústico externo, audiometria tonal liminar e vocal, pesquisa dos reflexos acústicos contralateral e potencial evocado auditivo de tronco encefálico, como descritos a seguir.

Para a inspeção do meato acústico externo, utilizou-se o otoscópio da marca TK, para visualizar a membrana timpânica e descartar a presença de corpos estranhos ou excesso de cerúmen que poderiam afetar os resultados dos testes propostos. Em seguida, seguiu-se com a realização da audiometria tonal liminar, em cabina acústica, com o audiômetro clínico AD-229, da marca *Interacoustics*® e fones de ouvido supra-aurais TDH-39 (TDH-39 (Telephonics ®. Nova York, NY, EUA). Pesquisou os limiares auditivos por condução aérea nas frequências de 0.5, 1, 2 e 4 kHz. E os resultados foram analisados, segundo classificação do nível de audição da Organização Mundial da Saúde (2014), que considera audição normal ≤ 15 dB para crianças.

A pesquisa dos reflexos foi realizada utilizando o analisador de orelha média da marca *Interacoustics*®, modelo AT 235, com sonda de 226 Hz. Realizou-se a pesquisa do limiar do reflexo acústico contralateral, nas frequências de 0.5, 1, 2 e 4 kHz.

Por último, foi realizada a avaliação do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) para investigar a via auditiva central. Utilizou se o equipamento Masbe ATC Plus da marca *Contronic*®. Os exames foram realizados em uma sala silenciosa, com a criança deitada em uma maca, com os olhos fechados. Após a limpeza prévia da pele com pasta abrasiva, os eletrodos foram fixados na região frontal (Fpz) e nas mastóides direita e esquerda (M2 e M1), com impedância mantida abaixo de 3 k Ω . O estímulo acústico utilizado foi o clique de polaridade de condensação, apresentado monoauralmente a 80 dBnNA através dos fones de inserção, com velocidade de apresentação de 17,1 cliques por segundo, com duração de 0,1 milissegundos (ms), sendo apresentados 2000 estímulos no total. E a janela de gravação utilizada foi de 12 ms, com filtros de 1000 a 3000 Hz. Foram analisadas as latências absolutas das ondas I, III, V, e os interpicos I-III, III-V, I-V.

Análise estatística

Para a caracterização das variáveis categóricas foram utilizadas proporções e para as variáveis numéricas média e o desvio padrão ou mediana e o intervalo interquartil quando a depender do comportamento da variável. Realizados testes (simetria e curtose) e a normalidade dos dados foi confirmada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Na comparação entre os grupos estudo (PIG) e controle (AIG), quanto às variáveis quantitativas, foi utilizado

o teste T de Student (no caso de distribuição normal) e, para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson. Na comparação intragrupo entre as orelhas direita e esquerda, foi utilizado o teste *t* de Student pareado. Foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows ®, versão 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Significância estatística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Um total de 36 crianças nascidas a termo participaram do estudo e foram divididas em dois grupos. O grupo estudo PIG, composto por 24 (66,6%) crianças (12 do gênero masculino e 12 do gênero feminino) e o grupo controle AIG, constituído por 12 (33,3%) crianças (06 do gênero masculino e 06 do gênero feminino). Os dados referentes ao peso de nascimento, idade gestacional e idade no momento da avaliação da audição, são descritos na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição dos parâmetros clínicos nos grupos de estudo

Dados clínicos	Grupo PIG (n:24)	Grupo AIG (n:12)	p-valor
Peso ao Nascer (gramas) (média; dp)	2.390,5 ($\pm 255,9$)	3.266,0 ($\pm 354,2$)	0,001*
Idade Gestacional (dias) (média; dp)	274,0 ($\pm 7,5$)	278,0 ($\pm 8,6$)	0,18
Idade de avaliação (anos) (média; dp)	6,3 ($\pm 1,0$)	6,4 ($\pm 0,5$)	0,79

* Teste *t* de Student, diferença estatisticamente significativa p-valor $< 0,05$.

Legenda: PIG=pequenos para idade gestacional; AIG = adequados para idade gestacional; M (\pm DP) média/Desvio padrão; n = frequência absoluta.

Fonte: dados da pesquisa

Caracterização dos resultados da avaliação auditiva

Inicialmente, foi realizada a audiometria tonal e vocal, e os limiares auditivos obtidos estavam dentro dos padrões de normalidade em ambos os grupos de estudo. Os reflexos acústicos contralaterais (tabela 2), estavam presentes em todos os participantes e houve diferença significativa entre os grupos apenas na frequência de 200 Hz na orelha esquerda ($p=0,032$) e sem diferenças na análise intragrupo.

Tabela 2- Análise dos limiares do reflexo acústico contralateral entre os grupos

Frequência	Orelha	Grupo	Grupo	p-valor
		PIG (n:24)	AIG (n:12)	
		M (\pm DP)	M(\pm DP)	
500 Hz	OD	100,6 (10,9)	95,8 (17,0)	0,31
	OE	102,5 (8,4)	97,0 (14,0)	0,15
1000 Hz	OD	98,7 (11,5)	94,1 (15,9)	0,33
	OE	100,4 (9,0)	97,0 (14,8)	0,40
2000 Hz	OD	101,4 (11,7)	96,6 (16,1)	0,31
	OE	103,9 (9,9)	95,4 (12,3)	0,03*
4000 Hz	OD	107,2 (15,8)	97,5 (16,8)	0,09
	OE	105,6 (14,2)	97,5 (13,7)	0,11

* Teste *t* de Student, diferença estatisticamente significante p-valor <0,05.

Legenda: PIG=pequenos para idade gestacional; AIG = adequados para idade gestacional; M (\pm DP) média/Desvio padrão; n = frequência absoluta; OD=orelha direita; OE=orelha esquerda; HZ=hertz.

Fonte: dados da pesquisa

Na avaliação eletrofisiológica, foram analisadas as latências absolutas das ondas I, III, V e os intervalos interpicos I-III, III-V, I-V. Não houve diferenças entre as orelhas direita e esquerda intragrupo e verificou-se diferenças na latência absoluta da onda III na orelha direita (p=0,33) e esquerda (p=0,21) entre os grupos. Nos intervalos interpicos, houve diferenças no interpico I-III na orelha direita (p=0,005), conforme observa na tabela 3.

Tabela 3- Comparação das médias das latências absolutas e intervalos interpícos das orelhas direita e esquerda no teste do PEATE entre os grupos PIG e AIG

Latências	Orelha	Grupo	Grupo	P-valor
		PIG (n:24)	AIG (n:12)	
		M (\pm DP)	M(\pm DP)	
I	OD	1,41 (0,10)	1,40 (0,14)	0,833
	OE	1,44 (0,14)	1,39 (0,15)	0,258
III	OD	3,62 (0,15)	3,48 (0,19)	0,033*
	OE	3,62 (0,14)	3,50 (0,14)	0,021*
V	OD	5,62 (1,17)	5,53 (0,22)	0,186
	OE	5,65 (0,19)	5,53 (0,20)	0,090
Interpícos				
I-III	OD	2,20 (0,10)	2,08 (0,12)	0,005*
	OE	2,17 (0,12)	2,13 (0,09)	0,360
III-V	OD	2,00 (0,17)	2,04 (0,16)	0,479
	OE	2,02 (0,19)	2,01 (0,15)	0,904
I-V	OD	4,21 (0,17)	4,13 (0,15)	0,181
	OE	4,19 (0,18)	4,14 (0,15)	0,420

*diferença estatisticamente significativa (p-valor <0,05); teste *t* de Student.

Legenda: PIG=pequenos para idade gestacional; AIG = adequados para idade gestacional; M (\pm DP) média/Desvio padrão; n = frequência absoluta; OD=orelha direita; OE=orelha esquerda.

Fonte: dados da pesquisa

DISCUSSÃO

A literatura tem demonstrado que o fator pequeno para a idade gestacional contribui para os prejuízos de maturação da via auditiva, como demonstrado em estudos durante o período neonatal e aos três anos de idade. Ainda não se tinha conhecimento se essas alterações eram consistentes em crianças em idade superior. No presente estudo, avaliamos crianças na faixa etária dos 5 aos 9 anos de idade nascidas pequenas para a idade gestacional a termo, considerados normais do ponto de vista da idade gestacional.

Os resultados do presente estudo mostram que, apesar da preservação da sensibilidade auditiva observada na audiometria tonal liminar e vocal, o grupo PIG apresentou disfunções retrococleares evidenciadas nos reflexos acústicos, nas latências absolutas e intervalos

interpícos do PEATE, indicando prejuízos funcionais da via auditiva, possivelmente, por problemas de maturação do sistema nervoso nessa população, pois difere do seu controle AIG.

Na comparação dos limiares do reflexo acústico contralateral entres os grupos, embora houvesse diferenças estatísticas, apenas na frequência de 2 kHz, na orelha esquerda, todos os limiares do grupo PIG estavam aumentados, em relação em seus controles AIG. Considerando esses resultados e os demais dados obtidos como a curva timpanométrica tipo A, a presença das emissões otoacústicas e audiometria dentro da normalidade, os prejuízos auditivos experimentados por crianças PIG a termo, parecem estar relacionados com comprometimentos de estruturas retrococleares relacionadas as disfunções da via auditiva central.

A utilização do reflexo acústico na prática clínica, tem sido um marco para investigar problemas na via auditiva, pois sua fisiologia é mediada pelo tronco encefálico através dos núcleos cocleares e do complexo olivar superior, que processam a informação auditiva e desencadeiam o arco reflexo pela via eferente (Borg, 1973; Guinan, 2006). A pesquisa do estado maturacional do reflexo, através do estudo da via olivococlear medial, empregando-se estímulo acústico contralateral em prematuros e a termo, sugeriu que o reflexo provavelmente atinge a maturação antes do nascimento em a termos. Já os prematuros, podem apresentar a anormalidades devido às interrupções na formação dessa via ou alterações do número de sinapses (Abdala; Mishra; Garinis, 2013).

Na condição PIG, até o momento, não foram encontrados estudos investigando o perfil do reflexo acústico nessa população. As disfunções no sistema eferente, sobretudo, no trato olivococlear medial, tem sido um risco em potencial para causar danos, ainda que mínimos, na saúde auditiva, pois essa via, em seu estado de retroalimentação, inervam as células ciliadas externa com função inibitória sobre a atividade coclear (Guinan, 2006). Essa perda da função auditiva eferente pode impactar em apresentações auditivas anormais, como discriminação da fala, dificuldade em ouvir com ruído de fundo, lateralização do som, hiperacusia e zumbido que podem ser negligenciadas (Coelho *et al.*, 2007).

No processo fisiológico normal, a orelha interna recebe dois tipos de *feedbacks* eferentes do tronco cerebral, um através da amplificação coclear e o outro modula a excitabilidade do nervo coclear. Esse mecanismo é essencial para a manutenção a longo prazo da função coclear (Liberman, M. C.; Liberman, L. D.; Maison, 2014). E o estudo dos limiares dos reflexos acústicos permite avaliar o papel da via eferente no controle do estado mecânico das células ciliadas externas, e ainda, a obtenção de informações das vias auditivas na altura

do tronco encefálico. Nesse contexto, a sensibilização do reflexo acústico foi uma estratégia estudada como procedimento de investigação das vias do trato olivococlear medial, em indivíduos com distúrbio de processamento auditivo, pois esta população tende a apresentar alteração nos limiares do reflexo acústico (Burguetti; Carvallo, 2008) e pode inferir que indivíduos apresentam maior efeito de inibição da função de proteção coclear e isso prejudicaria na compreensão de fala com sons competitivos e intensos (Fronza *et al.*, 2011).

O que foi demonstrado em uma população de 100 indivíduos de 7 a 18 anos de idade, pois 97% apresentaram algum tipo de distúrbio de processamento e, destes, 62% tinha os reflexos alterados. Os autores sugerem que as crianças com alterações no reflexo acústico e sem alterações audiométricas devem realizar avaliação de processamento auditivo central, pois, os reflexos anormais, são sugestivos de distúrbios do sistema nervoso central (Meneguello *et al.*, 2001). Outros estudos reforçam esses achados, demonstrando uma estreita relação entre o distúrbio do processamento auditivo e alterações do reflexo acústico em pessoas que apresentam audição periférica normal (Atton; Mota, 2010; Marotta; Quintero; Marone, 2002; May; Budelis; Niparko, 2004).

Em estudos experimentais, a lesão cirúrgica de vias eferentes no tronco encefálico de camundongos resultou em perda da retroalimentação da via eferente, de modo que ocorreu a redução da amplitude nas respostas neurais cocleares e perda de sinapses entre as células ciliadas nos terminais das fibras nervosas cocleares. Esse mecanismo, foi associado ao que pode ocorrer no quadro de perda auditiva oculta, em que não há alterações dos limiares auditivos, mas pode ser observada nas amplitudes supralimiais das respostas neurais cocleares e provavelmente causa problemas de audição em ambientes ruidosos (Lieberman, M. C.; Lieberman, L. D.; Maison, 2014). A resposta de desencadeamento do reflexo acústico, envolve um conjunto de estruturas que se comunicam entre si, para que haja a sua total funcionalidade fisiológica normal, portanto, esse complexo mecanismo depende da integridade estrutural e funcional do sistema auditivo periférico e central, devido as importantes estruturas envolvidas como o tronco encefálico que também é importante para o processamento auditivo, então alterações sejam de ausências, redução ou aumento dos limiares do reflexo, são preditivas de disfunção nesse nível, impactando no processamento dos estímulos auditivos (Meneguello *et al.*, 2001).

Na literatura consultada, o teste do PEATE foi o único procedimento de avaliação auditiva amplamente empregado, investigando os PIG a termo no período neonatal. Inicialmente, observou-se a alteração da via auditiva a nível de tronco encefálico pelo atraso das ondas III e V e do intervalo I-V, descartando o comprometimento do sistema auditivo

periférico (Commeys; Fitzhardinge, 1979). Após isso, levantou-se a hipótese de que alterações observadas no teste do PEATE eram decorrentes do desenvolvimento neurológico acelerado em bebês com retardo de crescimento intrauterino, pois o grupo PIG apresentou menor latência da onda V (Eldredge; Salamy, 1996). Por outro lado, foi apontado que o encurtamento do intervalo I-V ocorria por uma imaturidade da extremidade basal da cóclea, pelo alongamento da onda I e não pelo desenvolvimento acelerado da função neural auditiva do tronco encefálico em bebês PIG (Soares *et al.*, 1988). Mais tarde, foi demonstrado que recém-nascidos PIG de mães hipertensas apresentaram uma aceleração do tempo de condução do tronco cerebral em comparação a outros bebês PIG e AIG, associando-se à condição materna (Sarda *et al.*, 1992). Outros estudos não observaram diferenças entre os grupos PIG e AIG (Angrisani, R. G. *et al.*, 2014, 2015; Angrisani, R. M. G. 2013; Mahajan *et al.*, 2003).

No presente estudo, os resultados do PEATE revelaram prolongamento da latência absoluta da onda III em ambas orelhas do grupo PIG e no intervalo interpico I-III da orelha direita. Embora, sem significância estatística, no grupo PIG as demais latências e intervalos sempre estavam mais prolongados em relação ao grupo AIG; possivelmente, por um padrão mais lento e tardio de maturação da via auditiva, causando atraso na transmissão do estímulo acústico. Pois tem sido sugerido que a conclusão do processo maturacional da via auditiva ocorre por volta dos 18 aos 24 meses de vida em recém-nascidos (Dobbing; Sands, 1978). E, adicionalmente, dados eletrofisiológicos do sistema auditivo revelaram que a maturação das estruturas ocorre da periferia ao centro (Eggermont; Ponton, 2003).

O intervalo interpico I-III foi associado ao desenvolvimento da região inferior e o intervalo III-V a região superior do tronco cerebral. Em crianças PIG, os intervalos I-V, I-III e III-V exibiram tendências de normalidade semelhantes ao grupo AIG. Procurando investigar possíveis prejuízos sutis e diferenciar, com maior precisão, as lesões do tronco encefálico inferior ou superior, aplicou-se a relação dos intervalos III-V/ I-III e observou-se em crianças AIG o desenvolvimento ligeiramente mais rápido da parte inferior em relação à parte superior. Já em crianças PIG, decorrentes de RCIU, os resultados desviaram do esperado, devido ao desenvolvimento não sincronizado da via auditiva (Jiang *et al.*, 1991). Importaneamente, na região do tronco encefálico ocorre integração do processamento a percepção da fala de forma automática, então, é de se esperar que problemas nesse nível possam impactar, negativamente, em prejuízos na compreensão e expressão da fala (Johnson *et al.*, 2008; Kraus; Nicol, 2003).

A onda III do PEATE tem seu sítio de geração a nível dos núcleos cocleares, onde também se processam a informação dos reflexos acústicos, que também estavam aumentados

em nosso grupo de estudo PIG. Então, problemas nessa região persistem mesmo após o período de maturação esperado. Essas informações, em conjunto, indicam que há um comprometimento retrococlear, levando a acreditar que as alterações de disfunção da via auditiva central ainda permanecem em crianças PIG a termo, ainda que em idade mais tardia. Pois os resultados encontrados no nosso grupo PIG, ao serem comparados com o estudo longitudinal que acompanhou recém-nascidos PIG até os 3 anos de idade, observou-se o aumento da latência das ondas III e V e dos interpicos I-III e I-V nessas crianças, sustentando essa hipótese (Angrisani *et al.*, 2020). E fica evidente que, mesmo na idade de 5 a 9 anos, ainda foram consistentes as anormalidades na transmissão da informação auditiva, especificamente pelo atraso da onda III.

O déficit no desenvolvimento neuronal auditivo encontrado nos estudos apontam para relação direta com os fatores de RCIU. É aceito que, durante a gravidez, injúrias sofridas pelo feto, sejam por estilo de vida materno, como os fatores nutricionais pela ingestão insuficiente de nutrientes essenciais ao desenvolvimento ou fatores ambientais e placentários, podem afetar a formação e a quantidade de sinapses, podendo ocasionar falhas na mielinização neuronal e redução no número de células gliais (Mahajan *et al.*, 2003; Pryor, 1997; Sarda *et al.*, 1992). Pois o feto humano, desde o segundo trimestre, entra em um período rápido de crescimento cerebral que se caracteriza por um grande aumento da complexidade dendrítica e conectividade sináptica; e essas mudanças são registradas até o terceiro ou quarto ano de vida (Todorovich; Crowell; Kapuniai, 1987). Isso chama a atenção para a importância de se acompanhar, ao longo do desenvolvimento, os recém-nascidos PIG, ainda que a termo, pois são inúmeras as evidências apontando para os prejuízos ao longo da vida nessa população e que podem ser negligenciadas.

O presente estudo conta com algumas limitações, como o número de participantes incluídos na pesquisa, que pode ter influenciado nos resultados. Talvez, com uma amostra maior, poder-se-ia melhor investigar a tendência que o grupo PIG apresentou em relação ao aumento dos limiares dos reflexos acústicos em todas as frequências pesquisadas e o prolongamento das latências absolutas e dos intervalos interpicos, diferentemente do grupo AIG. Além disso, não foi possível determinar a causa específica que contribuiu para os nascimentos PIG. Novos estudos, sobretudo com desenho longitudinal, são importantes para acompanhar crianças e adultos PIG em diferentes faixas etárias e também utilizar outros testes, como os bioquímicos e exames de imagem para os aprofundamentos dos mecanismos envolvidos na relação de nascimento PIG com desenvolvimento da via auditiva.

CONCLUSÃO

Portanto, crianças nascidas pequenas para a idade gestacional e a termo, mesmo com a sensibilidade auditiva preservada, podem apresentar alterações retrococleares podendo repercutir, negativamente, de modo sutil no processamento da informação auditiva, com prejuízos ao desenvolvimento de habilidades comunicativas e cognitivas. Logo, o nascimento de crianças PIG deve ser considerado como um fator de risco para a integridade da função auditiva.

7 DISCUSSÃO GERAL

Com a execução desses dois estudos (artigo 1 e artigo 2), procuramos investigar se é prevalente a ocorrência de prejuízos no sistema auditivo em recém-nascidos e crianças PIG a termo. Pois embora o nascimento ocorra na idade gestacional adequada, muitos têm sido os desafios enfrentados por esses indivíduos ao longo da vida.

Nesse sentido, é amplamente divulgado pela literatura que os fatores de RCIU contribuem para a ocorrência de restrição de baixo peso o nascimento (Mahajan *et al.*, 2003; Pryor, 1997; Sarda *et al.*, 1992; Sharma; Shastri; Sharma, 2016). Os atrasos ou desregulações dos sistemas do organismo em nascidos PIG são reflexos das injúrias sofridas durante a fase intrauterina. Tem sido discutido que, pela proporção corporal de assimetria ou simetria, indica-se que o dano ocorreu no final ou desde o início da gestação, respectivamente (Angrisani *et al.*, 2015; Goto *et al.*, 2005). Essa relação precisa ser melhor investigada em estudos de coorte acompanhando grávidas com problemas de saúde em geral, expostas a fatores ambientais, do nível social, econômico, de escolaridade, dentre outros fatores; procurando observar como organismo do recém-nascido responde às adversidades sofridas na fase gestacional e como e por quanto tempo esses danos influenciarão na vida destes indivíduos.

No artigo 1, através da revisão sistemática com meta-análise, mostrou-se a escassez de estudos abordando esse tema; e, por diferenças metodológicas, principalmente na apresentação dos dados, poucos foram os estudos incluídos na meta-análise. Ainda assim, reunimos um total relevantes de participantes do grupo estudo PIG e do controle AIG, o que serviu de base para uma melhor compreensão do processo maturacional da via auditiva de neonatos PIG a termo. Outrossim, podemos observar que o processo maturacional da via auditiva, em neonatos PIG, ocorre em diferente velocidade quando comparado aos pares AIG, evidenciando prolongamento da onda V medido no teste do PEATE, por provável atraso no processo de maturação da via auditiva central nessas crianças, sobretudo a nível de tronco encefálico.

Pelo impacto que causam durante a gestação, algumas medidas de prevenção têm sido sugeridas, para minimizarem os fatores de RCIU, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento como: medidas de intervenção social, melhorando a nutrição feminina, retardando a idade da primeira gravidez, prevenindo a violência de gênero, tratando

de doenças crônicas e distúrbios induzidos pela gravidez, incrementando a suplementação balanceada de proteína energética e de micronutrientes, além de evitar o tabagismo (Sharma; Shastri; Sharma, 2016). Deste modo, tem sido sugerido que o tratamento com hormônio do crescimento induz a recuperação no perímetro cefálico e melhora o QI em Crianças PIG (van Pareren *et al.*, 2004).

Pela falta de estudos investigando o sistema auditivo após os três anos de idade nessa população e considerado os achados da literatura, levantamos a hipótese de que crianças PIG, em idade mais avançada, também poderiam apresentar alterações auditivas, sobretudo, as retrococleares, podendo ser analisadas através do PEATE e da pesquisa do limiar do reflexo acústico.

Desse modo, no artigo 2 com avaliação de crianças na faixa etária dos 5 aos 9, os resultados da avaliação auditiva mais detalhada, demonstraram que, apesar da preservação da sensibilidade auditiva observada na audiometria tonal liminar e vocal, o grupo PIG apresentou alterações retrococleares evidenciadas nos reflexos acústicos, nas latências absolutas e intervalos interpicos do PEATE, indicando prejuízos funcionais da via auditiva, possivelmente, por problemas de maturação a nível do tronco encefálico nessa população, pois difere do seu controle AIG.

Considerando que essas crianças estão em idade escolar e que o reflexo acústico alterado, bem como o prolongamento das latências do PEATE indicam que importantes estruturas, como o tronco encefálico, possam não estar totalmente funcionais, isso também irá refletir, negativamente, no processamento auditivo dos sons, como a fala (Meneguello *et al.*, 2001). O pleno desenvolvimento, em todos os aspectos da criança, proporciona um bem-estar geral e, durante a infância, as crianças são desafiadas com diferentes circunstâncias ambientais, de estilo de vida e psicossociais que promovem seu crescimento fisiológico e de neurodesenvolvimentos (Naz *et al.*, 2022).

Com os achados da literatura e do presente estudo (artigo 2), indica-se que essas crianças podem apresentar maior risco de terem um desempenho escolar ruim e comprometer o trabalho e as oportunidades de ganho, mais tarde na vida (Naz *et al.*, 2022). Como descrito anteriormente, esses indivíduos possuem menos empregos gerenciais e têm renda, significativamente, menor do que indivíduos de tamanho normal ao nascer (Strauss, 2000). Esses achados corroboram com os dados, indicando que crianças PIG são mais propensas a desenvolverem problemas de neurodesenvolvimento, incluindo menor inteligência, atrasos psicomotores, baixa competência social e comprometimento cognitivo (Naz *et al.*, 2022).

Em estudo de coorte prospectiva, avaliou-se, aos 10 anos de idade, crianças PIG e foram frequentes os comportamentos de hiperatividade, déficits verbais e problemas de atenção, sendo associados com pior desempenho escolar, diferentemente do controle AIG. Nesse sentido, o fator PIG merece ser reconhecido como um risco em potencial para o fracasso escolar (Hollo *et al.*, 2002). Esses achados, nos alertam que quanto mais precoce ocorrerem as avaliações do neurodesenvolvimento e intervenções nessa população, maiores são as chances de redução desses prováveis déficits ao longo da vida. Isto posto, pois crianças PIG a termo têm pior desempenho escolar do que crianças AIG pré-termo, sendo mais significativo o impacto da RCIU no aprendizado do que a idade gestacional isolada. O insucesso nos primeiros anos de escolaridade pode resultar em baixa autoestima e problemas comportamentais que podem ser antecedentes de comportamentos de risco e evasão escolar (Lagerström *et al.*, 1991).

8 CONCLUSÃO

Diante dos dados obtidos no artigo de revisão com meta-análise e do artigo original, pode-se concluir que:

- São escassos os estudos investigando a função auditiva de recém-nascidos e/ou crianças PIG a termo;
- Indivíduos PIG a termo constituem um grupo heterogêneo em suas manifestações clínicas ao longo da vida e diversas funções do organismo podem estar desreguladas;
- As evidências observadas nos estudos apontam para a relação positiva de nascimentos PIG com os variados fatores de restrição de crescimento intrauterino.
- Os resultados do PEATE, obtidos na revisão com a meta-análise e reforçados no estudo original, incluindo os reflexos acústico, indicam que a condição PIG é responsável por manifestações de disfunções na condução neural do tronco encefálico;
- Crianças PIG a termo, mesmo com a sensibilidade auditiva preservada, podem apresentar alterações retrococleares, podendo, de modo sutil, afetar o processamento da informação auditiva, gerando prejuízos ao desenvolvimento de habilidades comunicativas e cognitivas;
- O nascimento PIG, ainda que a termo, deve ser considerado como um fator de risco para a integridade da função auditiva;
- Estudos de acompanhamento dessa população, por longos períodos, são necessários, para verificar a permanência dessas alterações e ofertar tratamentos específicos.

REFERÊNCIAS

- ABDALA, C.; MISHRA, S.; GARINIS, A. Maturation of the human medial efferent reflex revisited. **The Journal of the Acoustical Society of America**, Estados Unidos, v. 133, n. 2, p. 938–950, Feb. 2013. DOI: 10.1121/1.4773265
- ABERNATHY, M. M. *et al.* Utility of the auditory brainstem response evaluation in non-clinical drug safety evaluations. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, Estados Unidos, v. 75, p. 111–117, 2015. DOI: 10.1016/j.vascn.2015.05.005.
- ALEXANDER, G. *et al.* A united states national reference for fetal growth. **Obstetrics & Gynecology**, Estados Unidos, v. 87, n. 2, p. 163–168, Feb. 1996. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00386-X.
- ALKALAY, A. L.; GRAHAM, J. M.; POMERANCE, J. J. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. **Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association**, Estados Unidos, v. 18, n. 2, p. 142–151, 1998.
- AMIEL-TISON, C. Possible acceleration of neurological maturation following high-risk pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Estados Unidos, v. 138, n. 3, p. 303–306, Oct. 1980. DOI: 10.1016/0002-9378(80)90253-7.
- ANGRISANI, R. G. *et al.* Longitudinal electrophysiological study of auditory pathway in small for gestational age infants. **CoDAS**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 294–301, July 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/201420140042>.
- ANGRISANI, R. G. *et al.* A influência da proporcionalidade corporal em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional: estudo da maturação da via auditiva. **Audiology - Communication Research**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 32–39, mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S2317-64312015000100001524>.
- ANGRISANI, R. G. *et al.* Monitoramento eletrofisiológico do sistema auditivo central em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional. **Audiology - Communication Research**, São Paulo, v. 25, p. e2251, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2251>.
- ANGRISANI, R. M. G. *et al.* Estudo eletrofisiológico da audição em recém-nascidos a termo pequenos para a idade gestacional. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, São Paulo, v. 24, n.2, p. 162–167, 2012.
- ANGRISANI, R. M. G. *et al.* Auditory brainstem response in neonates: influence of gender and weight/gestational age ratio. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 494–500, dez. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000400012>.
- AQUINO, A.; ARAÚJO, M. Vias auditivas: periférica e central. *In*: AQUINO, A. M. C. M. **Processamento auditivo: eletrofisiologia e psicoacústica**. São Paulo: Lovise, 2002. p. 17–31.

ARCANGELI, T. *et al.* Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review: Neurodevelopmental delay in small babies. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Estados Unidos, v. 40, n. 3, p. 267–275, Sep. 2012. DOI: 10.1002/uog.11112.

ATTONI, T. M.; MOTA, H. B. Investigação e análise do reflexo acústico contralateral em crianças com desvio fonológico. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 76, n.2, p. 231–237, abr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000200014>.

BALLARD, J. L.; NOVAK, K. K.; DRIVER, M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. **The Journal of Pediatrics**, Estados Unidos, v. 95, n. 5, p. 769–774, Nov. 1979. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80734-9.

BARROS, F. C. *et al.* Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, p. s390–s398, 2008.

BOGUSZEWSKI, M. C. *et al.* Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. **BMC Pediatrics**, London, v. 11, p. 66, 19 July. 2011. DOI: 10.1186/1471-2431-11-66.

BONALDI, L. V. **Estrutura e função do sistema auditivo periférico.** In: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de Audiologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2015.

BORG, E. On the neuronal organization of the acoustic middle ear reflex. A physiological and anatomical study. **Brain Research**, Netherlands, v. 49, n. 1, p. 101–123, Jan. 1973. DOI: 10.1016/0006-8993(73)90404-6.

BRAITE, N. *et al.* Effects of type 1 diabetes mellitus on efferent auditory system in children and adolescents. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Ireland, v. 127, p. 109660, Dec. 2019.

BURGUETTI, F. A. R.; CARVALLO, R. M. M. Sistema auditivo eferente: efeito no processamento auditivo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 74, n.5, p. 737–745, out. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000500016>.

CAPURRO, H. *et al.* A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **The Journal of Pediatrics**, Estados Unidos, v. 93, n. 1, p. 120–122, July 1978. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80621-0.

CARVALLO, R.; SANCHES, S. **Medidas de imitância acústica.** In: BOÉCHAT, E.M. *et al.* **Tratado de audiologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

CASALI, R. L.; SANTOS, M. F. C. DOS. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico: padrão de respostas de lactentes termos e prematuros. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 76, n. 6, p. 729–738, dez. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000600011>

CHALAK, S. *et al.* Establishment of Normative data for Monaural Recordings of Auditory Brainstem Response and its Application in Screening Patients with Hearing Loss: A Cohort Study. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, India, v. 7, n. 12, p. 2677–2679, Dec. 2013. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6768.3730

CHATMETHAKUL, T.; ROGHAI, R. D. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. **The Journal of Endocrinology**, Estados Unidos, v. 242, n. 1, p. T21–T32, 1 July 2019. DOI: 10.1530/JOE-18-0687.

CIGANOVIĆ, N. *et al.* Static length changes of cochlear outer hair cells can tune low-frequency hearing. **PLoS Computational Biology**, Califórnia, v. 14, n. 1, p. e1005936, 19 Jan. 2018. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005936

CLAYTON, P. E. *et al.* Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Estados Unidos, v. 92, n. 3, p. 804–810, 1 Mar. 2007. DOI: 10.1210/jc.2006-2017.

COELHO, A. *et al.* Auditory Efferent Function Is Affected in Multiple Sclerosis. **Ear & Hearing**, [s.l.], v. 28, n. 5, p. 593–604, Sep. 2007. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31812f716e.

COMMEY, J. O. O.; FITZHARDINGE, P. M. Handicap in the preterm small-for-gestational-age infant. **The Journal of Pediatrics**, Estados Unidos, v. 94, n. 5, p. 779–786, May 1979. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80156-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80156-0).

CUTFIELD, W.; AYYAVOO, A. The Auxological and Metabolic Consequences for Children Born Small for Gestational Age. **Indian Journal of Pediatrics**, India, v. 88, n. 12, p. 1235–1240, Dec. 2021. doi: 10.1007/s12098-021-03897-0.

DING, G. *et al.* Application of A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles in predicting infant mortality. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, Oxford, v. 120, n. 13, p. 1613–1621, 2013. DOI: 10.1111/1471-0528.12381.

DOBBING, J.; SANDS, J. Head circumference, biparietal diameter and brain growth in fetal and postnatal life. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 2, n. 1, p. 81–87, 1 Apr. 1978. DOI: 10.1016/0378-3782(78)90054-3.

EGGERMONT, J. J.; PONTON, C. W. Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception. **Acta Oto-Laryngologica**, Ireland, v. 123, n. 2, p. 249–252, Jan. 2003. DOI: 0.1080/0036554021000028098.

ELDREDGE, L.; SALAMY, A. Functional auditory development in preterm and full term infants. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 45, n. 3, p. 215–228, 19 July 1996. DOI: 10.1016/0378-3782(96)01732-x.

ESTEVEZ, M. C. B. N. *et al.* Brainstem evoked response audiometry in normal hearing subjects. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 75, n. 3, p. 420–425, June 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942009000300018>.

FERNANDES, D. G. D.; SOUSA, P. C. de; COSTA-GUARISCO, L. P. Estudo do reconhecimento de fala nas perdas auditivas neurossensoriais descendentes. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 792–797, jun. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1982-0216201423612>

FIGUERAS, F. *et al.* Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. **Pediatrics**, [s.l], v. 124, n. 5, p. e934-941, Nov. 2009. DOI: 10.1542/peds.2008-3346.

FIGUERAS, F. *et al.* Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 2, p. S790- S802.e1, Feb. 2018a. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.

FIGUERAS, F. *et al.* Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 218, n. 2, p. S790- S802.e1, 1 fev. 2018b.

FINKEN, M. J. J. *et al.* Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. **Endocrine Reviews**, Estados Unidos, v. 39, n. 6, p. 851–894, 1 Dec. 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00083.

FRONZA, A. B. *et al.* Associação entre funções da via auditiva eferente e genotoxicidade em adultos jovens. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 77, p. 107–114, fev. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942011000100018>.

GALAMBOS, R.; HECOX, K. E. Clinical applications of the auditory brain stem response. **Otolaryngologic Clinics of North America**, Estados Unidos, v. 11, n. 3, p. 709–722, Oct. 1978.

GOTO, M. M. F. *et al.* Neurodesenvolvimento de lactentes nascidos a termo pequenos para a idade gestacional no segundo mês de vida. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 63, p. 75–82, mar. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000100014>

GRANIER-DEFERRE, C. *et al.* Feasibility of Prenatal Hearing Test. **Acta Otolaryngologica**, Stockholm, v. 99, n. sup421, p. 93–101, 1 Jan. 1985. DOI: 10.3109/00016488509121762.

GUEDES, R. *et al.* Perfil de prematuridade e adequação neonatal de peso em maternidade de Minas Gerais e comparação com literatura médica. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 1–7, 2022.

GUINAN JUNIOR, J. J. Olivocochlear Efferents: Anatomy, Physiology, Function, and the Measurement of Efferent Effects in Humans. **Ear and Hearing**, [s.l], v. 27, n. 6, p. 589, Dec. 2006. DOI: 10.1097/01.aud.0000240507.83072.e7.

HALL, J. W. Development of the ear and hearing. **Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association**, Estados Unidos, v. 20, n. 8 Pt 2, p. S12-20, Dec. 2000. DOI: 10.1038/sj.jp.7200439.

HE, H. *et al.* Prevalence of small for gestational age infants in 21 cities in China, 2014–2019. **Scientific Reports**, London, v. 11, p. 7500, 5 Apr. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-87127-9.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, New York, v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 15 June 2002. DOI: 10.1002/sim.1186.

HOLLO, O. *et al.* Academic Achievement of Small-for-Gestational-Age Children at Age 10 Years. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Estados Unidos, v. 156, n. 2, p. 179–187, 1 Feb. 2002. DOI: 10.1001/archpedi.156.2.179.

HWANG, I. T. Long-term care, from neonatal period to adulthood, of children born small for gestational age. **Clinical Pediatric Endocrinology: Case Reports and Clinical Investigations: Official Journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology**, Japão, v. 28, n. 4, p. 97–103, 2019. DOI: 10.1297/cpe.28.97.

JERGER, J. Clinical Experience With Impedance Audiometry. **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, Estados Unidos, v. 92, n. 4, p. 311–324, 1 Oct. 1970. DOI: 10.1001/archotol.1970.04310040005002.

JIANG, Z. D. *et al.* Development of early and late brainstem conduction time in normal and intrauterine growth retarded children. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Sweden, v. 80, n. 5, p. 494–499, May 1991. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11892.x.

JIANG, Z. D. *et al.* Relative Maturation of Peripheral and Central Regions of the Human Brainstem From Preterm to Term and the Influence of Preterm Birth. **Pediatric Research**, Estados Unidos, v. 65, n. 6, p. 657–662, June 2009. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819ed5ae.

JOHNSON, K. L. *et al.* Developmental Plasticity in the Human Auditory Brainstem. **Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 28, n. 15, p. 4000–4007, 9 Apr. 2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0012-08.2008

KALUARACHCHI, D. C. *et al.* Thyroid Hormone Function in Small for Gestational Age Term Newborns. **The Journal of Pediatrics**, Estados Unidos, v. 238, p. 181- 186.e3, Nov. 2021. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.067.

KRAUS, N.; NICOL, T. Aggregate neural responses to speech sounds in the central auditory system. **Speech Communication**, Netherlands, The Nature of Speech Perception. v. 41, n. 1, p. 35–47, 1 Aug. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-6393\(02\)00091-2](https://doi.org/10.1016/S0167-6393(02)00091-2).

LAGERSTRÖM, M. *et al.* School performance and IQ-test scores at age 13 as related to birth weight and gestational age. **Scandinavian Journal of Psychology**, v. 32, n. 4, p. 316–324, 1991. DOI: 10.1111/j.1467-9450.1991.tb00882.x.

LIBERMAN, M. C.; LIBERMAN, L. D.; MAISON S. F. Efferent Feedback Slows Cochlear Aging. 2014. **The Journal of neuroscience**, Estados Unidos, v.34, n. 13, p.4599-4607. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4923-13.2014

LOPES, A.; MUNHOZ, G.; BOZZA, A. Audiometria tonal liminar e de altas frequências. In: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MAHAJAN, V. *et al.* Brainstem auditory evoked responses in term small for gestational age newborn infants born to undernourished mothers. **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 7, n. 2, p. 67–72, Mar. 2003. DOI: 10.1016/s1090-3798(03)00015-1.

MAROTTA, R. M. B.; QUINTERO, S. M.; MARONE, S. A. M. Avaliação do processamento auditivo por meio do teste de reconhecimento de dissílabos em tarefa dicótica SSW em indivíduos com audição normal e ausência do reflexo acústico contralateral. **Revista**

Brasileira de Otorrinolaringologia, São Paulo, v. 68, n.2, p. 254–261, mar. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992002000200016>.

MARQUES, V. C.; CHIRIBOGA, L. M. A.; SOARES, E. Avaliação da onda V da audiometria de tronco cerebral de crianças reprovadas na triagem auditiva neonatal. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 69, n.6, p. 785–789, dez. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000600010>

MATAS, C.; MAGLIARIO, F. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In: BOÉCHATA, E. M. **Tratado de audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MAY, B. J.; BUDELIS, J.; NIPARKO, J. K. Behavioral Studies of the Olivocochlear Efferent System: Learning to Listen in Noise. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, Estados Unidos, v. 130, n. 5, p. 660–664, 1 May 2004. DOI: 10.1001/archotol.130.5.660.

MENEGUELLO, J. *et al.* Ocorrência de reflexo acústico alterado em distúrbios do processamento auditivo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 67, n.6, p. 830–835, nov. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992001000600012>.

MOMENSOHN-SANTOS, T. *et al.* Anatomia do órgão da audição e do equilíbrio. In: MOMENSOHN-SANTOS, T. M.; RUSSO, I. C. P. **Prática da audiologia clínica**. 8. ed. São Paulo: Cortez, 2011.

MOORE, J. K.; GUAN, Y. L. Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO**, [*s.l.*], v. 2, n. 4, p. 297–311, Dec. 2001. DOI: 10.1007/s101620010052.

MOORE, J. K.; PERAZZO, L. M.; BRAUN, A. Time course of axonal myelination in the human brainstem auditory pathway. **Hearing Research**, Estados Unidos, v. 87, n. 1–2, p. 21–31, July 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00073-D](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00073-D).

MULLIS, P.-E.; TONELLA, P. Regulation of fetal growth: consequences and impact of being born small. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, Netherlands, v. 22, n. 1, p. 173–190, Feb. 2008. DOI: 10.1016/j.beem.2007.07.010.

MURRAY, E. *et al.* Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, Oxford, v. 122, n. 8, p. 1062–1072, July 2015. DOI: 10.1111/1471-0528.13435.

NAZ, S. *et al.* Neurodevelopment assessment of small for gestational age children in a community-based cohort from Pakistan. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.108, n.4, p. 258-263, 2023. DOI: 10.1136/archdischild-2022-324630.

O'KEEFFE, M. J. *et al.* Learning, Cognitive, and Attentional Problems in Adolescents Born Small for Gestational Age. **Pediatrics**, São Paulo, v. 112, n. 2, p. 301–307, 1 Aug. 2003. DOI: 10.1542/peds.112.2.301.

OLIVEIRA, L. N. de; LIMA, M. C. M. P.; GONÇALVES, V. M. G. Acompanhamento de lactentes com baixo peso ao nascimento: aquisição de linguagem. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Germany, v. 61, n. 3B, p. 802–807, set. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500019>.

OLIVEIRA, J. A. A. Fisiologia clínica da audição. *In*: COSTA, S.S.; CRUZ, O. L. M.; OLIVEIRA, J. A. A. **Otorrinolaringologia princípios e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 71–78.

CHRISTIAN, P. Fetal growth restriction and preterm as determinants of child growth in the first two years and potential interventions. **Nestle Nutrition Institute workshop series**, Switzerland, v. 78, p.81-91, 2014. DOI: 10.1159/000354943.

PEREIRA, A.; ANASTASIO, A. Refelxo acústico: aplicações clínicas. *In*: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2015.

PETTIGREW, A. G.; EDWARDS, D. A.; HENDERSON-SMART, D. J. The influence of intra-uterine growth retardation on brainstem development of preterm infants. **Developmental Medicine & Child Neurology**, London, v. 27, n. 4, p. 467–472, 12 Nov. 2008. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1985.tb04570.x.

PICCIOTTI, P. M. *et al.* Audiological evaluation in children affected by myelomeningocele. **Child's Nervous System**, Gernmany, v. 31, n. 12, p. 2321–2324, Dec. 2015. DOI: 10.1007/s00381-015-2898-9.

PORTAL WEMEDES. 2021. Disponível em: <https://portal.wemeds.com.br/classificacao-neonatal/>. Acesso em: 14 set. 2022.

PRYOR, J. The identification and long term effects of fetal growth restriction. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, Oxford, v. 104, n. 10, p. 1116–1122, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb10933.x>

PUJOL, R.; LAVIGNE-REBILLARD, M. Development of neurosensory structures in the human cochlea. **Acta Oto-Laryngologica**, Ireland, v. 112, n. 2, p. 259–264, 1992. DOI: 10.1080/00016489.1992.11665415.

QI, Y.; WANG, X.; MAO, J. Quantitative assessment of cerebral metabolism and hemodynamics in small-for-gestational-age (SGA) newborns. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 2321–2332, jun. 2021. DOI: 10.21037/qims-20-1040.

RIOS, N. V. de F. *et al.* Processos fonológicos produtivos em escolares nascidos a termo e pequenos para a idade gestacional: estudo caso-controle. **CoDAS**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. e20200340, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20212020340>

SACCHI, C. *et al.* Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes. **JAMA Pediatrics**, Estados Unidos, v. 174, n. 8, p. 1–10, Aug. 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1097.

SAINTONGE, J. *et al.* Brain maturity in regard to the auditory brainstem response in small-for-date neonates. **Brain and Development**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1–5, Jan. 1986. DOI: 10.1016/s0387-7604(86)80112-7.

SARDA, P. *et al.* Brainstem conduction time abnormalities in small for gestational age infants. **Journal of perinatal medicine**, Germany, v. 20, n. 1, p. 57–63, 1 Jan. 1992. DOI: 10.1515/jpme.1992.20.1.57.

SCHUELTER-TREVISOL, F. *et al.* Physical Activity: Do Patients Infected with HIV Practice? How Much? A Systematic Review. **Current HIV Research**, [s.l], v. 10, n. 6, p. 487–497, 1 Aug. 2012. DOI: 10.2174/157016212802429794.

SHARMA, D.; SHASTRI, S.; SHARMA, P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. **Clinical Medicine Insights. Pediatrics**, [s.l], v. 10, p. 67–83, 14 July 2016. DOI: 10.4137/CMPed.S40070.

SLEIFER, P. *et al.* Auditory brainstem response in premature and full-term children. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Ireland, v. 71, n. 9, p. 1449–1456, Sep. 2007. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.05.029.

SOARES, I. *et al.* Effect of brainstem auditory evoked potential stimulus intensity variations in neonates of small for gestational age. **Brain and Development**, [s.l], v. 10, n. 3, p. 174–177, Jan. 1988. DOI: 10.1016/s0387-7604(88)80023-8.

SOMMERFELT, K. *et al.* Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 83, n. 1, p. 25–30, July. 2000. DOI: 10.1136/adc.83.1.25.

SPONG, C. Y. Defining “Term” Pregnancy: Recommendations From the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. **JAMA**, Chicago, v. 309, n. 23, p. 2445, 19 June 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.6235.

STIPDONK, L. W. *et al.* Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, London, v. 58, n. 10, p. 1009–1015, 2016. DOI: 10.1111/dmcn.13151.

STRAUSS, R. S. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. **JAMA**, Chicago, v. 283, n. 5, p. 625–632, 2 Feb. 2000. DOI:10.1001/jama.283.5.625.

TEIXEIRA, C. *et al.* Sistema auditivo central. In: BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

TODOROVICH, R. D.; CROWELL, D. H.; KAPUNIAI, L. E. Auditory responsivity and intrauterine growth retardation in small for gestational age human newborns. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, Ireland, v. 67, n. 3, p. 204–212, Sep. 1987. DOI: 10.1016/0013-4694(87)90017-4.

TOURINHO, A. B.; REIS, M. L. B. De S. Peso ao nascer: uma abordagem nutricional. **Comun. ciênc. saúde**, Brasília, v.23, n.1, p. 19–30, 2012.

VAN PAREREN, Y. K. *et al.* Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Estados Unidos, v. 89, n. 11, p. 5295–5302, Nov. 2004. DOI: 10.1210/jc.2003-031187.

VIGGEDAL, G.; CARLSSON, G.; HUGDAHL, K. Language Asymmetry and Auditory Attention in Young Adulthood After Being Born Small-for-Gestational Age or With Cardio-Pulmonary Resuscitation at Birth. **Child Neuropsychology**, Estados Unidos, v. 10, n. 3, p. 195–200, Sep. 2004. DOI: 10.1080/09297040409609810.

VILLAR, J. *et al.* Heterogeneous growth and mental development of intrauterine growth-retarded infants during the first 3 years of life. **Pediatrics**, [s.l], v. 74, n. 5, p. 783–791, Nov. 1984.

WELLS, G. A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta- Analysis.** 2024. p. 12.

WESTWOOD, M. *et al.* Growth and development of full-term nonasphyxiated small-for-gestational-age newborns: follow-up through adolescence. **Pediatrics**, [s.l], v. 71, n. 3, p. 376–382, Mar. 1983.

WIENERROITHER, H. *et al.* Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic, and social development. **Obstetrics and Gynecology**, Estados unidos, v. 97, n. 3, p. 449–453, Mar. 2001. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01158-3.

YADAV, S.; RUSTOGI, D. Small for gestational age: growth and puberty issues. **Indian Pediatrics**, India, v. 52, n. 2, p. 135–140, Feb. 2015. DOI: 10.1007/s13312-015-0588-z.

YI, K. H.; YI, Y. Y.; HWANG, I. T. Behavioral and intelligence outcome in 8- to 16-year-old born small for gestational age. **Korean Journal of Pediatrics**, [s.l], v. 59, n. 10, p. 414–420, Oct. 2016. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.10.414.

ZABONI, Z. C.; IORIO, M. C. M. Reconhecimento de fala no nível de máximo conforto em pacientes adultos com perda auditiva neurossensorial. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 491–497, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-80342009000400011>

Apêndice A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação de Crescimento e Neurodesenvolvimento de crianças em idade escolar nascidas pequenas para de idade gestacional

Durante a leitura do documento abaixo, fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

Eu fui procurado(a) pela Dra. Ana Cecília Travassos Santiago, professora da Universidade Federal da Bahia, registro nº14659 no Conselho Regional de Medicina do Estado da Bahia, sobre o projeto de pesquisa com o título acima citado. Nesse estudo, coordenado pela Dra Ana Cecília Travassos Santiago, o menor, foi selecionado(a), de de idade, sob a minha inteira responsabilidade para participar desse projeto de pesquisa.

A Dra Ana Cecília explicou-me que este projeto de pesquisa pretende acompanhar o crescimento e desenvolvimento e possíveis alterações nas crianças que, quando recém nascidas eram pequenas para idade gestacional ou prematuras. O menor sob a minha responsabilidade foi identificado por ter nascido pequeno para idade gestacional nos ambulatórios de Follow up da maternidade onde nasceu em Salvador (Maternidade Climério de Oliveira, Hospital Geral Roberto Santos) ou nos ambulatórios de Baixo Peso do Centro Pediátrico Professor Hosanaah de Oliveira ou do Ambulatório do Centro de Integração Universidade Comunidade do Pelourinho (CIUCP) e foi encaminhada para este ambulatório. A Dra. Ana Cecília explicou-me que serão realizadas consultas rotineiras de oftalmologia e pediatria com exame neurológico e a realização de avaliações nutricionais, de linguagem, audição e desenvolvimento que não causam dor ou desconforto nas crianças, e mostrou-me os testes que serão utilizados. Serão feitos exames laboratoriais para avaliar presença de anemia, açúcar e gordura no sangue e dosagem de hormônios que estas crianças podem ter alterações e RX de mãos e punho para diagnóstico de Idade Óssea. Ela também me informou que essas avaliações não terão qualquer custo para minha família.

A Dra. Ana Cecília me assegurou que todas as informações terão caráter sigiloso, exceto para mim, responsável legal da criança que terei acesso à conclusão dos exames e testes, caso assim eu deseje.

Se o (a) menor sob a minha responsabilidade participar da pesquisa, será examinada e realizará as avaliações no ambulatório da Maternidade Climério de Oliveira e/ou no Centro Pediátrico Professor Hosanaah de Oliveira/Complexo HUPES. Fui esclarecido (a) que a criança não é obrigada a participar da pesquisa e se estiver participando poderá se retirar no momento que ela ou eu, seu representante legal, desejar. Também foi explicado (a) pela Dra Ana Cecília que o (a) menor, sob a minha responsabilidade, poderá recusar-se a participar do estudo, independente da minha opinião ou concordância.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revista médica, mas a Dra Ana Cecília garantiu-me que jamais o (a) menor sob a minha responsabilidade poderá ser identificado (a) como participante desta pesquisa. Ou seja, os dados serão publicados na

revista médica SEM constar o meu nome (ou as iniciais do meu nome) ou do meu filho e o meu endereço. Os resultados dos testes do meu filho, que é uma criança com risco para alteração de desenvolvimento, poderão ser utilizados para orientar tratamento caso dêem alguma alteração.

Também estou ciente que caso tenha alguma reclamação ou dúvidas poderei consultar o Comitê de Ética em Pesquisa. Maternidade Climério de Oliveira – UFBA, com endereço funcional na Rua do Limoeiro, No 137, Nazaré, CEP 40.005-150, Salvador – BA, telefone 3283-9210/9211, email: cepmco@gmail.com. Assim, considero-me satisfeito com as explicações deste documento e as explicações da Dra Ana Cecília, inclusive durante a leitura desse documento, realizada pela mesma e que foi de forma pausada e clara, quando também tive a oportunidade de fazer perguntas. Portanto, no momento concordo que o (a) menor sob a minha responsabilidade participe dessa pesquisa e assino abaixo em duas vias, ficando uma via sob minha posse.

COMO TENHO DIFICULDADE PARA LER ([]sim OU []não), O ESCRITO

ACIMA,

ATESTO TAMBÉM QUE O(A) SR.(SRA)

(testemunha), FEZ A LEITURA PAUSADA DESSE DOCUMENTO, E A DOUTORA ANA CECÍLIA ESCLARECEU ÀS MINHAS DÚVIDAS E COMO TEM A MINHA CONCORDÂNCIA PARA PARTICIPAR DO ESTUDO, CONCORDEI COLOCAR ABAIXO A MINHA IMPRESSÃO DO DEDO POLEGAR.

Salvador,

NOME: _____

Assinatura ⇒

(impressão digital)

Testemunhas:

1. NOME: _____

Assinatura ⇒

2. NOME: _____

Assinatura ⇒

Ana Cecília Travassos Santiago

CRM 14659, Tel 8835-8349

Anexo A- Cópia do Parecer de Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS EM IDADE ESCOLAR NASCIDAS PEQUENAS PARA IDADE GESTACIONAL

Pesquisador: Ana Cecília Travassos Santiago

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 49679315.8.0000.5543

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.174.110

Apresentação do Projeto:

A investigadora solicita a inclusão de novo membro na equipe Noemi Vieira de Freitas Rios atualmente é professora assistente da Universidade do Estado da Bahia. Fará avaliação de linguagem das crianças no Centro Docente Assistencial de Fonoaudiologia (CEDAF) localizado no 1º andar do ICS. O tempo previsto da coleta será até o segundo semestre de 2019.

Carta de sigilo anexada.

ADEQUADO

Objetivo da Pesquisa:

Não mudam.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não mudam.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>