

# Análise da atividade cerebral para estímulos de fala e desenvolvimento infantil de um lactente com neurosífilis: relato de caso

## *Analysis of brain activity for speech stimuli and child development of an infant with neurosyphilis: case report*

Isabelle Costa de Vasconcelos<sup>1</sup> 

Thalita da Silva Oliveira<sup>2</sup> 

Ana Beatriz Santos<sup>1</sup> 

Mylena Taise Azevedo Lima<sup>2,3</sup> 

Joseli Soares Brazorotto<sup>1,3,4,5</sup> 

Aryelly Dayane da Silva Nunes Araujo<sup>3,5</sup> 

Edgard Morya<sup>6</sup> 

Sheila Andreoli Balen<sup>1,3,5</sup> 

### Descritores

Espectroscopia de Luz Próxima ao Infravermelho  
Neonato  
Percepção de Fala  
Percepção Auditiva  
Sífilis Congênita  
Neurosífilis

### Keywords

Spectroscopy, Near-Infrared  
Newborn Infants  
Speech Perception  
Auditory Perception  
Syphilis, Congenital  
Neurosyphilis

### Endereço para correspondência:

Sheila Andreoli Balen  
Departamento de Fonoaudiologia,  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN  
R. Gen. Gustavo Cordeiro de Faria,  
601, Ribeira, Natal (RN), Brasil, CEP:  
59012-570.  
E-mail: sheila.balen@ufrn.br

Recebido em: Dezembro 12, 2023

Aceito em: Abril 30, 2024

### RESUMO

A neurosífilis é uma infecção do sistema nervoso central causada pelo *Treponema pallidum*, podendo ser sintomática ou assintomática nas crianças com sífilis congênita. Este estudo visa descrever o padrão de ativação cortical de uma lactente de quatro meses com neurosífilis utilizando o funcional near-infrared spectroscopy (fNIRS). Nascida a termo com 3.475 Kg, apresentou teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) de 1:32 e alteração no exame de líquido cefalorraquidiano. Realizou tratamento com penicilina cristalina por 10 dias antes da alta hospitalar. Na avaliação audiológica apresentou normalidade na timpanometria, emissões otoacústicas evocadas por estímulo transitente, potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo clique a 80 e 30 dB nNA bilateralmente. Foi aplicada a Escala Bayley III para a avaliação do desenvolvimento de linguagem, cognição e motor, apresentando atrasos na linguagem expressiva e no motor amplo. Na aquisição do fNIRS os dados foram coletados por 20 canais divididos entre os hemisférios cerebrais. Os estímulos /ba/ e /da/ foram apresentados a 40 dB NA com o auxílio do programa Psychopy por um fone de ouvido. A análise dos dados utilizou as toolboxes MNE e MNE-NIRS no ambiente Spyder. A média por canal, ROI e condição foi exportada para análise. Observou-se um coeficiente theta similar entre as condições e canais avaliados de ambos os hemisférios cerebrais, sendo observado maior amplitude da oxihemoglobina (HbO) na posição anterior quando comparados a região posterior do lobo temporal. Desta forma, este relato de caso evidencia a necessidade de monitoramento do desenvolvimento infantil de lactentes com neurosífilis.

### ABSTRACT

Neurosyphilis is an infection of the central nervous system caused by *Treponema pallidum* and may be symptomatic or asymptomatic in children with congenital syphilis. This study aims to describe the cortical activation pattern of a four-month-old infant with neurosyphilis using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). Born at term weighing 3,475 kg, she presented a Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test of 1:32 and changes in the cerebrospinal fluid test. She underwent treatment with crystalline penicillin for 10 days before discharge from the hospital. In the audiological evaluation, she presented normal tympanometry, otoacoustic emissions evoked by transient stimulus, brainstem auditory evoked potential with click stimulus at 80 and 30 dB nHL bilaterally. The Bayley III Scale was applied to assess language, cognition and motor development, showing delays in expressive language and broad motor skills. In the fNIRS acquisition, data were collected through 20 channels divided between the cerebral hemispheres. The /ba/ and /da/ stimuli were presented at 40 dB HL with the Psychopy software through a headphone. Data analysis used the MNE and MNE-NIRS toolboxes in the Spyder environment. The average by channel, ROI, and condition was exported for analysis. A similar theta coefficient was observed between the conditions and channels evaluated in both cerebral hemispheres, with a greater amplitude of oxyhemoglobin (HbO) being observed in the anterior position when compared to the posterior region of the temporal lobe. Therefore, this case report highlights the need to monitor the child development of babies with neurosyphilis.

Trabalho realizado no Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde – LAIS, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN), Brasil.

<sup>1</sup>Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN), Brasil, Universidade Federal da Paraíba – UFPB - João Pessoa (PB), Brasil, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, Maceió (AL), Brasil.

<sup>2</sup>Unidade de Atenção à Saúde da Criança e Adolescente – UASCA, Hospital Universitário Onofre Lopes – EBSEERH - Natal (RN), Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde – LAIS, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN), Brasil.

<sup>4</sup>Programa de Pós-graduação em Gestão e Inovação em Saúde – PPGGIS, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN), Brasil.

<sup>5</sup>Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN), Brasil.

<sup>6</sup>Instituto Internacional de Neurociências Edmond e Lily Safra, Instituto Santos Dumont – ISD - Macaíba (RN), Brasil.

**Fonte de financiamento:** Ministério da Saúde (TED 54/2017) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código 001.

**Conflito de interesses:** nada a declarar.



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

## INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa sistêmica (IST) de evolução crônica, sujeita a surtos de agudização e períodos de latência podendo ser transmitida de forma vertical da mãe para o feto e/ou lactente. A incidência de sífilis congênita aumentou de 700.000 a 1,5 milhão de casos notificados anualmente entre 2016 e 2023 em todo o mundo<sup>(1)</sup>. Na análise do *Global Burden of Disorders, Injuries and Risk Factors Study de 1990 a 2019*<sup>(2)</sup> os distúrbios neonatais foram a principal causa de sobrecarga nesta faixa etária (23,0% em 1990 e 32,4% em 2019). As infecções sexualmente transmissíveis (contabilizada pela sífilis congênita) tiveram redução modesta ao longo dos anos, sendo reportada entre as dez causas mais comuns neste período da vida<sup>(2)</sup>.

No Brasil, a sífilis continua sendo um grande problema de saúde pública, apesar de ser uma doença evitável com custo de medicação à mulher/gestante relativamente baixo e disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, sua ocorrência evidencia falhas na notificação e gestão dos casos nos serviços de saúde<sup>(3-5)</sup>.

Com a obrigatoriedade da testagem materna no momento do parto e do recém-nascido logo após o nascimento, felizmente a identificação da sífilis congênita tem sido realizada ao nascimento e tratada no território nacional<sup>(6)</sup>. No entanto, há também lacunas na gestão destes casos ao longo do desenvolvimento da criança, o que impossibilita o fechamento do caso e a identificação de impactos tardios no neurodesenvolvimento, na audição e visão destas crianças<sup>(7)</sup>.

Um estudo longitudinal<sup>(8)</sup> descreveu 26% de crianças com sífilis congênita com alterações no neurodesenvolvimento incluindo paralisia cerebral, deficiência visual, deficiência mental, microcefalia, perda auditiva sensorioneural e atrasos de linguagem. Dessas 36% apresentaram atrasos de linguagem sem a presença de deficiência auditiva. Há outros relatos na literatura da presença de atrasos no desenvolvimento de crianças com sífilis congênita<sup>(6,9,10)</sup>.

A deficiência auditiva é uma possibilidade de manifestação tardia da sífilis congênita, sendo um indicador de risco para a deficiência auditiva (IRDA) reconhecido mundialmente<sup>(11)</sup>. Também pode acometer o sistema nervoso central (SNC), a neurosífilis, com manifestações clínicas variadas, que vão desde alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) em recém-nascidos assintomáticos até sintomatologias mais graves, como paralisia cerebral progressiva. Cerca de 23% dos lactentes nascidos de mães com sífilis têm neurosífilis<sup>(12)</sup>. Esta prevalência já é exposta como 60% segundo o Protocolo Clínico de Doenças Sexualmente Transmissíveis - PCDT- IST<sup>(6)</sup>, com base na presença de alterações no LCR. Embora haja ainda controvérsias sobre a prevalência e incidência da neurosífilis na criança com sífilis congênita, sua ocorrência é mais provável em crianças que nascem sintomáticas do que assintomáticas<sup>(6)</sup>. Assim, o diagnóstico da neurosífilis é complexo, sendo que a avaliação do LCR a única forma de diagnosticar a neurosífilis assintomática<sup>(12)</sup>.

A neurosífilis precoce se manifesta logo após uma infecção sífilítica, pode causar meningite e afetar os nervos cranianos. O diagnóstico da neurosífilis continua a ser um desafio, uma vez que não existe um teste padrão-ouro para sua detecção. Não há um único teste altamente sensível e específico para o diagnóstico de neurosífilis; conseqüentemente, o diagnóstico é baseado em uma

combinação de achados clínicos - semelhante ao apresentado nesse relato de caso, alterações do LCR e resultado do VDRL no LCR. O VDRL é o método mais utilizado, sua sensibilidade varia de 50% a 70%<sup>(13)</sup>. No presente relato de caso, a lactente recebeu tratamento. Há na literatura relato de caso<sup>(14)</sup> que demonstra alterações ao exame físico, com lesões vesico-bolhosas e sugestão diagnóstica de pênfigo palmoplantar associado a hepatoesplenomegalia em recém nascido com neurosífilis sem tratamento adequado<sup>(14)</sup>.

É importante ressaltar que todos os casos com teste de reagente VDRL no LCR, independentemente da presença de sinais e sintomas neurológicos e/ou oculares, bem como casos com VDRL não reagente no LCR, mas com alterações bioquímicas no LCR e a presença de sinais e sintomas neurológicos e/ou oculares e/ou achados de imagem do SNC característicos da doença, desde que os achados não possam ser explicados por outra doença, devem ser tratados para neurosífilis<sup>(6)</sup>.

Este relato de caso visa descrever o padrão de ativação cortical de uma lactente de quatro meses com neurosífilis diagnosticada e tratada utilizando o *functional near-infrared spectroscopy* (fNIRS). O fNIRS permite a avaliação funcional da atividade cerebral através do cálculo das variações na concentração de hemoglobina oxigenada (HbO), hemoglobina desoxigenada (HbR) e de hemoglobina total (HbT), o que permite, por sua vez, identificar de forma quantitativa e qualitativa a hemodinâmica e a ativação neuronal<sup>(15-17)</sup>.

Uma vantagem do fNIRS, é que ele permite identificar a localização e a especialização das respostas neurais. Com ele, podem ser identificadas as estruturas corticais, ou grupo de estruturas corticais, que medeiam processos selecionados<sup>(15)</sup>. Essa ferramenta é considerada promissora para a avaliação do funcionamento do córtex cerebral infantil e contribui para ampliar o conhecimento sobre os aspectos relacionados ao neurodesenvolvimento e cognição em crianças, além da investigação do processamento auditivo envolvendo etapas como a detecção e discriminação auditiva<sup>(16,18-20)</sup>. É uma ferramenta eficaz para avaliação da audição a nível cortical em crianças, podendo ser associada a outros métodos já existentes e padronizados de avaliação auditiva<sup>(18)</sup>.

Assim, considera-se que o relato deste caso com a avaliação audiológica, da atividade cerebral para os estímulos de fala por meio do fNIRS e do desenvolvimento infantil podem contribuir para os avanços em sua aplicabilidade no acompanhamento de lactentes afetados pela neurosífilis.

## APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Caracteriza-se de um estudo clínico, submetido e aprovado sob o número n. 5.323.957, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, tendo a assinatura dos responsáveis do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado por este Comitê. A coleta dos dados ocorreu no laboratório de pesquisa, com acolhimento e início do seguimento do caso na unidade ambulatorial.

O caso clínico é de uma lactente de quatro meses, encaminhada pela médica infectologista para avaliação audiológica, pois não havia realizado a Triagem Auditiva Neonatal. Nasceu de parto normal com 39 semanas e dois dias, 3,475 kg, 34,5 cm de perímetro cefálico, 51,5 cm de comprimento, Apgar 9' no primeiro e quinto minutos. Apresentou hiperbilirrubinemia, realizando fototerapia por três dias, VDRL com titularidade de 1:32 e exame de líquido

cefalorraquidiano com 64 células, considerado alterado, visto que o padrão é de até 25 células. Realizou tratamento com penicilina cristalina por 10 dias antes da alta hospitalar. Assim, foi diagnosticada e tratada como neurosífilis. A mãe referiu que o diagnóstico da sífilis ocorreu na primeira consulta pré-natal, com VDRL de 1:64; mãe e parceiro receberam tratamento com Benzetil por três semanas. Após o tratamento, o VDRL materno apresentou queda, com titularidade de 1:32, porém manteve-se no parto. Portanto, a titularidade da mãe e da lactente foi a mesma do nascimento, sendo que a lactente apresentou alterações no exame de líquido cefalorraquidiano. Não foi realizado raio-X de ossos longos e fundo de olho ao nascimento. O teste do olhinho e do coraçãozinho foram normais. Estes dados foram coletados por entrevista com a mãe antes de iniciar as avaliações audiológicas, sendo que algumas informações estavam registradas na caderneta da criança e da gestante. A primeira consulta de pediatria para o seguimento da lactente na Unidade de Pediatria aconteceu somente com quatro meses, sendo que ela estava com VDRL 1:16, exame este, solicitado pela enfermeira da UBS (SIC).

Quanto à avaliação da audição, foram realizados os seguintes procedimentos, aos quatro meses de idade, previamente a avaliação com o fNIRS.

- Meatoscopia: com o Otoscópio LED E-Scope 3,7V *Riester*, não foi constatado acúmulo de cerúmen ou corpos estranhos que impedissem a realização dos procedimentos audiológicos;
- Timpanometria com sonda de 1.000Hz: no equipamento AT235 da *Interacoustic* foi realizada a timpanometria de forma automática inserindo variação de pressão no meato acústico externo e observando a presença de pico positivo em 15 daPA e 32 daPA, com volume de 0.47 e 0.42 cc e complacência de 0.85 e 0.62 cc, respectivamente, nas orelhas direita e esquerda;
- Emissões Otoacústicas Evocadas por estímulo Transiente (EOAT): a coleta das EOAT foi realizada no módulo IHS SmartTrOAE, com sonda de emissões otoacústicas (EOA) 10D. Foi utilizado um clique não linear de 75  $\mu$ s, a 80 dB NPS a uma taxa de 21,1/seg e controle automático de ganho. Foram apresentados 1.024 *sweeps*, em uma janela de análise de 2,5 a 20 ms, registrados em dois *buffers*. A/B para verificação de reprodutibilidade. Foi considerada presença de resposta por banda de frequência a relação sinal-ruído (SNR)  $\geq$  6 dB de 1.0 a 4.0 kHz. O resultado obtido na lactente foi de presença das EOAT em ambas as orelhas nas bandas de frequência de 1.5 a 4.0 Hz com ausência na banda de 1.0 kHz bilateralmente;
- Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE): foi realizado no módulo IHS SmartEP com fones de inserção. Foi apresentado o clique na velocidade de 27,7/seg. Foram realizadas duas promediações na polaridade rarefeita de 2.048 *sweeps* a 80 dBnNA, utilizando filtro de 30-3.000 Hz e janela de análise de 24 ms a 80 dB nNA para observar a presença, latência e amplitude das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V. Após a realização das duas promediações foi analisada visualmente a reprodutibilidade dos dois registros. Na sequência foram somados para a marcação da latência e amplitude de cada onda (Tabela 1).

Na intensidade de 30 dBnNA foi observada a presença da onda V bilateralmente com reprodutibilidade a partir de duas promediações sequenciais que somadas podem ser visualizadas na Figura 1.

Além da avaliação audiológica, o desenvolvimento da lactente foi avaliado por meio da Escala Bayley-III, nas subescalas de linguagem receptiva e expressiva, cognição, motor amplo e fino. Durante a aplicação a lactente estava acompanhada da sua mãe, permanecendo tranquila e colaborativa. Observa-se no Quadro 1, que a pontuação escalonada da Escala Bayley-III esteve abaixo do esperado para as áreas de linguagem expressiva e motor fino, sendo o desempenho nas demais subescalas dentro da média, embora nas escalas cognitiva e linguagem receptiva o desempenho esteja mais próximo da classificação abaixo da média.

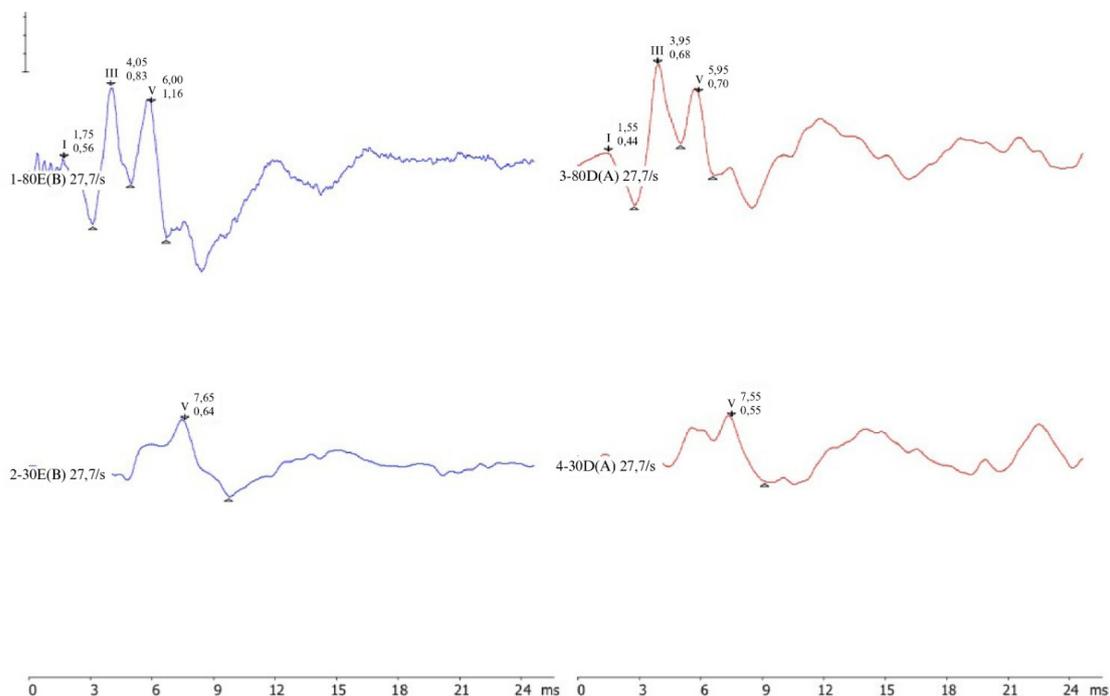
Em relação ao fNIRS com estímulo de fala, o mesmo foi realizado no NIRx Medical Tech (760 a 850 nm, 7.81Hz) com o programa NIRStar para aquisição de dados. Foram apresentadas sílabas naturais /ba/ e /da/ gravadas por um falante nativo de português. As gravações dos estímulos foram cedidas pelo Prof. Dr. Pedro de Lemos Menezes, do LATEC-UNCISAL. A duração de cada sílaba foi de 300 ms e taxa de 48kHz originalmente. Os estímulos foram organizados e apresentados através do *Psychopy*, um *software* de código aberto escrito na linguagem de programação *Python* voltado para uso em pesquisas em neurociências. Os áudios de /ba/ e /da/ foram editados no programa *Audacity* (*Audacity*® *Cross-Platform Sound Editor*), um *software* livre voltado para edição digital de áudio, com finalidade de ajustar a taxa de amostragem para 44,1 kHz adequando-o à taxa de amostragem do *Psychopy*. Esse *software* garante a sincronização entre a apresentação dos estímulos com o registro simultâneo dos dados do fNIRS. Na Figura 2 observa-se o design experimental dos estímulos, sendo que foram executados 10 blocos totalizando um tempo de duração de 53 minutos.

No momento do registro a lactente foi posicionada deitada no colo de sua mãe, em sono natural. Foi colocada a touca do fNIRS, composta por 16 optodos (8 fontes e 8 detectores) formando 20 canais (10 por hemisfério) separados por 3 cm (Figura 3A). Todos foram posicionados no lobo temporal (Figura 3B), tendo a região de interesse (ROI) anterior, média e posterior. Antes de iniciar a apresentação dos estímulos, os fones de inserção EAR-Tone ER 3C (10 ohms) foram inseridos em cada meato acústico externo (Figura 3A).

Apenas foi possível executar o procedimento de forma integral a 40 dBNA, pois para todas as intensidades acima constatou-se incômodo da lactente. Nesta intensidade, de 40 dBNA foi realizado todo o registro contendo os 10 blocos.

Na análise dos dados foram utilizadas as *toolboxes* MNE e MNE-NIRS voltadas para a análise e visualização de dados<sup>(21)</sup> com auxílio do *Spyder*, um ambiente para programação e execução científica na linguagem *Python*.

O procedimento metodológico para análise seguiu uma sequência ordenada de etapas. Inicialmente, as bibliotecas apropriadas foram instaladas para assegurar a funcionalidade do processo. Em seguida, um *dataframe* foi criado para a armazenagem dos dados, seguido pela importação dos dados brutos do fNIRS. Uma fase de pré-análise e aplicação de filtros foi executada, iniciando pela verificação da posição dos optodos por meio de representações



**Figura 1.** Resposta neural das duas promediações constatadas a 80 dB nNA e 30 dB nNA em ambas as orelhas com estímulo clique (em azul orelha esquerda e em vermelho orelha direita) do PEATE

**Nota:** Na figura são visualizadas a resposta do PEATE clique com a somatória das duas promediações realizadas em cada orelha e intensidade com marcação das ondas I, III e V em 80 dB nNA e da onda V em 30 dB nNA. Os valores numéricos ao lado de cada número romano da onda referem-se à latência (ms) (parte superior) e a amplitude ( $\mu$ ) (na parte inferior)

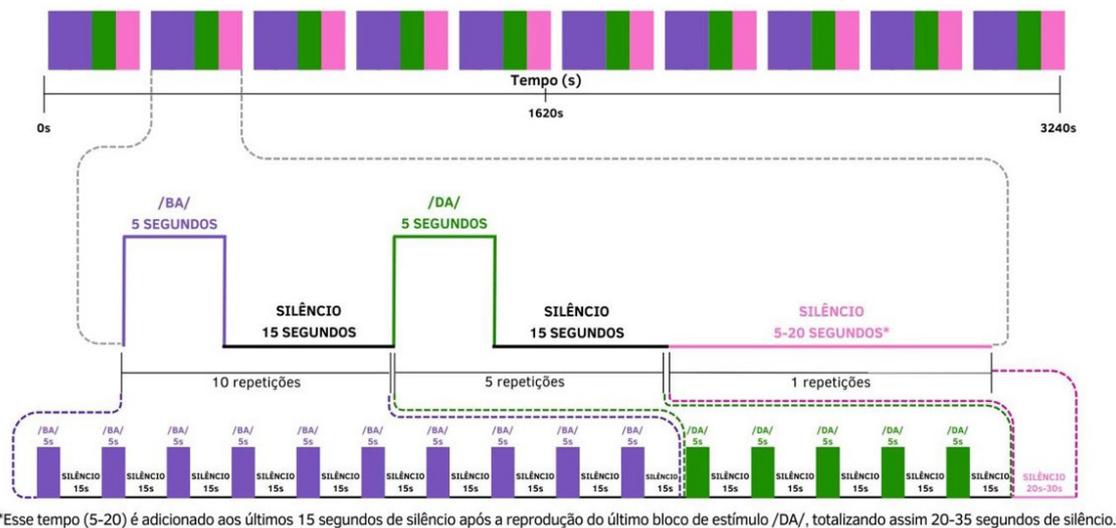
**Tabela 1.** Latência e amplitude do PEATE clique em 80 dB nNA do caso clínico bilateralmente

	I	III	V	I-III	III-V	I-V
<b>Latência (ms)</b>						
Orelha direita	1.55	3.95	5.95	2.40	2.00	4.40
Orelha esquerda	1.75	4.05	6.00	2.30	1.95	4.25
<b>Amplitude (<math>\mu</math>V)</b>						
Orelha direita	0.44	0.68	0.70			
Orelha esquerda	0.56	0.83	1.16			

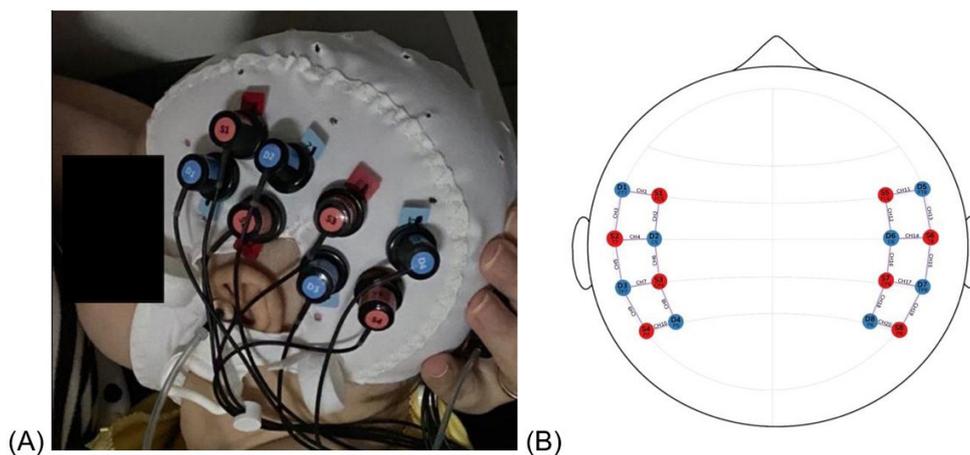
**Quadro 1.** Pontuação escalonada na Escala Bayley-III da lactente com neurosífilis

	Perfil de Pontuação Escalonada						
	Cognitiva	Linguagem Receptiva	Linguagem Expressiva	Motor Fino	Motor Grosso		
19	.	.	.	.	.	19	
18	.	.	.	.	.	18	
17	.	.	.	.	.	17	
16	.	.	.	.	.	16	Muito acima da média
15	.	.	.	.	.	15	
14	.	.	.	.	.	14	
13	.	.	.	.	.	13	Acima da média
12	.	.	.	.	X	12	
11	.	.	.	.	.	11	
10	.	.	.	.	.	10	Média
9	.	.	.	.	.	9	
8	X	X	.	.	.	8	
7	.	.	.	.	.	7	Abaixo da média
6	.	.	X	.	.	6	
5	.	.	.	X	.	5	
4	.	.	.	.	.	4	Muito abaixo da média
3	.	.	.	.	.	3	
2	.	.	.	.	.	2	
1	.	.	.	.	.	1	

**Legenda:** a marcação com X corresponde ao valor obtido com a lactente em cada subescala



**Figura 2.** Design experimental dos estímulos de fala



**Figura 3.** (A) Posicionamento dos optodos na cabeça da lactente; (B) Arranjo dos optodos no lobo temporal. Em ambas, o vermelho são os optodos emissores, em azul os detectores. No B as linhas roxas representam os canais formados

gráficas, bem como, identificação e renomeação dos *triggers* relacionados aos estímulos. A definição do tempo de duração dos estímulos foi realizada visando sua posterior análise por meio do Modelo Linear Generalizado (GLM), e realizada a conversão do sinal bruto em densidade óptica. Avaliou-se, então, a qualidade do dado, quantificando a qualidade de acoplamento entre os optodos e o couro cabeludo por canal (SCI - *Scalp coupling index*). Canais com boa qualidade foram quantificados com SCI superiores a 0.5<sup>(21)</sup>. O *Temporal Derivative Distribution Repair* (TDDR) foi utilizado para correção de artefatos (mudança da linha de base e espículas). A conversão da densidade óptica para concentrações de hemoglobina foi realizada pela implementação da lei de *Beer-Lambert* modificada. Posteriormente, foi realizada a aplicação de filtros: de 0.05 a 0.5 Hz, com *high bandwidth* de 0.2 e *low bandwidth* de 0.02 para restringir a faixa de frequência. A extração de eventos de interesse e a aplicação de critérios de rejeição para remover épocas de baixa qualidade foram conduzidas, sendo então verificadas quais épocas foram excluídas para cada estímulo. *Plots* das épocas foram gerados para verificar a coerência das respostas entre os tipos de estímulos e as concentrações de HbO e HbR.

O estágio subsequente envolveu a implementação do Modelo Linear Generalizado (GLM) para modelar a resposta hemodinâmica. A criação do design da matriz foi conduzida, modelando respostas hemodinâmicas esperadas baseadas no modelo *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Regiões de interesse de resposta (ROI's) foram definidas (anterior, média e posterior), e análises GLM foram ajustadas para todos os canais (1 a 20) e ROI's. Após esse procedimento, os resultados métricos por canal, ROI's e condição foram exportados para arquivo .xlsx para realização da análise estatística. Como este estudo consta de um caso clínico, foi possível descrever nas Tabelas 2 e 3 o valor de *theta* (coeficiente estimado do modelo GLM) de HbO para as condições (/ba/ e /da/), as regiões de interesse (ROI) e os canais registrados.

Observa-se na Tabela 2 que o valor de *theta* tanto para o estímulo /ba/ quanto /da/ foram mais elevados no ROI anterior do hemisfério esquerdo (HE) e no ROI anterior e medial do hemisfério direito (HD). Em relação aos canais (CH) pode-se observar valores mais elevados de *theta* no CH2, CH3, CH4 (região anterior do HE) e CH13, CH12 e CH14 (região anterior do HD) (Figura 3B, Tabela 3) de ambos os estímulos. Tanto na análise do ROI quanto de canal não

foi evidenciada diferença no valor de *theta* do HbO do caso clínico apresentado em função dos estímulos utilizados (Figura 4A-F).

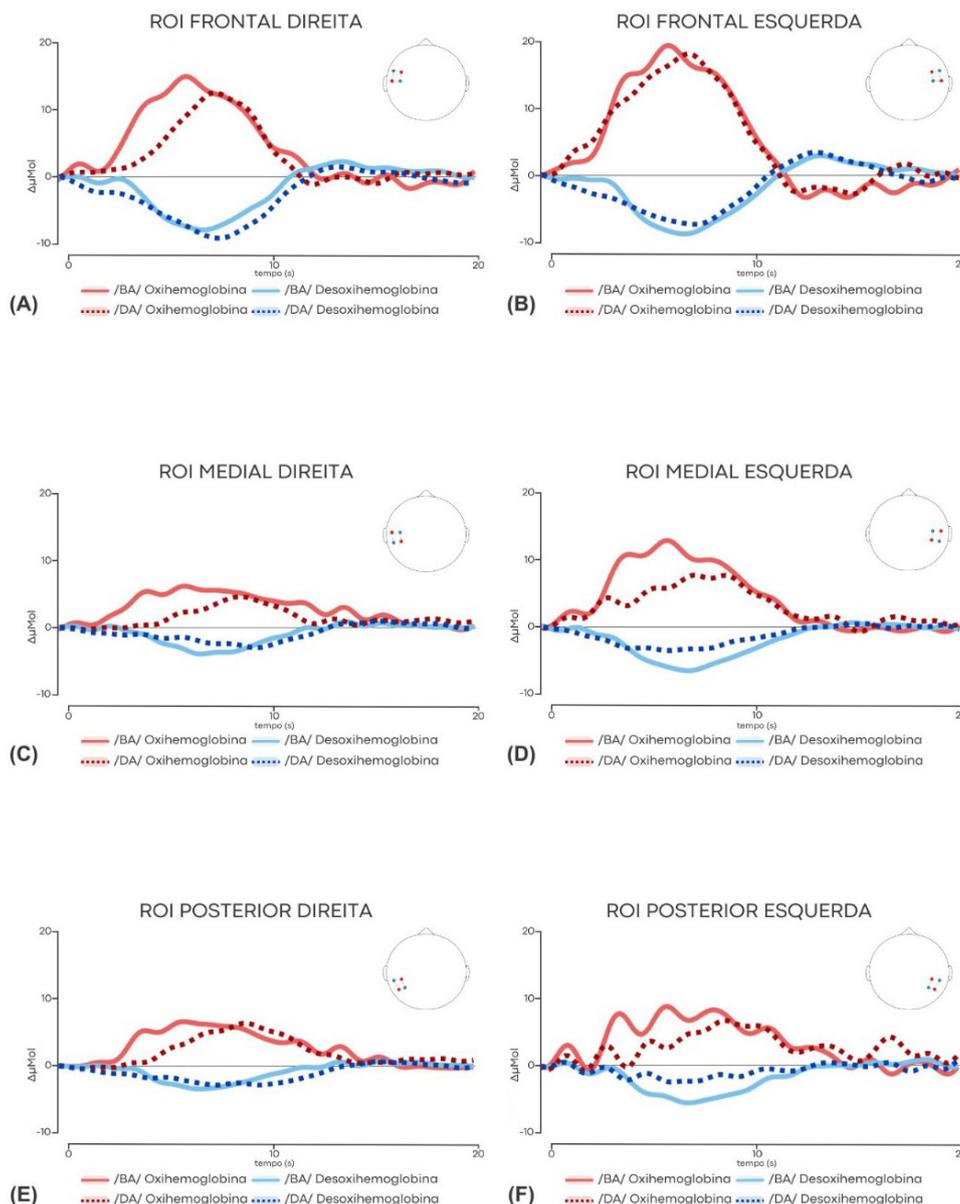
## DISCUSSÃO

Foi observado na avaliação audiológica normalidade na porção periférica da audição até o tronco encefálico, sendo evidenciado pela correlação entre os testes audiológicos realizados.

A curva timpanométrica com pico positivo bilateralmente indica normalidade da orelha média<sup>(22)</sup>. No caso descrito houve presença de EOAT exceto na banda de frequência de 1kHz bilateralmente. Este achado pode estar relacionado ao nível de resposta mais baixa das EOAT influenciado pela menor área da orelha média e

externa nos lactentes em relação ao adulto<sup>(23)</sup>. Por outro lado, foi observado que lactentes com histórico de infecções congênitas têm menor nível de resposta na frequência de 1.5kHz, porém não estatisticamente significativa<sup>(24)</sup>. Também não foram constatadas diferenças no efeito inibitório das EOAT em lactentes com sífilis congênita quando comparados aos lactentes controles<sup>(25)</sup>, avaliação esta que não foi realizada neste relato de caso.

Em relação às respostas do PEATE clique a 80 dB nNA observou-se latências das ondas I, III e V dentro do esperado com interpicos I-III, III-V e I-V, evidenciando processos maturacionais da via auditiva central<sup>(26,27)</sup>. Não foram observadas diferença interaural da onda V entre as orelhas (Tabela 1). Estes achados correlacionam-se aos encontrados<sup>(28)</sup> em lactentes com sífilis congênita e controles,



**Figura 4.** (A) Média dos níveis de HbO (em vermelho) e HbR (em azul) das resposta dos estímulos /BA/ e /DA/ no ROI anterior (frontal) à direita; (B) Média dos níveis de HbO (em vermelho) e HbR (em azul) das resposta dos estímulos /BA/ e /DA/ no ROI anterior (frontal) à esquerda; (C) Média dos níveis de HbO (em vermelho) e HbR (em azul) das resposta dos estímulos /BA/ e /DA/ no ROI medial à direita; (D) Média dos níveis de HbO (em vermelho) e HbR (em azul) das resposta dos estímulos /BA/ e /DA/ no ROI medial à esquerda; (E) Média dos níveis de HbO (em vermelho) e HbR (em azul) das resposta dos estímulos /BA/ e /DA/ no ROI posterior (back) à direita; (F) Média dos níveis de HbO (em vermelho) e HbR (em azul) das resposta dos estímulos /BA/ e /DA/ no ROI posterior (back) à esquerda.  $\Delta\mu\text{Mol}$  - micromolar

**Tabela 2.** Valor de *theta* da média das condições e ROI da resposta de HbO do caso clínico

Condição/ ROI	/ba/ <i>tetha</i>	/da/ <i>theta</i>
Hemisfério Esquerdo		
<b>Anterior</b>	<b>10,08</b>	<b>11,75</b>
Medial	7,04	7,21
Posterior	4,13	5,43
Hemisfério Direito		
<b>Anterior</b>	<b>12,15</b>	<b>10,63</b>
<b>Medial</b>	<b>12,31</b>	<b>10,77</b>
Posterior	5,23	3,84

**Tabela 3.** Valor do *theta* da média das condições e canais da resposta de HbO do caso clínico

Condição/ Canais	/ba/ <i>tetha</i>	/da/ <i>tetha</i>
CH 1	4,25	8,07
<b>CH 2</b>	<b>11,54</b>	<b>11,75</b>
<b>CH 3</b>	<b>14,06</b>	<b>15,60</b>
<b>CH 4</b>	<b>14,65</b>	<b>14,61</b>
CH 5	4,18	3,66
CH 6	4,12	4,95
CH 7	7,99	8,20
CH 8	5,60	5,58
CH 9	0,90	4,21
CH 10	5,96	6,63
CH 11	5,60	5,12
<b>CH 12</b>	<b>11,72</b>	8,88
<b>CH 13</b>	<b>22,42</b>	<b>21,45</b>
<b>CH 14</b>	<b>21,63</b>	<b>21,19</b>
CH 15	8,54	6,82
CH 16	7,75	6,67
CH 17	9,69	6,18
CH 18	7,19	6,42
CH 19	4,79	3,36
CH 20	4,09	2,06

executados no mesmo equipamento. O mesmo foi observado nos estudos primários<sup>(8,25,29)</sup> e em uma revisão sistemática<sup>(30)</sup> quando não foram constatadas diferenças nas respostas do PEATE clique em neonatos/crianças com sífilis congênita.

Embora a sífilis congênita seja um um indicador de risco altamente prevalente, um estudo retrospectivo<sup>(31)</sup> constatou que não houve confirmação de deficiência auditiva em todas as crianças de zero a três anos com este histórico avaliadas num Serviço de Saúde Auditiva do Sistema Único de Saúde, no período de 2011 a 2019. Ao analisar as<sup>(32)</sup> ocorrências dos indicadores de risco e os desfechos da Triagem Auditiva Neonatal (TAN) de uma maternidade pública no período de 2019 a 2021, constatou-se que a sífilis congênita foi o nono indicador mais prevalente, porém, de forma isolada, não representou risco para a deficiência auditiva, dados que corroboram os achados neste estudo de caso.

Destaca-se que desde 1986<sup>(33)</sup> todas as parturientes são testadas para HIV e Sífilis no momento do parto e, quando positivas, seus neonatos também são avaliados. A partir dos resultados positivos para sífilis, a díade mãe e lactente é inserida em tratamento perinatal por 10 dias antes da alta hospitalar. Assim, a ausência de

alterações audiológicas observadas neste estudo de caso confirma os efeitos positivos dessa Política Pública no Brasil.

Por outro lado, as alterações auditivas na sífilis congênita não necessariamente se manifestam nos primeiros meses de vida, podendo surgir ao longo da infância e na vida adulta<sup>(6)</sup>. Portanto, é fundamental estabelecer um acompanhamento semestral para lactentes afetados pela sífilis congênita, a fim de identificar o mais precocemente possível, alterações auditivas e de desenvolvimento<sup>(6)</sup>.

A investigação da via auditiva de forma mais abrangente, assim como a ativação cortical para estímulos de fala é relevante nessa população<sup>(7)</sup>, particularmente em casos com outros comprometimentos, como a neurosífilis, em virtude da infecção bacteriana atingir o sistema nervoso central<sup>(6)</sup>. Em acometimentos que podem causar impactos diversos na infância, torna-se também essencial o acompanhamento do desenvolvimento infantil. Em casos de Sífilis Congênita tratada, foi observado desempenho na escala Bayley-III nos primeiros meses de vida semelhante aos lactentes de grupo controle com a mesma faixa etária, evidenciando que a maioria dos sujeitos teve um desempenho na média ou acima dela nas subescalas da Bayley<sup>(34)</sup>. Contudo, o resultado encontrado no presente relato de caso, chama atenção quanto ao desempenho abaixo da média em linguagem expressiva e motor fino, e limítrofe em cognição e linguagem receptiva, sendo necessário guardar as devidas proporções por se tratar de um caso de neurosífilis, indicando a necessidade de orientação à família e seguimento.

Nesse momento de avaliação aos 4 meses, observou-se um impacto do desenvolvimento da lactente, no entanto em virtude do desenho do relato de caso torna-se desafiadora a conclusão se esse impacto se refere diretamente a infecção da sífilis, ou estaria também relacionado à outros indicadores perinatais como a hiperbilirrubinemia ou a questões socioeconômicas.

Quanto às respostas do fNIRS com estímulo de fala pode ser observado neste caso clínico que houve mudança na hemodinâmica cerebral caracterizada pela diferença de fase e a correlação temporal entre as séries temporais de HbO e HbR<sup>(35)</sup> tanto na presença dos estímulos /ba/ quando no /da/, evidenciando a detecção auditiva desta lactente de quatro meses com neurosífilis.

Constatou-se resposta semelhante da HbO de ambos os estímulos com maior valor de *theta* no ROI anterior de ambos os hemisférios e também no ROI medial do HD. Os canais com maior amplitude no valor de *theta* foram os da região anterior do lobo temporal de ambos os hemisférios. No caso descrito a lactente não teve nenhuma diferença entre as respostas observadas entre os estímulos, mas evidencia-se que a mesma detectou os sons de fala.

No caso clínico apresentado não houve lateralização da resposta para o hemisfério esquerdo o que se distingue de outros estudos<sup>(16,36)</sup>, que evidenciam uma maior lateralização das respostas para o hemisfério esquerdo. Além disso, observa-se uma ativação predominantemente anterior do lobo temporal e bilateral encontrada neste relato de caso que também se diferencia das pesquisas que demonstraram uma maior extensão de ativação na região cortical temporal do cérebro.

No entanto, é importante destacar que esses estudos foram conduzidos em populações sem indicadores de risco para deficiência auditiva<sup>(19,36-39)</sup>. Portanto, é possível inferir que os resultados do fNIRS encontrados neste caso podem estar relacionados ao acometimento da neurosífilis, assim como

os impactos de neurodesenvolvimento observados. Porém, é necessário o estudo de novos casos clínicos para determinar se o padrão constatado neste relato de caso pode ser o padrão relacionado a neurosífilis ou a uma variação das respostas típicas, visto que ainda são incipientes os estudos com fNIRS nesta população.

O fNIRS pode ser uma importante ferramenta para esse acompanhamento da organização funcional do cérebro infantil durante o desenvolvimento, pois mede a atenuação da luz pelos tecidos cerebrais em virtude das alterações na concentração de hemoglobina oxigenada (HbO) e hemoglobina desoxigenada (HbR) dentro da região registrada. Tais alterações refletem a resposta vascular associada à atividade neural e, desta forma, representam uma medida da ativação funcional do cérebro<sup>(35)</sup>. A conectividade funcional mesmo em estado de repouso como no registro realizado do fNIRS com estímulos de fala neste relato de caso, que a lactente estava em sono natural, pode ser observada pela organização funcional intrínseca do cérebro<sup>(35)</sup>. Portanto, as mudanças observadas na HbO e HbR durante a presença e ausência dos estímulos auditivos durante o sono evidenciam que houve resposta de detecção auditiva.

Destaca-se como limitações desta pesquisa, o fato de ser um estudo de caso único, visto que de modo geral, as técnicas de neuroimagem em populações em desenvolvimento podem ter influências e variações como a presença de artefatos de movimento, durações curtas de registro e pequeno tamanho de amostra o que dificulta a generalização de padrões esperados por faixa etária neste tipo de procedimento<sup>(19)</sup>.

Assim, o relato de caso apresentado ilustra um padrão de resultado para o qual será necessária a continuidade de acompanhamento para identificar se as alterações do desenvolvimento ainda ocorrerão em avaliações posteriores e se as mesmas se correlacionam com o padrão das respostas de neuroimagem (fNIRS).

A impossibilidade de acompanhamento longitudinal da criança, uma vez que a família tem várias questões de vulnerabilidade social e apresenta dificuldades importantes para se deslocar para as reavaliações presenciais tanto médicas quanto audiológicas e do neurodesenvolvimento, reduziu a possibilidade da observação de seguimento, que sabe-se, necessária, para esta população.

Em virtude da vulnerabilidade familiar, entende-se que a criança possa estar exposta a outros Determinantes Sociais da Saúde que também podem interferir no seu curso de desenvolvimento, sendo mais um fator que reforça a necessidade desse acompanhamento/monitoramento. Esta é outra questão frequentemente relacionada à sífilis em gestantes e evidenciado nas possíveis consequências geradas na sífilis congênita, incluindo a neurosífilis. Estudo na região de Tocantins<sup>(12)</sup> evidenciou 29 casos de neonatos com neurosífilis dos quais a maioria era assintomática e com nível socioeconômico baixo e menor escolaridade materna.

Há evidências na literatura que apontam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com sífilis congênita e neurosífilis<sup>(6,9,10)</sup>. No que se refere aos aspectos audiológicos, além do acompanhamento na atenção especializada na rede de atenção à saúde auditiva, previsto nas diretrizes internacionais e nacionais<sup>(11,40)</sup>, os aspectos de desenvolvimento devem ser acompanhados na Atenção Primária à Saúde, com encaminhamento para avaliação especializada quando

identificada a necessidade<sup>(40)</sup>. Quanto aos outros domínios do desenvolvimento, em especial, cognitivo, de linguagem e motor, este caso evidenciou a possibilidade destes impactos que devem ser observados ao longo do desenvolvimento destes lactentes para identificação e intervenção precoces. Assim, a partir do diagnóstico de neurosífilis, essa vigilância e integração em todos os níveis de atenção à saúde torna-se ainda mais urgente, sendo essencial o acompanhamento multidisciplinar.

É necessário que seja ampliado o estudo da interação da sífilis com as possíveis alterações do neurodesenvolvimento, prevenindo assim, atrasos no desenvolvimento de linguagem e cognitivo destas, aprimorando, desta forma, as medidas de identificação, diagnóstico e intervenção precoce de alterações no neurodesenvolvimento destes lactentes, contribuindo também, para o aprimoramento das políticas públicas relacionadas ao seguimento na Rede de Cuidado Materno-Infantil nos primeiros anos de vida.

## CONCLUSÃO

A descrição deste caso clínico evidenciou mudança na hemodinâmica cerebral na presença de estímulos de fala sendo caracterizada por maior ativação na região anterior do lobo temporal de ambos os hemisférios cerebrais. Constatou-se atraso no desenvolvimento dos domínios motor e da linguagem expressiva. Estes achados enfatizam a importância da Rede de Cuidado Integral de lactentes com sífilis congênita envolver o monitoramento audiológico e o desenvolvimento infantil.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a equipe de pesquisadores do Bionics Institute, Melbourne, Austrália, pelas contribuições técnicas no aprimoramento da análise do fNIRS.

## REFERÊNCIAS

1. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital syphilis: an illustrative review. *Children (Basel)*. 2023;10(8):1310. <http://doi.org/10.3390/children10081310>. PMID:37628309.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burdens of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9). PMID:33069326.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o controle da Sífilis congênita [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [citado em 2023 Dez 12]. 51 p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-888>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 (Boletim Epidemiológico;5(1):Número Especial). [citado em 2023 Dez 12]. 57 p. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/sifilis/boletim\\_sifilis\\_2021\\_internet.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/sifilis/boletim_sifilis_2021_internet.pdf/view)
5. Cooper J, Michelow I, Wozniak P, Sánchez P. In time: the persistence of congenital syphilis in Brazil --- More progress needed! *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(3):251-3. <http://doi.org/10.1016/j.rpped.2016.06.001>. PMID:27521453.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral

- às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 2023 Dez 12]. 215 p. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022\\_isbn-1.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view)
7. Valentim RAM, Andrade IGM, Noronha, AGGM, Brito TK, Balen SA, Brazorotto JS, Nunes-Araújo ADS, et al. Notificações de Sífilis Congênita no Brasil: um alerta para a falta de investigação dos casos [Internet]. Natal: SEDIS-UFRN; 2023 [citado em 2023 Dez 12]. 59 p. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/52049>
  8. Verghese VP, Henderson L, Singh A, Guenette T, Gratrix J, Robinson JL. Early childhood neurodevelopmental outcomes in infants exposed to infectious syphilis in utero. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(6):576-9. <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000001842>. PMID:29189610.
  9. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):85-94. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827bd688>. PMID:23324972.
  10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 248 p.
  11. The Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *J Early Hear Detect Interv*. 2019;4(2):1-44. <http://doi.org/10.15142/fptk-b748>.
  12. Ribeiro ADC, Dan CS, Santos AS, Croda J, Simionatto S. Neurosyphilis in Brazilian newborns: a health problem that could be avoided. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2020;62:e82. <http://doi.org/10.1590/s1678-9946202062082>. PMID:33174978.
  13. Musher DM. Polymerase chain reaction for the *tp47* gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1187-8. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw518>. PMID:27585980.
  14. Nunes T. Case report: congenital neurosyphilis. *Residência Pediátrica*. 2020;10(3). <http://doi.org/10.25060/residpediatr-2020.v10n3-97>.
  15. Wilcox T, Biondi M. fNIRS in the developmental sciences. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2015;6(3):263-83. <http://doi.org/10.1002/wcs.1343>. PMID:26263229.
  16. Oliveira SR, Machado ACC, de Paula JJ, Novi SL, Mesquita RC, de Miranda DM, et al. Changes of functional response in sensorimotor cortex of preterm and full-term infants during the first year: an fNIRS study. *Early Hum Dev*. 2019;133:23-8. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.04.007>. PMID:31048133.
  17. Bertachini ALL, Januario GC, Novi SL, Mesquita RC, Silva MAR, Andrade GMQ, et al. Hearing brain evaluated using near-infrared spectroscopy in congenital toxoplasmosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):10135. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-89481-0>. PMID:33980948.
  18. Fontes AA, de Miranda DM, de Resende LM. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho e processamento sensorial auditivo em lactentes. *Rev CEFAC*. 2016;18(4):965-73. <http://doi.org/10.1590/1982-0216201618422615>.
  19. Mao D, Wunderlich J, Savkovic B, Jeffreys E, Nicholls N, Lee OW, et al. Speech token detection and discrimination in individual infants using functional near-infrared spectroscopy. *Sci Rep*. 2021;11(1):24006. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-03595-z>. PMID:34907273.
  20. McKay C, Wunderlich J, Mao D, Balasubramanian G, Lee OW, Gao D, et al. A reliable, accurate, and clinic-friendly objective test of speech sound detection and discrimination in sleeping infants. *PsyArXiv*. 2023;1-12. <http://doi.org/10.31234/osf.io/bwcm>.
  21. Luke R, Larson E, Shader MJ, Innes-Brown H, Van Yper L, Lee AKC, et al. Analysis methods for measuring passive auditory fNIRS responses generated by a block-design paradigm. *Neurophotonics*. 2021;8(2):025008. <http://doi.org/10.1117/1.NPh.8.2.025008>.
  22. Baldwin M. Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early infancy. *Int J Audiol*. 2006;45(7):417-27. <http://doi.org/10.1080/14992020600690951>. PMID:16938800.
  23. Eby TL, Nadol JB Jr. Postnatal growth of the human temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986;95(4 Pt 1):356-64. <http://doi.org/10.1177/000348948609500407>. PMID:3755577.
  24. da Silveira JR, Durante AS, de Almeida K, Taguchi CK, Greco MC. Emissões otoacústicas em lactentes expostos a infecção intra-útero. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2010;15(2):184-90. <https://doi.org/10.1590/S1516-80342010000200007>.
  25. Santos LJPDN, Câmara LLP, Balen SA. Inhibitory effect of contralateral noise on transient otoacoustic emissions in infants with congenital syphilis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;169:111540. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111540>. PMID:37116274.
  26. Gorga MP, Kaminski JR, Beauchaine KL, Jesteadt W, Neely ST. Auditory brainstem responses from children three months to three years of age. *J Speech Hear Res*. 1989;32(2):281-8. <http://doi.org/10.1044/jshr.3202.281>. PMID:2739379.
  27. Hall JW. eHandbook of auditory evoked responses principles, procedures & protocols. Boston: Allyn and Bacon; 2015. Auditory brainstem response: analysis and trouble shooting.
  28. Silva BO. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico em lactentes com sífilis congênita [Internet] (Trabalho de Conclusão de Curso). Natal: Departamento de Fonoaudiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2021 [citado em 2023 Dez 12]. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/37934>
  29. Gleich LL, Urbina M, Pincus RL. Asymptomatic congenital syphilis and auditory brainstem response. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;30(1):11-3. [http://doi.org/10.1016/0165-5876\(94\)90046-9](http://doi.org/10.1016/0165-5876(94)90046-9). PMID:8045690.
  30. Chau J, Atashband S, Chang E, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(6):787-92. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.02.021>. PMID:19321207.
  31. Silva LC, Calife ACF, Souza DLB, Balen SA. Frequência da deficiência auditiva relacionada às infecções congênitas: estudo transversal retrospectivo. *Distúrb Comun*. 2023;35(2):e59932-2. <http://doi.org/10.23925/2176-2724.2023v35i2e59932>.
  32. Oliveira TDS, Dutra MRP, Nunes-Araujo ADDS, Silva ARXD, Oliveira GBLD, Silva GJPC, et al. Prevalence of risk for hearing impairment in newborns with congenital syphilis in a Newborn Hearing Screening Program (NHS). *Front Public Health*. 11:1214762. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1214762>.
  33. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 542 de 22 Dezembro de 1986. Para efeitos de Aplicação da Lei Nº 6.259 de 30 de Outubro de 1975, que dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e dá outras providências, ficam incluídas na relação constante da Portaria Ministerial Nº 608Bsb, de 28 de Outubro de 1979, a SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA – SIDA/AIDS e a SÍFILIS CONGÊNITA. [Internet]. Diário Oficial da União; Brasília; 1986 [citado em 2023 Dez 12]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/portaria-no-542-de-22-dezembro-de-1986/>
  34. Silva TC, Santos LJP, Arrais NMR, Balen SA. Development of infants presented with congenital syphilis in their first months of life. *Rev CEFAC*. 2021;23(6):e9321. <http://doi.org/10.1590/1982-0216/20212369321>.
  35. Blanco B, Molnar M, Carreiras M, Caballero-Gaudes C. Open access dataset of task-free hemodynamic activity in 4-month-old infants during sleep using fNIRS. *Sci Data*. 2022;9(1):102. <http://doi.org/10.1038/s41597-022-01210-y>. PMID:35338168.
  36. Cabrera L, Gervain J. Speech perception at birth: the brain encodes fast and slow temporal information. *Sci Adv*. 2020;6(30):eaba7830. <http://doi.org/10.1126/sciadv.aba7830>.
  37. Taga G, Watanabe H, Homae F. Developmental changes in cortical sensory processing during wakefulness and sleep. *Neuroimage*. 2018;178:519-30. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.075>. PMID:29860079.
  38. Arimitsu T, Minagawa Y, Yagihashi T, Uchida M, Matsuzaki A, Ikeda K, et al. The cerebral hemodynamic response to phonetic changes of speech in preterm and term infants: the impact of postmenstrual age. *Neuroimage Clin*. 2018;19:599-606. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.005>. PMID:29984167.

39. Nakano T, Homae F, Watanabe H, Taga G. Anticipatory cortical activation precedes auditory events in sleeping infants. PLoS ONE. 2008;3(12):e3912. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0003912>.

40. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal I da Triagem Auditiva Neonatal Diretrizes de Atenção [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado em 2023 Dez 12]. 19 p. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_triagem\\_auditiva\\_neonatal.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_triagem_auditiva_neonatal.pdf)

### **Contribuição dos autores**

*ICV participou da idealização do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito; TSO participou como segunda autora atuando na análise, interpretação e redação do manuscrito; ABS realizou coleta, redação e revisão do manuscrito; MTAL realizou coleta, redação e revisão do manuscrito; JSB e ADSNA participaram da interpretação e revisão do manuscrito; EM interpretação dos dados e revisão da redação do artigo; SAB participou na condição de orientadora, idealização do estudo, análise, interpretação dos dados, redação e revisão da redação do artigo.*