



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ANÁLISE DA TRIAGEM AUDITIVA DE CRIANÇAS EXPOSTAS  
AO VÍRUS ZIKA**

**Adriana Salvio Rios**

**Rio de Janeiro  
Fevereiro 2019**

CIP - Catalogação na Publicação

Rios, Adriana Salvio.

Análise da triagem auditiva de crianças expostas ao vírus Zika / Adriana Salvio Rios. - Rio de Janeiro, 2019.  
83 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2019.

Orientadora: Andrea Araujo Zin.

Co-orientadora: Silvana Maria Monte Coelho Frota.

Bibliografia: f. 67-73

1. recém-nascido. 2. perda auditiva. 3. Zika vírus. 4. microcefalia. 5. anomalias congênitas. I. Título.



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

## **ANÁLISE DA TRIAGEM AUDITIVA DE CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA**

**Adriana Salvio Rios**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF da fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos para a obtenção de título de Mestre em Saúde da Criança e da Mulher

Orientador: Prof. Dra. Andrea Araujo Zin

Co-orientadora: Prof. Dra. Silvana Maria Monte Coelho Frota

**Rio de Janeiro  
Fevereiro 2019**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela oportunidade, determinação concedida e concretização de um sonho.

Às minhas orientadoras, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrea Zin e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvana Frota, que me acolheram e me orientaram com tanta dedicação e carinho ao longo desses anos.

Às Prof<sup>as</sup> Dr<sup>as</sup> Maria Elizabeth Moreira e Cristiane Fregonesi, por comporem a banca deste trabalho e enriquecerem o estudo com suas considerações.

Aos professores e doutores Cynthia Magluta, Dalva Méio, Saint Clair e Sérgio Síndico pelas contribuições. A todos os docentes do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, pelos ensinamentos.

Aos meus amigos do mestrado pelo companheirismo e divertimento.

À minha chefe e amiga Carolina Muzzio por todo auxílio, compreensão e apoio oferecido.

Às fonoaudiólogas do setor de Fonoaudiologia Hospitalar deste Instituto, em especial às amigas, Hellen Pimenta, Monique Rodrigues, Polyanna Mendes e Mariangela Bartha pelas contribuições nas etapas desse processo.

Às amigas Gislene Isquierdo, Márcia Monteiro e Simone Carvalho, pelo amparo e incentivo; e à amiga e colaboradora Letícia Barros.

Ao meu esposo, André, pela escuta, amor e cuidado.

Aos meus irmãos André e Aline pela cumplicidade e amizade.

À minha mãe, Maria Carmem, pelas orações, amor e dedicação.

Este trabalho não poderia ter sido construído sem a ajuda dos que querem meu bem. A todos vocês, o meu muito obrigada!

**LISTA DE ABREVIATURAS**

cm - centímetro

COMUSA - Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva

DA - Deficiência Auditiva

dB / dB NA - decibel / decibéis nível de audição

dBHL - *decibels hearing level*

dBnHL - *decibel normal hearing level*

dB SPL - *dB of sound pressure level*

DPOAEs - Emissões otoacústicas evocadas produto de distorção

ENA - Espectro da Neuropatia Auditiva

EOA - Emissões Otoacústicas

EOAE - Emissões Otoacústicas Evocadas

EOAT - Emissões Otoacústicas Evocadas Transiente

Hz – hertz (unidade de medida derivada do sistema internacional para frequência)

IFF/ FIOCRUZ - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz

IRDA - Indicadores de Risco para a Deficiência Auditiva

JCIH - Joint Committee on Infant Hearing

KHz- quilohertz

MS - Ministério da Saúde

NCHAM - *newborn hearing and infant hearing*

OE - Orelha Esquerda

OD - Orelha Direita

Ohms – unidade de medida da resistência elétrica

OM - Orelha Média

OMS - Organização Mundial da Saúde

PC - Perímetro Cefálico

PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PEATE-A - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico no modo automático

PNAISC - Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança

RN / RNs - recém-nascido / recém- nascidos

RCP - Reflexo-Cócleo-Palpebral

RNA - ácido ribonucleico

RNMPB - recém-nascido de muito baixo peso

RT-PCR - *Reverse transcription polymerase chain reaction*

SAS - Secretaria de Atenção a Saúde

SD - Desvio-Padrão

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

SZC - Síndrome da Zika Congênita

TAN - Triagem Auditiva Neonatal

TANU - Triagem Auditiva Neonatal Universal

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TORCH-S - Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis

UTIN - Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

## LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

**FIGURA 1** - Fluxograma com proposta para TANU, com protocolo diferenciado para crianças nascidas com e sem Indicadores de Risco para a Deficiência Auditiva (IRDA), p. 24

**QUADRO 1** - Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA), p. 25

**FIGURA 2** - Fluxograma do processo de seleção dos pacientes, p. 52

**TABELA 1** - Características gerais da amostra (n=45) em relação ao resultado da TAN, p. 54

**TABELA 2** - Características da SZC mais prevalentes, p. 55

**TABELA 3** - Relação quantitativa das características da SCZ com o resultado da TAN, p. 55

**TABELA 4** - Resultados dos exames de EOAT, PEATE-A, e EOAT + PEATE-A, de acordo com presença ou não da microcefalia da SZC, p. 56

**TABELA 5** - Resultados dos exames EOAT, PEATE-A, e EOAT + PEATE-A, por orelha, dos pacientes que falharam na TAN, p. 57

**TABELA 6** - Relação do trimestre gestacional em que a infecção foi adquirida com o resultado da TAN, p. 57

## RESUMO

O vírus Zika, identificado no Brasil no ano de 2015, infectou um número significativo de pessoas. A seqüela mais grave constatada pela doença foi a microcefalia, que chamou a atenção dos meios governamentais e acadêmicos pelo aumento expressivo do número de casos no país. Um elevado número de gestantes infectadas concebeu crianças com microcefalia, o que levou o país a decretar epidemia em 2015 e 2016. Com a epidemia da doença o Ministério da Saúde (MS) elaborou o protocolo de atendimento às crianças, com microcefalia, infectadas pelo vírus Zika, e dentre as orientações, consta a recomendação da avaliação da Triagem Auditiva Neonatal (TAN). Objetivo: analisar as respostas auditivas verificadas pela TAN, normal ou alterada, de crianças expostas ao vírus Zika que não apresentaram Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA); e associar essas respostas auditivas com o trimestre gestacional em que a infecção pelo vírus Zika foi adquirida. Materiais e Método: Trata-se de um estudo descritivo, de corte transversal retrospectivo, desenvolvido a partir da coorte prospectiva da infecção pelo vírus Zika do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ), denominada “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”. A população alvo foi constituída de crianças incluídas no estudo da coorte no período de Março de 2016 a Dezembro de 2017, avaliadas pelos exames da TAN: Emissões Otoacústicas Evocadas Transiente (EOAT) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE-A). Foram incluídas no estudo crianças com ou sem microcefalia, que apresentaram o exame laboratorial RT-PCR positivo para o vírus Zika, e também crianças cujas mães tiveram esse resultado positivo. Foram excluídos lactentes que não tiveram a TAN concluída (EOAT e PEATE-A), os que apresentaram resultados negativos do exame RT-PCR e os lactentes com IRDA. Os testes da triagem auditiva realizados foram as EOAT e o PEATE, ambos no modo automático. O lactente foi considerado reprovado na TAN quando apresentou alteração em pelo menos um reteste (EOAT ou PEATE-A), em ao menos uma orelha. Resultados: Foram analisados os dados de 45 crianças, sendo 30 (66,7%) do sexo feminino. A mediana da idade da realização do primeiro exame da TAN foi de 7 dias (IIQ 2-32dias). A prevalência de falha foi de 6,7%, incluindo teste e reteste, e os mesmos lactentes que apresentaram falha em EOAT falharam também no PEATE-A; dentre esses um paciente passou em EOAT e falhou em PEATE-A em uma das orelhas. Os resultados sugerem alteração sensorineural com ou sem o Espectro da Neuropatia Auditiva (ENA) em 6,7% da amostra (3 pacientes/ 3 orelhas); e 2,2% da população (1 paciente/1 orelha) com a possibilidade de apresentar somente o ENA. Em relação ao trimestre gestacional da infecção, o estudo demonstra que há associação do trimestre em que a gestante adquiriu a doença com o resultado da TAN. Conclusão: dados revelam que a infecção adquirida no primeiro trimestre pode apresentar relação com a falha nos exames da TAN.

**Palavras-chave:** recém-nascido, perda auditiva, Zika vírus, microcefalia, anomalias congênitas.



## ABSTRACT

The Zika virus, identified in 2015, infected a considerable amount of people in Brazil. The disease's most serious sequel was microcephaly, which attracted the attention of governmental agencies and academic circles because of the significant increase in the number of cases in the country. A high number of infected pregnant women generated children with microcephaly, which led the government to declare an epidemic in 2015 and 2016. Due to the epidemic, the National Health Service developed protocols to assist children with microcephaly infected by the Zika virus. The guidelines included the Universal Neonatal Hearing Screening test (UNHS). **Objective:** This study aims to analyze normal or altered auditory hearing responses in the UNHS test in children exposed to the Zika virus who did not present hearing impairment risk indicators and correlate these auditory responses with the gestational trimester in which the Zika virus infection was acquired. **Materials and Methods:** This is a retrospective, cross-sectional descriptive study developed from the prospective cohort of the Zika virus infection at the Fernandes Figueira National Institute of Women, Children and Adolescents Health/ Oswaldo Cruz Foundation (IFF / FIOCRUZ), denominated "Vertical exposure to the Zika virus and its consequences for children neurodevelopment". The target population consisted of children included in the cohort study from March 2016 to December 2017, assessed by the UNHS Transient Evoked Otoacoustic Emissions Test (TEOAE) and the Brainstem Auditory Evoked Potentials Test (BAEP-A). We included children with and without microcephaly, tested positive in the RT-PCR laboratory test for the Zika virus, and children whose mothers were tested positive in this exam. Infants who did not have a complete UNHS test (TEOAE and BAEP-A), infants with negative RT-PCR results, and infants with hearing impairment risk indicators were excluded. Both TEOAE and BAEP-A hearing screening tests were performed in automatic mode. An infant was considered to have a fail UNHS when he/she presented alteration in at least one retest (TEOAE or BAEP-A) in at least one ear. **Results:** From the 45 children analyzed, 30 (66.7%) were female. The average age of the first UNHS test was 7 days (IQR 2-32 days). The prevalence of failure was 6.7%, including test and retest. The same infants who presented a fail in TEOAE also presented a fail in BAEP- A; among them there was a patient who passed in TEOAE and failed in BAEP-A in one of the ears. The results suggest a sensorineural alteration with or without the Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD) in 6.7% of the sample (3 patients / 3 ears); and 2.2% of the population (1 patient / 1 ear) with the possibility of presenting only ANSD. Regarding the gestational trimester of the infection, the study shows that there is an association between the trimester in which the pregnant woman acquired the disease and the UNHS test result. **Conclusion:** Data reveals that the infection acquired in the first trimester may be related to the fail in the UNHS tests.

**Keywords:** newborn, hearing loss, Zika virus, microcephaly, congenital anomalies

## SUMÁRIO

- 1. Introdução**, p. 10
- 2. Justificativa**, p. 15
- 3. Objetivos**, p. 16
  - 3.1 *Geral*, p. 16
  - 3.2 *Específicos*, p.16
- 4. Referencial Teórico**, p. 16
  - 4.1 *SUS - Atenção à criança com deficiência e a deficiência auditiva*, p.16
  - 4.2 *Audição*, p. 19
  - 4.3 *TAN*, p. 21
    - 4.3.1 *EOAT e PEATE- A*, p. 26
  - 4.4 *Vírus Zika / Protocolo do MS/ TAN*, p. 28
  - 4.5 *Vírus Zika e Audição*, p. 34
- 5. Hipóteses**, p. 43
- 6. Materiais e Método**, p. 43
  - 6.1 *Desenho do Estudo*, p. 43
  - 6.2 *Local do Estudo*, p. 43
  - 6.3 *População / Critérios de inclusão*, p. 44
    - 6.3.1 *Critério de exclusão*, p. 45
  - 6.4 *Período de Análise*, p.45
  - 6.5 *Fonte das Variáveis*, p. 45
  - 6.6 *Variáveis Analisadas*, p. 46
    - 6.6.1 *Dados Coletados e Desfechos Clínicos Analisados*, p. 46
    - 6.6.2 *Exames da TAN*, p. 47
  - 6.7 *Análise Estatística*, p. 50
  - 6.8 *Questões Éticas*, p. 50

**7. Resultados**, p. 51

**8. Discussão**, p. 57

*8.1 Limitação do Estudo*, p. 66

**9. Conclusão**, p. 66

**10. Referências**, p.67

**11. Anexos**, p. 74

*11.1 Termo de consentimento livre e esclarecido*, p. 74

**12 Apêndices**, p. 82

*12.1 Formulário de Coleta de Dados*, p. 82

*12.2 Folder Informativo*, p. 83

## 1. Introdução

A audição é um dos sentidos que traz informações significativas para o desenvolvimento humano. São várias as consequências decorrentes de uma perda auditiva, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento da linguagem e da comunicação oral. Quanto mais cedo o diagnóstico de Deficiência Auditiva (DA), maiores as chances de intervenção e auxílio no desenvolvimento sociocognitivo do sujeito<sup>1</sup>.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2005, 278 milhões de pessoas apresentavam perdas auditivas de grau moderado a profundo, sendo que 80% destas viviam em países em desenvolvimento. A metade dos casos de DA poderia ser prevenida e seus efeitos minimizados, se a intervenção fosse iniciada precocemente<sup>2</sup>.

A DA em neonatos varia de um a seis neonatos para cada mil nascidos vivos normais, ou seja, que não apresentaram intercorrências; e de um a quatro para cada cem recém-nascidos (RNs) provenientes da Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>2,3</sup>. Wroblewska-Seniuk *et al.* (2005)<sup>4</sup> encontraram uma prevalência de 3,56% de DA em neonatos de berçário comum e de 24,9% em neonatos de unidades de alto risco.

Crianças que recebem o diagnóstico de alterações auditivas no primeiro semestre de vida apresentam desenvolvimento cognitivo, de fala e de linguagem superior aos de crianças diagnosticadas após esse período<sup>5</sup>. O Sistema Nervoso Central (SNC) apresenta grande plasticidade, principalmente durante os primeiros seis meses de vida. Quando estimulado precocemente há um aumento das conexões nervosas e, conseqüentemente, melhor reabilitação

das vias auditivas<sup>6</sup>. O diagnóstico precoce de surdez se torna possível quando a população tem acesso à Triagem Auditiva Neonatal (TAN).

A TAN consiste de exames de rápida execução, com o objetivo de atingir um grande número de indivíduos, com vistas a promover o encaminhamento para o diagnóstico audiológico na época adequada, para se alcançar o melhor prognóstico<sup>8</sup>.

Os procedimentos da TAN são as Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE), o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e a triagem auditiva comportamental<sup>7</sup>. Em território nacional, apesar da Lei Federal 12.303 de 2010 tornar obrigatória, somente, a realização do exame de Emissões Otoacústicas (EOA), o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA) recomenda a aplicação de exames distintos para grupos sem Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA) e com IRDA<sup>8</sup>.

Para neonatos e lactentes sem IRDA, é recomendado o teste de EOA, seguido de reteste do mesmo exame, em caso de falha. Se ocorrer persistência na falha, torna-se importante a realização do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico no modo automático (PEATE-A), pois este exame diminui os índices de falso-positivos devido às alterações de orelha média (OM) ou presença de vérnix nos condutos auditivos, e assim reduz o número de encaminhamentos desnecessários para o reteste ou para o diagnóstico; além de melhorar a sensibilidade (0,92) e a especificidade (0,98) dos resultados da Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU)<sup>8</sup>.

Para os neonatos e lactentes com IRDA, recomenda-se a aplicação do PEATE-A como primeira escolha, devido à maior prevalência de perdas auditivas retrococleares não identificáveis por meio do exame de EOAE<sup>2</sup>.

A TAN deve ser realizada em todos os RNs, independentemente da presença ou não de IRDA, uma vez que a DA pode ser encontrada em crianças com e sem IRDA. A TAN deve ser aplicada, preferencialmente, nos primeiros dias de vida entre 24 e 48 horas na maternidade ou, no máximo, durante o primeiro mês de vida, exceto nos casos em que a saúde da criança não permita a realização dos exames. O diagnóstico funcional e a intervenção devem acontecer antes dos seis meses de vida da criança. Desta forma, são esperados melhores resultados para o desenvolvimento da função auditiva, da linguagem, da fala, do processo de aprendizagem e, conseqüentemente, a inclusão no mercado de trabalho e melhor qualidade de vida<sup>2</sup>.

Com a epidemia do vírus Zika no Brasil, em 2015, no qual foi constatado um grande número de casos de microcefalia nos filhos de gestantes infectadas, o Ministério da Saúde (MS) lançou diversas estratégias para o enfrentamento da situação, dentre elas o documento intitulado “Protocolo de atenção e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika”, que foi publicado nos anos de 2015 e 2016<sup>9,10</sup>. Ambos os protocolos apresentaram recomendações similares no que tange à TAN direcionada para esta população.

A exposição ao vírus Zika pode ocasionar desfechos catastróficos no desenvolvimento da criança, dentre eles o efeito sobre a audição, o qual não apresenta muitos estudos e há algumas controvérsias.

Um dos estudos relacionados à infecção pelo vírus Zika adquirida pela gestante, revela que essa exposição no terceiro trimestre de gestação ocasiona problemas menos severos para o recém-nato (RN), sendo a DA sensorineural apontada como uma das possíveis alterações decorrentes da infecção, no final

da gravidez<sup>11</sup>. Em contrapartida, outras pesquisas destacam que a perda auditiva adquirida pela infecção do vírus Zika acontece quando a gestante é infectada no primeiro trimestre da gravidez<sup>12,13</sup>; no primeiro estudo relacionado a um caso, a infecção adquirida no primeiro trimestre ocasionou perda auditiva sensorineural bilateral profunda<sup>12</sup>; e no segundo estudo, 5,8% da amostra pesquisada, cujas mães apresentaram “rash” cutâneo no primeiro trimestre de gestação, receberam o diagnóstico de perda auditiva sensorineural<sup>13</sup>.

A respeito da localização da lesão auditiva, os dois estudos de diagnóstico, acima citados, com crianças com microcefalia comprovadamente infectadas pelo vírus Zika (com confirmação laboratorial), dos quais foram excluídos grande parte dos IRDA<sup>12,13</sup>, revelaram perda auditiva sensorineural. O primeiro se refere a um estudo de caso, no qual foram realizados os exames EOA, PEATE clique e por frequência específica, a pesquisa do Reflexo Cócleo Palpebral (RCP) e resposta a estímulo vocal<sup>12</sup>; e o segundo, conclui que de 69 crianças, entre zero a dez meses, submetidas à avaliação por PEATE clique e por frequência específica; 5,8% da amostra apresentou perda auditiva sensorineural<sup>13</sup>.

Já em um estudo de triagem auditiva realizado por Borja et al. (2017)<sup>14</sup>, foram avaliadas 76 crianças, com e sem microcefalia, supostamente expostas ao vírus Zika, pela presença do “rash”, com ou sem IRDA. Foram aplicados os exames de Emissões Otoacústicas Evocadas Transiente (EOAT) e PEATE clique, em média no terceiro mês de vida, sendo verificada alteração no exame EOAT, em 6,6% da amostra. Esse resultado levou os autores a concluírem que esses pacientes apresentavam uma provável alteração condutiva, visto que a resposta eletrofisiológica estava presente em 30 decibéis nível de audição

(dBNA) e as latências absolutas se encontravam dentro da normalidade na pesquisa da condução nervosa no PEATE, desta forma, seria pouco provável que os resultados apresentassem relação com alterações cocleares de grau leve<sup>14</sup>. Os pesquisadores enfatizam não ser possível confirmar a natureza da alteração e nem a acuidade com precisão, por ser um estudo de triagem.

Em outro estudo, também de triagem auditiva, com 24 crianças com microcefalia, comprovadamente expostas a doença durante a gestação (com confirmação laboratorial), sem exclusão dos IRDA, foram aplicados os exames de EOAT e o PEATE-A entre o primeiro e o 12º mês de vida. Da amostra, 21% passou em ambos os testes e 79% falhou em ao menos um dos exames; dos que falharam, 75% foi reprovado no exame de EOAT e 29% no PEATE-A. Os autores concluem que a grande diferença entre as falhas das EOAT e do PEATE-A, podem ter sido consequência das anomalias craniofaciais ou de alterações condutivas; porém sugerem que os resultados apontam ainda para o risco de alterações sensorineurais, incluindo o Espectro da Neuropatia Auditiva (ENA). Com relação ao ENA, um paciente, ou seja, 4,2% da amostra passou em EOAT e falhou no PEATE-A<sup>15</sup>.

Por fim, observa-se um estudo que teve como objetivo, verificar a funcionalidade da via auditiva. Foram analisados os resultados da audição de 19 crianças com microcefalia, tendo parte da amostra a confirmação da doença (comprovação laboratorial). A população foi testada através do PEATE clique, entre o 12º e o 62º mês de vida, e foram excluídos pacientes com determinados IRDA. Os achados apontam para a normalidade funcional do tronco cerebral, e sua falta de correlação com a microcefalia<sup>16</sup>.



Dessa maneira, o presente trabalho tem como objetivo, analisar as respostas auditivas verificadas pela TAN, normal ou alterada, de crianças expostas ao vírus Zika, que não apresentaram IRDA.

## **2. Justificativa**

Em decorrência da epidemia do vírus Zika no Brasil, em 2015, e da descoberta de desfechos, muitas das vezes catastróficos, para o RN da gestante infectada, os estudos sobre as possíveis consequências da doença foram intensificados.

Como resultado de pesquisas sobre o assunto, o MS publica um documento relacionado à infecção pelo vírus Zika, e descreve as alterações mais comuns identificadas ao nascer e dentro do primeiro mês vida: alterações em exames de imagem, alterações na visão ou audição, alterações neurossensoriais e achados clínicos dismorfológicos<sup>17</sup>. Porém, existe uma escassez de estudos na literatura que deem ênfase no efeito do vírus sobre a audição da criança infectada pelo vírus Zika.

Portanto, o presente trabalho pretende contribuir com informações sobre o possível efeito do vírus na audição da população estudada, visto que apesar de avanços científicos nesta área, ainda é muito importante a produção de pesquisas para o melhor entendimento da doença.

### **3. Objetivos**

#### *3.1 Geral*

- Analisar as respostas auditivas verificadas pela TAN, de crianças expostas ao vírus Zika, que não apresentaram IRDA.

#### *3.2 Específicos*

- Descrever os resultados dos exames de EOAT e PEATE-A, de crianças sem microcefalia e com microcefalia.
- Descrever os resultados dos exames de EOAT e PEATE-A, por orelha, dos lactentes que apresentaram alterações na TAN.
- Associar as respostas auditivas verificadas na TAN, com o trimestre gestacional em que a infecção pelo vírus Zika foi adquirida.

### **4. Referencial Teórico**

#### *4.1 SUS – Atenção à criança com deficiência e a deficiência auditiva*

Para atender e suprir os direitos de pessoas com qualquer tipo de deficiência, o Sistema Único de Saúde (SUS) promulgou algumas portarias. Para este estudo, importante destacar, a Política Nacional de Saúde da Pessoa Portadora de Deficiência<sup>18</sup> e a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC)<sup>19</sup>.

A Política Nacional de Saúde da Pessoa Portadora de Deficiência promove a criação de unidades de cuidados diurnos em centros de reabilitação-dia, de atendimento domiciliar, bem como de outros serviços suplementares para a pessoa portadora de deficiência, na rede de serviços do SUS<sup>18</sup>.

São inúmeros os tipos de deficiências. Para este estudo, destaca-se a DA, que é definida como perda bilateral, parcial ou total de 41 decibéis (dB) ou mais, aferida por audiograma nas frequências de 500Hertz (Hz), 1000Hz, 2000Hz e 3000Hz. Caracteriza-se pela perda total ou parcial da capacidade de ouvir, classificada como DA leve, moderada, severa ou profunda<sup>18</sup>.

As causas mais habituais de DA moderada e profunda em crianças são a rubéola gestacional e outras infecções pré-natais. Entretanto, em cerca de 33% dos casos não se consegue estabelecer uma etiologia para essa afecção. Nos casos de DA leve e moderada, a otite média é a causa mais habitual na infância, com uma incidência em torno de 33%<sup>18</sup>.

Diante do número elevado de indivíduos acometidos pela DA, o MS instituiu a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva, por meio da portaria GM n.º 2.073/04 de 28 de setembro de 2004, que beneficia um grande número de indivíduos portadores desta deficiência<sup>18</sup>.

Para a operacionalização da Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) publicou as Portarias n.º 587, de 7 de outubro de 2004, e n.º 589, de 8 de outubro de 2004, que regulamentam a organização das Redes Estaduais de Serviços de Atenção à Saúde Auditiva<sup>18</sup>.

O parâmetro para a distribuição dos serviços no Brasil é a implantação de um serviço de saúde auditiva para cada 1.500.000 habitantes. Para garantir a assistência às pessoas portadoras de DA nos estados, cuja população esteja entre 2.000.000 e 3.000.000 habitantes, devem existir, no mínimo, dois serviços<sup>18</sup>.

Já a PNAISC prevê a atenção à saúde de crianças com deficiência ou em situações específicas e de vulnerabilidade, risco de agravos e adoecimento. A política consiste na articulação de um conjunto de estratégias intrasetoriais e Inter setoriais para inclusão dessas crianças nas redes temáticas de atenção à saúde. A PNAISC, instituída pela portaria Nº 1.130 de 5 de agosto de 2015, tem por objetivo proteger a saúde da criança e o aleitamento materno, mediante a atenção e cuidados integrais e integrados, com especial atenção à primeira infância e às populações de maior vulnerabilidade; com foco na redução da morbimortalidade e em um ambiente facilitador à vida, com condições dignas de existência e pleno desenvolvimento<sup>19</sup>.

Para fins de atendimento em serviços de pediatria no SUS, a PNAISC contempla crianças e adolescentes até a idade de 15 anos, e se estrutura em sete eixos estratégicos com a finalidade de orientar e qualificar as ações e serviços de saúde da criança no território nacional. Este programa considera os determinantes sociais e condicionantes para garantir o direito à vida e à saúde, com o objetivo de alcançar a efetivação de medidas que permitam o nascimento e o pleno desenvolvimento na infância, de forma saudável e harmoniosa, bem como a redução das vulnerabilidades e riscos para o adoecimento e outros agravos, a prevenção das doenças crônicas na vida adulta, e da morte prematura de crianças<sup>19</sup>.

Dentre os sete eixos da portaria destaca-se o que inclui as triagens neonatais universais citadas no Art. 7º, parágrafo VII. No eixo em questão, foi estabelecida a atenção humanizada e qualificada à gestação, ao parto, ao nascimento e ao RN, que consiste na melhoria do acesso, cobertura, qualidade e humanização da atenção obstétrica e neonatal. Desta forma, é possível integrar as ações do pré-natal e acompanhamento da criança na atenção básica com aquelas desenvolvidas nas maternidades, o que propicia a formação de uma rede articulada de atenção<sup>19</sup>.

Em relação às doenças passíveis de triagem na infância, observamos a prevalência da DA sobre algumas patologias. No ano de 2012, o *National Center for Hearing Assessment and Management* (NCHAM) exemplifica essa relação: 1:10.000 com fenilcetonúria; 2:10.000 com anemia falciforme; 2,5:10.000 com hipotireoidismo; 30:10.000 com DA<sup>2,3</sup>. Essa constatação ratifica a importância da TAN como um programa essencial na detecção precoce de alterações auditivas. Quanto mais cedo o diagnóstico de DA, seguido de intervenção, ou seja, prótese auditiva ou implante coclear com reabilitação; melhor o prognóstico em relação ao desenvolvimento da linguagem e da fala. Portanto, a TAN é um eficiente instrumento para o diagnóstico precoce.

#### 4.2 Audição

O sentido da audição se assemelha a uma página em branco ao nascimento, e depende da experiência adquirida ao longo da vida para ser apreendida<sup>7</sup>. As experiências acústicas adequadas são essenciais para o

desenvolvimento das habilidades auditivas, necessárias para a aquisição da linguagem.

Ao nascimento, o sistema auditivo não está completamente desenvolvido e sua maturação acontece lentamente, após o início do funcionamento da orelha interna, ou seja, da cóclea que se encontra ativa ao nascimento<sup>20</sup>, enquanto o sistema auditivo central se encontra, nessa ocasião, bastante imaturo<sup>21</sup>.

A partir do vigésimo dia de gestação, a orelha interna inicia seu desenvolvimento, com a transformação do ectoderma da placa ótica ou otocisto. A atividade funcional do órgão auditivo acontece próximo à 25ª semana, sendo esse sistema aperfeiçoado gradativamente. O feto consegue escutar e responder aos sons intra-útero, fato que demonstra que a experiência auditiva pré-natal tem consequências para toda a vida<sup>22</sup>.

No primeiro ano de vida, os neurônios do tronco encefálico estão em processo de amadurecimento, formando-se bilhões de conexões neurais. Nesse período, o tronco e o tálamo iniciam a conexão com o córtex auditivo. Quando ocorre a interrupção da entrada sensorial no sistema nervoso auditivo ocasionado por uma DA, principalmente nas primeiras etapas do desenvolvimento, as propriedades morfofuncionais dos neurônios no sistema auditivo central podem ser enormemente modificadas<sup>23</sup>, tal fato impede a formação adequada do código acústico necessário para o desenvolvimento dos diversos níveis linguísticos, compreensivos e expressivos.

Para minimizar os prejuízos causados pela DA, a literatura aponta para a importância da intervenção fonoaudiológica antes dos seis meses de vida, esta conduta possibilita um melhor prognóstico para desenvolvimento linguístico.

Crianças que recebem o diagnóstico de alteração auditiva e a intervenção, no primeiro semestre de vida, apresentam desenvolvimento cognitivo, de fala e de linguagem mais efetivo, quando comparadas com crianças que recebem a estimulação depois desse período<sup>6</sup>. A captação total do sinal acústico pelo córtex auditivo permite que este passe por modificações, devido ao fenômeno denominado plasticidade neuronal<sup>24</sup>.

Quanto mais precoce for o diagnóstico da DA, maiores as chances de intervenção e ajuda no desenvolvimento sociocognitivo do sujeito<sup>25</sup>.

### 4.3 TAN

Desde a década de 1940, a triagem auditiva na população infantil é descrita por pesquisadores e audiologistas, como um importante instrumento para se alcançar o diagnóstico precoce da DA; porém, até a década de 1980, as técnicas eram de natureza comportamental e, portanto, subjetivas. A partir desse período a recomendação passou a ser o PEATE, ou seja, aplicação de técnica de natureza eletrofisiológica, para crianças com IRDA<sup>26</sup>.

Até 1993, a aplicação da TANU foi discutida, ou seja, a triagem para ser considerada efetiva, precisava alcançar pelo menos 95% dos neonatos. A justificativa para a TANU partiu da estimativa de que somente 50% das crianças com DA eram diagnosticadas com a utilização da triagem, que era realizada, apenas, na população com IRDA. Surge então, em 1993, a recomendação do *National Institutes of Health* (NIH)<sup>27</sup>, que apresenta a proposta da TANU em dois estágios: EOA para todos os RNs, seguido de PEATE para quem falhasse em EOA.

O *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH), comitê voltado para assuntos relacionados à audição infantil, divulga documentos importantes referentes à TANU. Dentre as inúmeras publicações, destacam-se as mais recentes, realizadas nos anos de 2000<sup>28</sup> e 2007<sup>29</sup>.

No ano 2000, os IRDA apresentam grande destaque no documento<sup>28</sup>, sendo atualizado no ano de 2007. Em 2007, os indicadores são separados segundo três aspectos distintos: os que podem ocasionar perda auditiva congênita permanente, os que podem levar ao aparecimento tardio da alteração auditiva, e os indicadores relacionados à perda progressiva na infância<sup>29</sup>.

Outro aspecto importante é que o JCIH recomenda a realização da TANU no primeiro mês de vida<sup>29</sup>. Para quem não passa na triagem, a avaliação audiológica deve ser realizada no máximo até o terceiro mês de vida, e confirmada a perda sensorineural ou condutiva permanente, a intervenção deve ter início até o sexto mês de vida. O documento reforça que as perdas auditivas neurais devam ser pesquisadas, principalmente, em neonatos que permaneçam na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) por mais de cinco dias; e também recomenda que para estes RNs sejam aplicados protocolos diferenciados, com a aplicação do exame PEATE-A para a pesquisa do ENA. São enfatizados no documento, as necessidades do diagnóstico médico e audiológico nos casos de falha na TANU, e a intervenção na população com DA confirmada<sup>29</sup>.

Em 2007, no Brasil, ocorreu a formação do Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA) que apresentou a mais recente publicação com recomendações para TANU, em 2010<sup>8</sup>. Essas normativas seguem as do JCIH

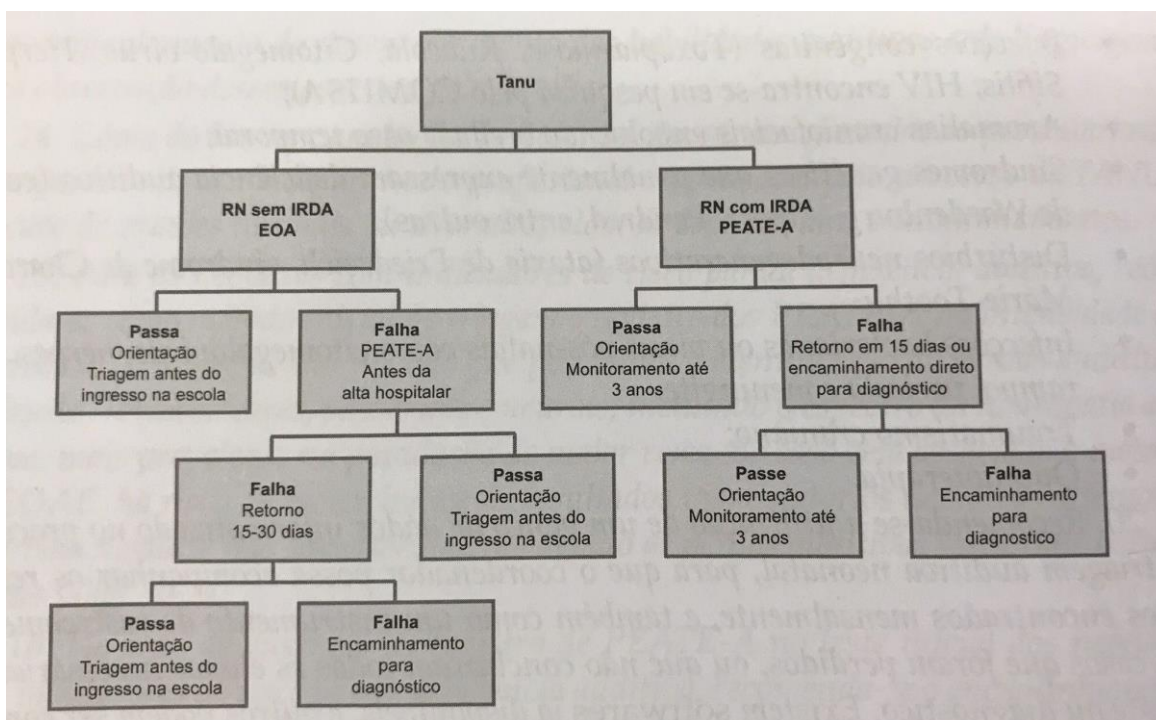


publicado em 2007<sup>29</sup>, com pequenas adaptações para o quadro sócio sanitário do Brasil<sup>8</sup>.

As recomendações do COMUSA para a implantação de um programa de saúde auditiva neonatal contemplam ações de prevenção, diagnóstico e reabilitação da perda auditiva<sup>8</sup>.

Em prevenção, destaca-se a promoção à saúde da gestante, dos neonatos e lactentes. A triagem proporciona a identificação de alterações auditivas, e recomenda a utilização de medidas fisiológicas como o PEATE e/ou EOAE; o que possibilita o encaminhamento precoce para o diagnóstico médico e audiológico, e a reabilitação da perda auditiva. A abordagem médica e fonoaudiológica possíveis são: seleção e indicação de próteses auditivas, terapia fonoaudiológica, suporte às famílias e implante coclear<sup>8</sup>.

O COMUSA<sup>8</sup> recomenda a implantação da TANU, preferencialmente antes da alta hospitalar e dita normas para os bebês que não nascem em hospitais e para os que nascem nas maternidades que não dispõem do serviço do programa de TAN. Ainda indica procedimentos da TANU distintos para neonatos sem e com IRDA (Figura 1); e ressalta que, sendo confirmado o diagnóstico de DA permanente, os processos de reabilitação auditiva e desenvolvimento da linguagem devam ser iniciados.



**Figura 1** - Fluxograma com proposta para TANU, com protocolo diferenciado para crianças nascidas com e sem Indicadores de Risco para a Deficiência Auditiva (IRDA). Fonte: Lewis (2013)<sup>7</sup>.

Em 2011, o MS publica o Manual do Canguru que tem por objetivo promover o método canguru em território nacional, por meio da Portaria nº 693, de 5 de julho de 2000 - Norma de Atenção Humanizada ao Recém-nascido de Baixo Peso (Método Canguru). Com essa norma, atualizada pela Portaria nº 1.683, de 12 de julho de 2007, os hospitais têm as informações necessárias para a aplicação do Método, que consiste em carregar o RN pré-termo contra o tórax materno, com o objetivo de reduzir os custos da assistência perinatal e promover, por meio do contato, precoce, pele a pele entre a mãe e o seu bebê, maior vínculo afetivo, maior estabilidade térmica e melhor desenvolvimento<sup>3</sup>.

Dentre as inúmeras recomendações do Manual do Canguru, destacamos as relacionadas com a TAN, que foram embasadas na publicação do COMUSA<sup>8</sup>. O documento do Canguru enfatiza que a TAN deve ser realizada, preferencialmente, nos primeiros dias de vida (24 a 48 horas) na

maternidade, e no máximo, durante o primeiro mês de vida, nos casos em que houver impedimento por problema de saúde; e publica os IRDA<sup>3</sup> (Quadro 1), que apresenta pequenas diferenças em relação aos indicadores divulgados pelo COMUSA<sup>8</sup>.

**Quadro 1** - Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA). Fonte: Brasil (2013)<sup>3</sup>.

#### Neonatos (nascimento - 28 dias)

- ▶ história familiar de deficiência auditiva congênita.
- ▶ infecção congênita (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes).
- ▶ anomalias crânio faciais (malformações de pavilhão auricular, meato acústico externo, ausência de filtrum nasal, implantação baixa da raiz do cabelo).
- ▶ peso ao nascimento inferior a 1.500 g.
- ▶ hiperbilirrubinemia (níveis séricos indicativos de exsanguineo-transfusão).
- ▶ medicação ototóxica por mais de cinco dias (aminoglicosídeos ou outros, associados ou não aos diuréticos de alça).
- ▶ meningite bacteriana.
- ▶ boletim Apgar de 0–4 no 1º minuto ou 0–6 no 5º minuto.
- ▶ ventilação mecânica por período mínimo de cinco dias.
- ▶ sinais ou síndromes associadas à deficiência auditiva condutiva ou neurosensorial.
- ▶ permanência em UTI por mais de 5 dias.

#### Lactentes (29 dias - 2 anos)

- ▶ preocupação/suspeita dos pais com relação ao desenvolvimento da fala, linguagem ou audição.
- ▶ meningite bacteriana e outras infecções associadas com perda auditiva neurosensorial.
- ▶ traumatismo cranio-encefálico acompanhado de perda de consciência ou fratura de crânio.
- ▶ estigmas ou sinais de síndromes associadas a perdas auditivas condutivas e/ ou neurosensoriais.
- ▶ medicamentos ototóxicos (incluindo, mas não limitando-se a agentes quimioterápicos ou aminoglicosídeos, associados ou não a diuréticos de alça).
- ▶ otite média de repetição/persistente, com efusão por pelo menos três meses.

#### Crianças pequenas que necessitam monitoramento até 1 ano de idade

Alguns RN podem passar na triagem auditiva, mas necessitam de monitoramento periódico, pois são de risco para o aparecimento tardio de perda auditiva neurosensorial ou condutiva. **Crianças com IRDA requerem acompanhamento do desenvolvimento de linguagem e audição e avaliação audiológica entre 7 e 12 meses.**

Em 2012, o MS apresenta as Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal, que além de descrever as recomendações do COMUSA, acrescenta que o prazo para a realização da TAN pode ultrapassar o primeiro mês, quando

houver impedimento por problema de saúde, ou em caso de longa permanência do prematuro em ambiente hospitalar após o nascimento. Para os bebês a termo com problemas complexos de saúde, a TAN pode ser realizada até o terceiro mês de vida; e para os bebês prematuros, que permanecem internados por longos períodos, a idade deve ser corrigida e os exames realizados até o terceiro mês de idade corrigida<sup>2</sup>.

#### 4.3.1 EOAT e PEATE- A.

Em 2010, a Lei Federal 12.303 obriga a realização, gratuita, do exame de EOA em todos os hospitais e maternidades, nas crianças nascidas em suas dependências<sup>30</sup>.

As EOA caracterizam-se pela liberação de energia captada no meato acústico externo em resposta a um estímulo acústico, e são classificadas em: transiente ou transitória, e produto de distorção<sup>31</sup>.

As EOAT têm por objetivo, detectar perdas auditivas acima de 25 dBNA. Esses estímulos permitem a estimulação da cóclea como um todo, sendo as EOAT as mais recomendadas para diagnóstico diferencial de alteração coclear e retrococlear<sup>31</sup>, ou seja, o RN que passa nas EOAT, muito provavelmente, não apresenta problema na cóclea. As EOAT com um estímulo de banda estreita apresentam: 100% de sensibilidade e 92% de especificidade<sup>32</sup>.

O registro das EOAT possibilita identificar alterações cocleares em torno de 30-35 dB, porém não permite detectar problemas retrococleares, que são mais prevalentes na população com IRDA<sup>2</sup>. Para que as EOA sejam registradas, é necessária a boa funcionalidade da orelha externa e média<sup>2</sup>.

Como a falha no exame de EOA pode apresentar influência de alterações da orelha externa ou média, e ocasionar um resultado falso-positivo nesse exame; recomenda-se que o reteste seja realizado ainda na internação ou no retorno do bebê ao local do teste, no período de trinta dias, após a alta hospitalar. No reteste, este exame deve ser realizado nas duas orelhas, independente se a falha inicial ocorreu em um ou nos dois lados; e se a alteração persistir, recomenda-se a aplicação do exame PEATE-A<sup>8</sup>.

O PEATE-A caracteriza-se pela resposta auditiva do tronco cerebral e avalia, principalmente, as frequências entre 2000Hz e 4000Hz, que são as frequências que transmitem as informações acústicas mais importantes para o desenvolvimento da fala. Essa avaliação pode ser realizada nas intensidades de 35 *decibel normal hearing level* (dBnHL), 45dBnHL ou 55dBnHL<sup>33</sup>.

O PEATE-A possibilita identificar alterações auditivas cocleares e retrococleares, ou seja, sensoriais e neurais; incluindo o ENA, patologia mais frequente na população de maior risco<sup>8</sup>. O PEATE-A apresenta uma sensibilidade superior a 99% para a identificação de alterações na cóclea, de condução, central, atraso maturacional e ENA. Já a especificidade deste exame, é de 100% para o ENA, porém mediana para identificar alterações cocleares e centrais; e baixa para problemas condutivos. Estes números revelam a eficácia do PEATE-A na identificação das neuropatias auditivas com elevada sensibilidade e especificidade, mas falso-negativos para alterações cocleares, condutivas, centrais e atraso maturacional<sup>34</sup>.

Ressaltamos, no entanto, que o falso-negativo no PEATE-A para problemas condutivos, ou seja, a aprovação no exame, mesmo com alteração em orelha externa ou média, apresenta um aspecto positivo. Um resultado

falso-negativo, nesse caso, possibilita a diminuição de encaminhamentos desnecessários para o diagnóstico de surdez<sup>2</sup>, já que o bloqueio do estímulo sonoro estaria em orelha externa e/ ou em OM; essas dificuldades auditivas são, habitualmente, menos complexas e de resolução rápida, quando comparadas ao diagnóstico de DA permanente.

Em caso de falha no PEATE-A recomenda-se o reteste em até trinta dias, se persistir a falha, é indicado o encaminhamento imediato para o diagnóstico médico otorrinolaringológico e avaliação audiológica completa<sup>8</sup>.

Respostas normais no PEATE-A em ambas as orelhas, são classificadas como triagem adequada; porém, em caso de suspeita de dificuldades no desenvolvimento das habilidades auditivas, os responsáveis devem ser orientados a procurar, imediatamente, por um serviço de referência em saúde auditiva<sup>8</sup>.

#### 4.4 Vírus Zika / Protocolo do MS/ TAN

O relato inicial da existência do vírus da Zika aconteceu no ano de 1947, quando cientistas do Instituto de Pesquisa para a Febre Amarela isolaram o microrganismo em macacos da espécie *Rhesus macaque*, na floresta Zika, localizada em Uganda, dando origem ao nome do vírus<sup>35</sup>.

No ano de 2015, o surto de uma doença exantemática, a qual ocasionava febre, mal estar, poliartralgia e de evolução rápida, foi verificado no nordeste do Brasil; sendo identificado o vírus, denominado Zika, como o responsável por esses casos<sup>36</sup>.

O vírus Zika identificado no nordeste brasileiro em 2015 foi associado, pela primeira vez à doença, com a presença de microcefalia e alterações neurológicas graves em crianças expostas ao vírus durante a gravidez. Após a identificação da doença no Brasil, o vírus se espalhou pelo Continente Americano<sup>36</sup>.

A provável ligação entre a infecção pelo vírus Zika em gestantes e a microcefalia, foi comprovada pela primeira vez no Brasil através dos dados preliminares da epidemia em Recife. Realizaram um estudo caso-controle e constataram, estatisticamente, a magnitude da associação da infecção congênita pelo vírus Zika e o risco do RN vir a ter microcefalia<sup>37</sup>.

Em decorrência da grande quantidade de casos de microcefalia atribuídos à infecção congênita pelo vírus Zika, o MS do Brasil e a OMS decretaram estado de emergência em saúde pública, este fato resultou em uma série de perguntas e questionamentos ainda não respondidos. No início, a transmissão da doença era exclusivamente atribuída à disseminação pelos mosquitos da família *Aedes*; entretanto, estudos atuais já isolaram material genético do vírus na lágrima, no sangue, no sêmen e em outras espécies de mosquito. Desta forma, a transmissão da doença também poderia ocorrer por transfusão, por via sexual e placentária e por outras espécies urbanas de mosquitos<sup>35</sup>.

Para o esclarecimento e enfrentamento da doença que atingiu o país, o MS lança protocolos de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika e protocolos de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do SNC com o objetivo

de orientar os profissionais de saúde no atendimento aos bebês com microcefalia que adquiriram a infecção congênita pelo vírus Zika<sup>9, 10, 38, 39</sup>.

Quando sintomática, a infecção pelo vírus Zika pode cursar com febre baixa ou, eventualmente, sem febre; exantema maculopapular pruriginoso “rash”; artralgia; mialgia; cefaleia; hiperemia conjuntival; e menos frequentemente, edema; odinofagia; tosse seca e alterações gastrointestinais, principalmente vômitos. Formas graves e atípicas são raras, mas quando ocorrem podem, excepcionalmente, evoluir para óbito<sup>10</sup>.

A definição de microcefalia adotada pelo MS incluiu os seguintes valores após a última revisão<sup>17</sup>:

- Recém-nascido pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas): circunferência craniana menor que -2 Desvios-Padrão (SD), segundo a curva de crescimento *InterGrowth21*<sup>40</sup>, de acordo com a idade e sexo.
- Recém-nascido a termo ou pós- termo (idade gestacional igual ou maior que 37 semanas): circunferência craniana menor que -2SD, segundo a tabela da OMS, de acordo com a idade e sexo<sup>41</sup>.

A microcefalia severa está presente quando a circunferência da cabeça é menor que -3 SD para a idade e sexo<sup>42</sup>.

Essa má formação inclui diversas causas genéticas e até fatores ambientais que podem alterar a formação cerebral e o desenvolvimento neurológico. Desta forma, qualquer fator que influencie na proliferação e na diferenciação, ou na morte neuronal pode levar à microcefalia. Esses fatores podem prejudicar o desenvolvimento do cérebro, e também comprometer outras partes do corpo e gerar outros distúrbios associados, o que resulta



em um conjunto de alterações que caracterizam a Síndrome da Zika Congênita(SZC)<sup>43</sup>.

Diversas alterações podem estar presentes nos filhos de gestantes expostas ao vírus Zika na gestação. As alterações mais comuns associadas à infecção pelo vírus Zika ao nascer e dentro do primeiro mês de vida são<sup>17</sup>:

- **Alterações em exames de imagem:** calcificações cerebrais, distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral, predomínio do espessamento cortical fronto-parietais, polimicrogiria, simplificação do padrão de giração ou sulcação cerebral, ventriculomegalia ou dilatação ventricular, alteração do padrão de fossa posterior, hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e corpo caloso
- **Alterações na visão ou audição:** alterações na retina (atrofia coriorretiniana, moteado pigmentar), alterações de nervo óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar), alteração da função visual e da função auditiva; sendo que esta última cursa com alteração de testes como EOA e PEATE.
- **Alterações neurosensoriais:** alterações de tônus muscular e da postura, exacerbação dos reflexos primitivos, hiperexcitabilidade, hiperirritabilidade, crises epilépticas, dificuldade de sucção e deglutição, disfagia, alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) e movimentos oculares anormais.
- **Achados clínicos dismorfológicos:** microcefalia, desproporção craniofacial, deformidade articulares e de membros.

A partir da observação da presença de determinadas características clínicas em crianças com microcefalia, surge o conceito de SZC, que consiste em um padrão reconhecível de anomalias estruturais e incapacidades

funcionais secundárias à central e talvez, danos do sistema nervoso periférico<sup>44</sup>. Muitos componentes dessa síndrome, tais como, incapacidade cognitiva, sensoriais e motoras, também ocorrem em outras infecções congênitas; entretanto há cinco características gerais, que são raramente encontradas em outras infecções congênitas ou são exclusivas na SZC. São elas: a microcefalia grave, ou seja, Perímetro Cefálico (PC) <-3SD com colapso parcial do crânio; córtex cerebral fino com calcificações subcorticais; cicatrização macular e moteado pigmentar retiniano focal; contraturas congênitas; marcada hipertonia precoce e sintomas de envolvimento extrapiramidal<sup>44</sup>.

Alguns autores descrevem, detalhadamente, as alterações neurológicas que podem estar presentes na SZC, sendo elas: microcefalia, hidrocefalia, lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria, agiria, holoprosencefalia, ventriculomegalia, anormalidades do corpo caloso, calcificação intracerebral, destruição cerebral<sup>44,45</sup>.

Para confirmar a infecção pelo vírus Zika, o MS preconizou a realização do exame laboratorial Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa (RT-PCR), visto que o mesmo possibilita identificar o vírus e evita reação cruzada com outras arboviroses, tal como a dengue, que apresentou epidemia em todos os estados da federação na mesma época do vírus Zika<sup>46</sup>.

Esse exame consiste em detectar a partícula viral em qualquer material biológico, através do material genético do ácido ribonucleico (RNA) viral; e é considerado padrão ouro, por ser o primeiro material detectável da amostra. Uma das principais limitações desse método é decorrente do PCR se manter positivo somente na fase aguda da doença; entretanto, o RNA viral pode ser

detectável em alguns indivíduos por períodos maiores, em alguns tipos de amostras<sup>38</sup>.

Até o momento, não existem bons ensaios sorológicos definidos para a detecção de anticorpos, específicos (IgM e IgG) para o vírus Zika, o que limita a identificação do vírus, somente, por isolamento ou RT-PCR durante o quadro agudo da doença. Há, entretanto, um esforço coletivo dos laboratórios de referência para o desenvolvimento de plataformas para realização de provas sorológicas específicas<sup>39</sup>.

Dentre as várias recomendações do protocolo de 2016 direcionado a atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo Zika vírus<sup>39</sup>, constam orientações relacionadas à TAN, que não apresentou alteração em relação ao protocolo de 2015<sup>38,39</sup>. Em ambos os documentos, o MS informa que a TAN deve ser realizada, preferencialmente, nos primeiros dias de vida (24 a 48 horas) ainda na maternidade, sendo o PEATE a primeira escolha, devido à maior prevalência de perdas auditivas retrococleares nas microcefalias, não identificáveis por meio do exame de EOAE. Caso o estabelecimento de saúde não tenha o equipamento para realizar o PEATE, deve-se encaminhar o bebê para um serviço de referência mais próximo (Centro Especializado em Reabilitação com modalidade auditiva ou Centro de Reabilitação Auditiva de Alta Complexidade), no máximo até o primeiro mês de vida, exceto quando a saúde da criança não permita a realização do exame<sup>10</sup>.

No caso de falha no PEATE, o reteste deverá ser feito no período de até trinta dias após o teste, preferencialmente no mesmo local de realização do exame anterior. No caso de falha no reteste, a criança deverá ser encaminhada

imediatamente para a avaliação diagnóstica otorrinolaringológica e audiológica. As crianças que apresentem malformação na orelha externa (mesmo que unilateral), não devem ser submetidas à avaliação da TAN, e necessitam ser encaminhadas, diretamente, para um serviço de referência para a realização de diagnóstico otorrinolaringológico e audiológico<sup>10</sup>.

#### *4.5 Vírus Zika e audição*

A infecção congênita pelo vírus Zika pode ocasionar vários prejuízos para a criança, dentre eles a DA<sup>17</sup>.

Quando a infecção pelo Zika ocorre no final da gravidez ocasionam problemas menos severos para o RN; tais como, surdez sensorineural, lesões oftalmológicas, retardo mental e aborto espontâneo<sup>11</sup>.

Em contrapartida, outros dois estudos apresentam resultados que revelam que a exposição ao vírus, no primeiro trimestre da gestação, teve maior impacto sobre a audição dos RNs do que a infecção ocorrida no final da gravidez<sup>12,13</sup>.

O primeiro se refere a um estudo de caso da gestação de gemelares de 37 semanas, no qual a gestante teve “rash” e febre no primeiro trimestre da gravidez. Neste estudo, houve a confirmação laboratorial da doença (imunoglobulina IgM) através do líquido (método ELISA) e a exclusão de alguns IRDA (citomegalovírus, toxoplasmose, herpes simples, sífilis, presença de perda auditiva na família, exposição a droga ototóxica, trauma ao nascimento e infecções no período pós-natal). A microcefalia foi definida como, circunferência da cabeça menor ou igual a 32 centímetros (cm) para RNs a termo, ou pelo menos dois níveis abaixo do padrão esperado para idade

gestacional e sexo, e foi utilizada a curva Fenton para RNs pré-termo. Um dos bebês apresentou microcefalia severa, ou seja, identificada quando a medida da circunferência da cabeça se encontra ao menos três níveis abaixo do desvio padrão esperado para idade gestacional e sexo ( $<-3SD$ ); e pé torto congênito. O outro RN apresentou clínica normal. No RN com alteração neurológica, foram aplicados os exames de EOA, PEATE clique, PEATE por frequência específica, Reflexo-Cócleo-Palpebral (RCP), e avaliação por estímulo vocal; e o diagnóstico foi de perda auditiva sensorineural bilateral profunda<sup>12</sup>.

No segundo estudo, com setenta crianças que apresentavam microcefalia ( $PC<-2SD$ ) ou microcefalia severa ( $PC<-3SD$ )<sup>13</sup>, todos com confirmação laboratorial da infecção pelo vírus Zika, a exclusão de alguns IRDA, e tanto a medida para definir microcefalia quanto os exames aplicados, idênticos ao do estudo supracitado<sup>12</sup>; os autores concluem que dos cinco bebês que receberam o diagnóstico de perda auditiva sensorineural, quatro foram infectados no primeiro trimestre e um no segundo trimestre, sendo a presença do “rash” um fator determinante para definir o trimestre da infecção<sup>13</sup>. Apesar dessa constatação, o estudo revelou que o trimestre em que as gestantes tiveram “rash”, não apresentou associação significativa entre as crianças com e sem perda auditiva sensorineural<sup>13</sup>.

Nas setenta crianças com microcefalia, foram aplicados os exames de triagem auditiva e de diagnóstico em bebês, entre zero e dez meses. Para triagem auditiva foi utilizado o exame de PEATE para o estímulo clique, sendo considerado normal quando a onda V aparecia em duas medidas consecutivas em 35dBnHL; em caso de falha, o mesmo era repetido por volta de um mês mais tarde e, com a persistência da ausência da onda V, a criança era

encaminhada para o diagnóstico. Para o diagnóstico, foi utilizada a medida de curta latência da resposta auditiva cerebral por frequência específica, no qual foi aplicado o estímulo “tone burst” nas frequências de 500 e 2000Hz. O diagnóstico de perda auditiva era confirmado quando os limiares auditivos ultrapassavam 25 dBnHL<sup>13</sup>.

Dos setenta pacientes oito falharam no reteste da TAN, sendo que a confirmação diagnóstica da perda auditiva ocorreu em sete dos oito pacientes: dois apresentaram perda condutiva e cinco apresentaram perda sensorineural e esses cinco tinham microcefalia severa ( $PC < -3SD$ ). Os autores não estabeleceram relação das perdas condutivas com a infecção pelo Zika, pelo fato de considerarem as perdas auditivas causadas por infecções congênitas virais, sensorineurais e não condutivas. Os cinco pacientes que receberam o diagnóstico de perda auditiva sensorineural apresentavam microcefalia severa; entretanto, uma dessas crianças foi avaliada após o uso de antibiótico ototóxico, amicacina, e por este motivo foi excluída do estudo<sup>13</sup>.

O estudo concluiu que a prevalência de perda auditiva sensorineural nessa população foi de 5,8%, ou seja, quatro de 69 pacientes apresentaram o diagnóstico de perda auditiva sensorineural. A perda sensorineural foi bilateral em duas crianças: uma com perda profunda em ambos os lados, e a outra com perda moderada na orelha esquerda (OE) e profunda na orelha direita (OD). Com relação aos outros dois pacientes com alteração unilateral, o grau da perda foi moderado em uma criança e profundo na outra. Apesar das cinco crianças com perda auditiva sensorineural terem microcefalia severa, não houve associação significativa entre a presença de perda auditiva sensorineural e a microcefalia severa<sup>13</sup>.

Em um estudo de TAN, de lactentes com suspeita de SZC, nascidas de mães com histórico de infecção por Zika ou “rash” cutâneo autorreferido durante a gravidez; porém, sem confirmação laboratorial, foram avaliadas setenta e seis crianças, em média com três meses de vida, com e sem microcefalia, e com e sem IRDA<sup>14</sup>. Apesar dos autores citarem que incluíram no estudo pacientes com microcefalia, ou seja, crianças com PC inferior a dois desvios-padrão da média específica para sexo e a idade gestacional<sup>47</sup>, eles não mencionam a referência utilizada para o cálculo do PC.

Os testes de triagem realizados foram EOAT, relação sinal-ruído de 6dB e PEATE nas intensidades de 80 e 30 dB, com a apresentação do estímulo de 27,7 cliques por segundo, numa amostra de 2000 estímulos. Para análise deste exame, foi verificada a presença das ondas e suas latências absolutas (I, III e V) e dos intervalos interpícos (I-III, III-V e I-V), a 80 dBNA, e a latência absoluta da onda V a 30dBNA, onde a diferença interaural tolerada foi menor ou igual a 0,3ms. A presença da onda V a 30dBNA foi considerada como nível mínimo de resposta, sendo considerada como audição normal para a faixa de frequência de 2000Hz a 4000 Hz, da qual foi admitida uma diferença de 10/15dB entre o limiar eletrofisiológico e psicoacústico. Considerou-se “passa” quando a criança obteve respostas adequadas nos dois testes<sup>14</sup>.

Do total de setenta e seis crianças, 33% tinham pelo menos um IRDA. Das cinco crianças que falharam no reteste, três tinham pelo menos um IRDA concomitante ao vírus Zika. A prevalência de falha nas EOA foi de 6,6%, considerado teste e reteste. No PEATE, todas obtiveram condução nervosa com latências absolutas e intervalos interpícos adequados à idade, e nível mínimo de resposta com amplitude clara em 30dBNA. O resultado sugere a

alteração condutiva em 6,6% da população, visto que as EOA são muito sensíveis a qualquer problema de OM, e não foi realizada a imitanciometria; exame que permitiria verificar a influência do componente condutivo sobre o resultado. Os autores afirmam ser pouco provável que os resultados apresentem relação com alterações cocleares de grau leve, devido à obtenção de resposta do PEATE a 30dBNA em todas as crianças testadas, inclusive nas que falharam em EOAT. Respostas nessa intensidade sugerem limiares psicoacústicos entre 15/20dBNA para as frequências de 2000 a 4000 Hertz no PEATE com o uso do clique. Como conclusão, os autores enfatizam não ser possível confirmar a natureza da alteração e nem a acuidade com precisão por ser um estudo de triagem<sup>14</sup>.

Em outro estudo de TAN, de EOAT e PEATE-A, com critério “passa ou falha”; foram avaliados 24 lactentes com as idades entre o primeiro e décimo segundo mês de vida, expostos ao vírus Zika, com resultado confirmado da doença através de teste sorológico não descrito, ou do relato das mães sobre a presença de “rash” durante a gravidez<sup>15</sup>.

A amostra apresentava crianças com microcefalia que não excluiu os IRDA, na qual a microcefalia foi definida como medida do PC  $<-2SD$  abaixo da média específica para sexo e idade, segundo os valores da curva *Intergrowth*. Para a avaliação das EOAT, foi utilizado o método da média ponderada de ruído com contagem de picos de sinal significativo, estímulo de sequência de cliques não lineares a 70-84dB SPL (45-60 dBHL), com a taxa de cliques de aproximadamente 60Hz, com faixa de frequência de 1,5Hz a 4,5Hz; e para a avaliação do PEATE-A, foi realizada a média ponderada do ruído, com taxa de



amostragem de 16KHz, estímulo clique *normal hearing level* (nHL) de 35 com taxa de cliques de aproximadamente 80Hz<sup>15</sup>.

O resultado do estudo revelou que 21% da amostra passou em ambos os testes e 79% falhou em ao menos um dos exames. Neste estudo, houve uma grande diferença entre as falhas em EOAT (75%) e o PEATE (29%); essa discrepância levou os autores a concluir que esse fato poderia ser uma consequência das anomalias craniofaciais ou de alterações condutivas. Quanto ao risco de perdas auditivas, observou-se que além de alterações sensorineurais, há risco também de quadro clínico do ENA nos bebês expostos ao vírus Zika. Em relação ao ENA, entre as crianças que passaram nas EOAT (25%), uma falhou no PEATE-A; ou seja, 4,2% da amostra<sup>15</sup>.

Ainda no Brasil, estudo de vinte e três RNs com microcefalia associada à suposta infecção pelo vírus Zika, sendo esta adotada como critério de inclusão, circunferência da cabeça abaixo do percentil terceiro para a idade gestacional e sexo, usando o gráfico de crescimento de *Fenton*; realizou a avaliação de sua amostra através do exame de EOAT, sem apresentar mais detalhes no método. Embora não houvesse comprovação da doença através de exames laboratoriais, e tenha sido aplicado apenas testes parciais para Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples ou Sífilis (TORCH-S), o período em que a microcefalia ocorreu e a história de “rash” em mais da metade das gestantes, sugeriram um surto causado por uma infecção congênita. Este estudo demonstrou falha nas EOAT, em 9% da população investigada<sup>48</sup>.

No último estudo realizado em território nacional, apresentado nesta pesquisa, foram avaliadas vinte e três crianças com microcefalia, sendo classificada a microcefalia conforme os valores de PC estabelecidos pelo *The*

*Child Growth Standards* (28.02 ± 2.14 cm de PC ao nascer, 2 *missing values*)<sup>16</sup>.

A amostra teve a infecção pelo vírus Zika comprovada pelo RT-PCR positivo, ou pela avaliação sorológica, ou pela avaliação clínica. Foram excluídas do estudo crianças que apresentaram determinados IRDA, ou seja, foram retiradas quatro crianças com hidrocefalia ou hidroanencefalia associada; e crianças com diagnóstico clínico de TORCH-S. Os pacientes que apresentaram sinal de déficit condutivo ou ausência de ondas no PEATE também foram excluídos da análise de dados<sup>16</sup>.

As avaliações auditivas ocorreram entre os 12 meses e os 62 meses de vida, sendo aplicado o exame de PEATE, e utilizado o equipamento *Viking Quest Nicolet* e *Audiometric Headphones TDH-39P (Telephonics)*, com dois canais para captação, no qual os picos I, III e V foram detectados manualmente por dois examinadores independentes. No que se refere ao período gestacional de infecção, treze crianças foram infectadas no primeiro trimestre, uma no segundo trimestre, uma no terceiro trimestre e quatro não tinham conhecimento da data provável de infecção, por serem assintomáticas<sup>16</sup>.

Os achados apontam para a normalidade funcional da estrutura do tronco cerebral, e para a não correlação dessa estrutura com a microcefalia. Sendo assim, o estudo sugere que a disrupção produzida pelo vírus Zika incide não na fase de proliferação celular, mas atua principalmente nos processos de migração neuronal e diferenciação no telencéfalo<sup>16</sup>.

Um estudo realizado na Colômbia em área de grande risco para a infecção do vírus Zika, teve por objetivo aplicar testes de TAN em dois grupos: filhos de gestantes que apresentaram sintomas de infecção pelo vírus Zika (grupo 1= 43 pacientes, sendo três com microcefalia sem descrição do grau da

alteração), no qual dezesseis foram submetidas ao exame laboratorial PCR, porém somente cinco tiveram o resultado conhecido; e em filhos de gestantes assintomáticas com suspeita de infecção congênita (grupo 2= 23 pacientes, todos com PC normal), nesse grupo não houve confirmação da doença por exame laboratorial. As crianças foram monitoradas para avaliar o surgimento de microcefalia ou de qualquer anormalidade auditiva<sup>49</sup>.

Na primeira avaliação, foi aplicado o teste de Emissões Otoacústicas Evocadas Produto de Distorção (DPOAEs) nos dois grupos e os pacientes que não passaram foram retestados por este mesmo exame três meses mais tarde. Na segunda avaliação auditiva, foram aplicados os exames de: DPOAE, timpanometria e PEATE-A (com estímulo CE-Chirp a 35dBnHL). Quadros de otites médias secretoras e perda auditiva condutiva secundária, foram descartadas pelos exames de timpanometria e DPOAE. Na última avaliação, quando as crianças tinham 24 meses de vida, foi aplicado o exame de DPOAEs, novamente; sendo considerado presente quando a resposta era detectada em mais de três frequências, e considerado ausente quando ocorria uma resposta positiva em uma única frequência ou quando não houvesse resposta alguma. É importante ressaltar que estes autores não excluíram os IRDA, porém demonstraram alguns indicadores que poderiam ocasionar perda auditiva nesta população<sup>49</sup>.

Os autores não encontraram nenhum tipo de perda auditiva nos grupos avaliados, nem mesmo a perda auditiva sensorineural, objeto deste estudo<sup>49</sup>.

Por fim, num estudo americano com ratos AG 129, espécie de camundongo, expostos ao vírus Zika no útero, a avaliação auditiva foi realizada por meio do PEATE, com estímulo “tone burst” em 4KHz, 6KHz e 8KHz. Para

determinar o limiar, os resultados foram coletados a partir de 85- 95dB e a intensidade do estímulo foi diminuída até que a resposta fosse obtida. As respostas foram repetidas para verificar sua precisão. Foram coletados os potenciais de ação dos promontórios cocleares e da membrana da janela redonda, usando um microscópio cirúrgico<sup>50</sup>.

A avaliação auditiva dos camundongos infectados com o vírus Zika ocorreu entre a oitava e a décima sexta semana de idade, sendo detectado o déficit auditivo em 66% das medidas do PEATE, de acordo com a frequência do “tone burst”. Mais alterações auditivas foram observadas nas frequências altas. Esses animais foram retestados mais tarde pelo PEATE clique, e observou-se que em vários animais, os déficits melhoraram. Constatou-se que 10% ou menos tiveram perda auditiva detectável, e nenhum decréscimo foi observado em relação às medidas anteriores, com exceção de um animal. Neste animal, foi detectado perda auditiva durante a fase inicial. Esses resultados sugerem que a perda auditiva de ratos infectados, congenitamente, pode ser transitória. Os autores constatam, também, que a perda auditiva tardia foi observada em alguns animais; este fato levantou a possibilidade de ocorrência de perda auditiva crônica ou permanente<sup>50</sup>.

Ainda sobre o estudo acima apresentado foi realizada, também, a avaliação microscópica das células ciliadas da cóclea, semanas após o nascimento, de quatro camundongos de dois estudos separados. Os ratos tinham perda auditiva profunda, mas não foram observadas diferenças significativas no número de células ciliadas de animais expostos congenitamente ao vírus Zika, em comparação com controles pareados por idade, nascidos de mães infectadas com placebo. Sendo assim, o estudo

também conclui que a perda auditiva associada à infecção pelo vírus não parece danificar as células ciliadas externas<sup>50</sup>.

## **5. Hipóteses**

As nossas hipóteses são de que os pacientes expostos ao vírus Zika, sem IRDA, apresentam alteração nos exames da TAN; e que os filhos de gestantes infectadas pelo vírus Zika no primeiro trimestre da gravidez apresentam maiores riscos de falhas nos exames da TAN.

## **6. Materiais e Método**

### *6.1 Desenho do Estudo*

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal retrospectivo.

### *6.2 Local do Estudo*

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), no setor de Fonoaudiologia Hospitalar. A avaliação da triagem auditiva foi realizada em ambiente adequado e estruturado para este procedimento.

### 6.3 População / Critérios de inclusão

A população selecionada para este estudo foi composta por RNs e lactentes expostos ao vírus Zika, durante a gravidez, pertencentes à coorte “Exposição vertical ao vírus Zika e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, que foram submetidas aos procedimentos de TAN (EOAT + PEATE-A), e que tiveram esse processo concluído. Esse protocolo de TAN permite verificar o funcionamento de diferentes áreas da via auditiva<sup>8</sup> e possibilita a comparação do resultado de dois exames. Além disso, essa avaliação em conjunto propicia a diminuição de encaminhamentos desnecessários para o diagnóstico, visto que o PEATE-A tem menor interferência às alterações de OM quando comparado ao exame de EOAT<sup>27</sup>; este fato possibilita maior proximidade sobre as condições auditivas reais do indivíduo.

Fizeram parte da amostra, os RNs e lactentes com e sem microcefalia, que tiveram a confirmação laboratorial da doença, através do exame laboratorial RT-PCR positivo, em alguma amostra da mãe (sangue, urina, líquido amniótico ou placenta) ou da criança (sangue, urina ou líquido cefalorraquidiano).

Quanto aos exames da TAN, como foi constatado que as EOAT apresentam melhores respostas quando aplicada a partir de 37 semanas de idade gestacional<sup>51</sup>, e utilizamos em nosso estudo as EOAT e o PEATE-A; realizamos esses exames nos prematuros, a partir da 37<sup>a</sup> semana de idade corrigida. Para os bebês a termo, realizamos os testes a partir de 24 horas de vida, com o objetivo de minimizar a influência do vernix, obstrução condutiva

muito frequente antes do primeiro dia de vida<sup>3</sup>. Ressaltamos que pouquíssimos lactentes iniciaram a triagem auditiva no quinto mês de idade cronológica, por terem sido admitidos na coorte tardiamente; a grande maioria foi avaliada antes do quinto mês de vida.

Entende-se por RNs prematuros quando o nascimento ocorre com menos de 37 semanas de gestação, com 37 semanas ou mais o RN é considerado a termo; segundo a OMS<sup>42</sup>.

### 6.3.1 Critério de Exclusão

Mães e RNs com suspeita de exposição ao vírus Zika, que apresentaram resultados negativos do exame laboratorial RT-PCR ou que não tiveram o resultado conhecido, e os pacientes com presença de IRDA.

### 6.4 Período de Análise

O período de exames analisados foi entre 01 de março de 2016 a dezembro de 2017.

### 6.5 Fonte das Variáveis

As variáveis demográficas e desfechos clínicos foram coletados a partir do banco de dados do projeto “Exposição vertical ao vírus Zika e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, de maneira sistematizada, com formulário padronizado. Antes da realização dos exames,

os responsáveis responderam a questões, dirigidas, acerca dos desfechos clínicos (Apêndice 1). Os documentos foram armazenados em armário específico no setor de Fonoaudiologia Hospitalar do Instituto Fernandes Figueira.

## 6.6 Variáveis Analisadas

### 6.6.1 Dados Coletados e Desfechos Clínicos Analisados

Para fins de análise estatística, foram coletadas as variáveis: data de nascimento, sexo, RT-PCR para Zika do lactente (sangue, urina, líquido), RT-PCR para Zika da mãe (sangue, urina, placenta), trimestre gestacional da infecção tendo como parâmetro o “rash” cutâneo, presença de IRDA (Quadro 1), data de realização do primeiro exame da TAN, resultados dos exames de EOAT e PEATE-A, e as características da SZC<sup>44</sup>.

Para caracterização da presença da SZC foram coletados os dados do PC, dos resultados dos exames oftalmológicos, neurológicos e dos exames de imagem disponíveis (ultrassonografia transfontanela, tomografia computadorizada, ressonância magnética). Tais critérios foram analisados por possibilitarem a identificação de alguns sinais gerais da síndrome, tais como: microcefalia severa ( $PC < -3SD$ ) com colapso parcial do crânio; córtex cerebral fino com calcificações subcorticais; cicatrização macular e moteado pigmentar retiniano focal; contraturas congênitas; marcada hipertonia precoce e sintomas de envolvimento extrapiramidal<sup>44</sup>.



Para análise do tamanho do PC foi utilizado o gráfico *Intergrowth 21*, e consideramos a microcefalia da SZC quando a mesma apresentou-se de forma severa, ou seja, PC < -3SD com colapso parcial do crânio<sup>44</sup>.

#### 6.6.2 Exames da TAN

Os pacientes foram avaliados por uma audiologista, através dos exames de EOAT e PEATE-A, com o equipamento *Madsen Accuscreen* da marca *GN Otometrics*, aferido anualmente, conforme resolução do Conselho Federal de Fonoaudiologia nº 365 de 30 de Março de 2009<sup>52</sup>. A ordem de realização dos exames auditivos foi desconsiderada nesta pesquisa, visto que os dois exames seriam aplicados, independentemente da presença ou não de IRDA.

Durante ambos os testes, os RNs e lactentes se encontravam em estado de sono natural ou de relaxamento, estado recomendado para a aplicação da TAN<sup>33</sup>.

Em caso de falha num dos testes, foi indicado o reteste pelo mesmo exame<sup>2</sup> e foi adotado o segundo resultado como conclusão da triagem. Antes de cada reteste, a criança era encaminhada ao serviço de pediatria ou otorrinolaringologia para avaliação otoscópica, com o objetivo de descartar alterações na condução do som.

No exame de EOAT, foi aplicada a análise automática por estatística binomial das respostas, com estímulo tipo clique não linear, numa sequência com velocidade aproximada de 60Hz e intensidade de 70-84dBSPL (45-60 dBHL) com auto calibração, de acordo com o volume do canal auricular; faixa

de frequência de 1,5 quilohertz (KHz) a 4,5KHz; taxa de amostragem de 16kHz; artefato menor que 20% e estabilidade da sonda superior a 80%<sup>33</sup>.

Os exames que registraram ruído elevado, taxa de artefato (emanação de ruído) acima de 20% ou estabilidade do estímulo abaixo de 80% (emanado da estabilidade da sonda) foram desconsiderados para análise, conforme recomendação do manual do equipamento<sup>33</sup>.

Para o paciente ser considerado aprovado no teste de EOAT, é necessária a visualização da mensagem “resposta clara”. Para que a resposta seja clara, precisa ocorrer o registro de pelo menos oito picos válidos em sentidos alternados, contados tanto acima quanto abaixo da linha mediana. Quando o registro se encontra abaixo de oito picos, o bebê é reprovado no teste, ou seja, surge na tela do equipamento a mensagem “sem resposta clara”<sup>33</sup>.

Dentre os parâmetros estabelecidos para o PEATE-A, após a verificação da impedância dos eletrodos (que deve ser menor que 12000 Ohms), o equipamento realizou a análise automática das respostas, por meio da aplicação de estatística binomial, com clique a velocidade de aproximadamente 80 Hz e intensidade de 35 dBnHL, taxa de amostragem de 16 kHz e largura da banda de entrada entre 70Hz a 4 kHz. Este método testa principalmente as frequências de 2kHz a 4 kHz, que transmitem as informações acústicas mais importantes para o desenvolvimento da fala<sup>33</sup>.

O teste da impedância do eletrodo, seguido da calibração, é executado antes do teste PEATE-A começar. Para os indicadores do teste de impedância, a leitura do conector vermelho (nuca) indica a soma das impedâncias da pele dos eletrodos vermelho e preto (comum ou terra); a leitura branco (testa) indica

a soma das impedâncias da pele dos eletrodos branco e preto (comum ou terra); e o balanço indica a diferença da impedância da pele do eletrodo branco e o vermelho<sup>33</sup>.

Um resultado aprovado no PEATE-A também é visualizado na tela com a mensagem, “resposta clara”, o que indica a detecção de uma resposta auditiva do tronco cerebral para um estímulo de 35dBnHL, principalmente, entre as frequências de 2KHz a 4KHz. A aprovação no exame assegura que uma perda de audição significativa nestas frequências pode ser desconsiderada com 99,5% de certeza. O registro “sem resposta clara” significa que a resposta auditiva de tronco cerebral para o estímulo de 35dBnHL, principalmente entre as frequências de 2KHz a 4KHz, não foi detectada<sup>33</sup>.

Os resultados das EOAT e do PEATE-A foram analisados separadamente e em conjunto. O paciente foi considerado aprovado, quando apresentou resultado normal em ambos os testes ou em ambos os retestes nas duas orelhas; e foi reprovado, quando teve alteração em pelo menos um reteste, em ao menos uma orelha.

Todos os responsáveis pelas crianças avaliadas, receberam informações verbais sobre o desenvolvimento auditivo esperado, além de um *folder* explicativo sobre o tema (Apêndice 2).

Os lactentes que apresentaram a TAN alterada, ou seja, falha em ao menos um dos exames no reteste, foram encaminhados para avaliação diagnóstica otorrinolaringológica e audiológica.

### 6.7 Análise Estatística

Os resultados foram obtidos por meio da análise descritiva dos dados e testes estatísticos, ambos realizados no *software* SPSS. O nível de significância adotado foi de 0,05.

A análise descritiva foi composta pela frequência de ocorrência de cada uma das categorias das variáveis do estudo: sexo; característica da SZC - microcefalia severa com colapso parcial do crânio, calcificação subcortical e afilamento do córtex cerebral, atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal, contraturas congênitas, hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal; trimestre gestacional da exposição ao vírus Zika.

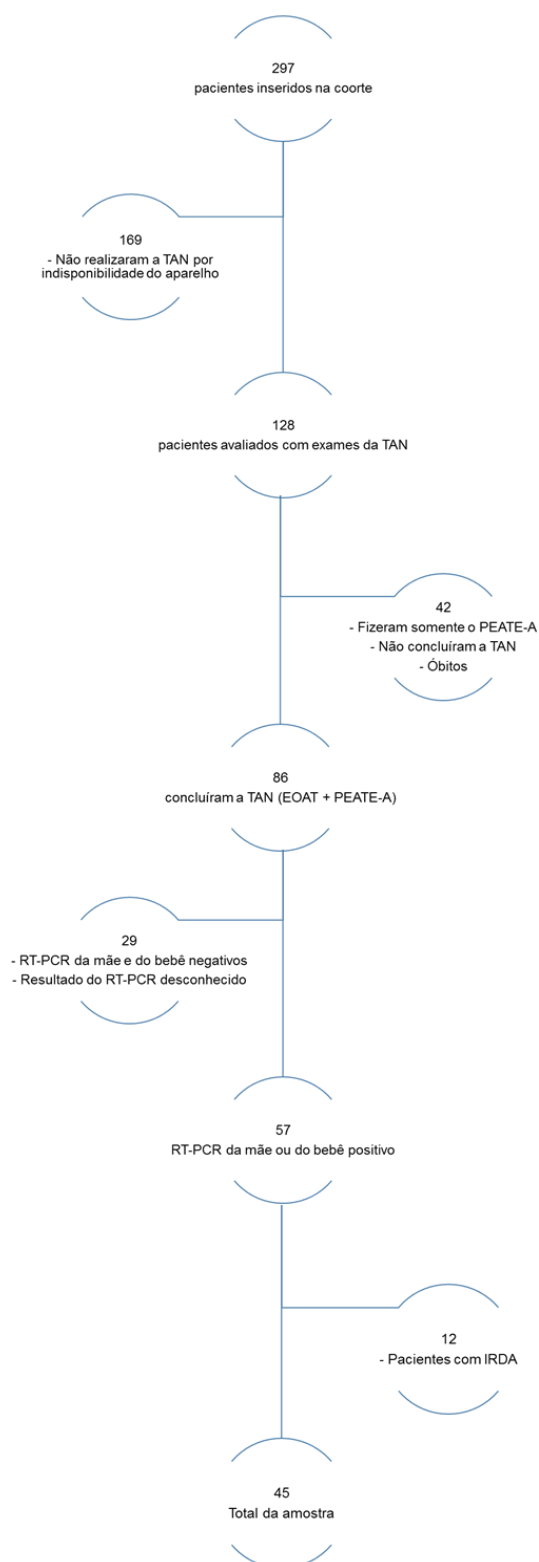
Em seguida, recorreu-se ao teste de *Fisher*, para testar a associação das variáveis do estudo com os resultados da TAN. A hipótese nula desse teste é que as variáveis não são associadas. Dessa forma, nos casos em que o *p valor* foi menor que o nível de significância adotado, rejeita-se esta hipótese e conclui-se que as variáveis foram significativamente associadas.

### 6.8 Questões Éticas

Todos os responsáveis pelos participantes da pesquisa foram orientados, cientes e obrigatoriamente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1), na presença de uma testemunha independente. O TCLE deste projeto, já está previsto no projeto original da coorte “Exposição Vertical ao Zika Vírus e Suas Consequências no Neurodesenvolvimento Infantil”, inscrito no comitê de ética em pesquisa do IFF, sob o número 526756616000005269.

## **7. Resultados**

De primeiro de março de 2016 a dezembro de 2017, 297 crianças foram incluídas no estudo “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”. Das 297 crianças, 128 foram submetidas a avaliação da TAN, visto que na época o equipamento de triagem estava indisponível; destas, 86 tiveram os exames (EOAT + PEATE-A) concluídos. De 86, foram excluídos filhos de gestantes, cujas mães e RNs apresentaram o exame de RT-PCR negativo para o vírus Zika ou que não tiveram esse resultado conhecido; e na sequência, os lactentes com algum IRDA. Desta forma, foram selecionados para o estudo, 45 RNs de acordo com os critérios de inclusão (Figura 2).



**Figura 2** - Fluxograma do processo de seleção dos pacientes.

Foram incluídas no estudo; portanto, 45 crianças 30 (66,7%) eram do sexo feminino. A mediana da idade do primeiro exame da triagem foi de 7 dias

(IIQ 2-32 dias).

A Tabela 1 apresenta o sexo; o número de RNs que apresentaram ou não alguma característica da SZC, sendo que 13 (28,9%) tiveram a presença de, ao menos, um sintoma clínico da doença; e por fim, demonstramos a distribuição dos cinco sintomas gerais da síndrome, segundo Moore *et al.* (2017)<sup>44</sup> em relação aos resultados da TAN. É possível observar que as variáveis que foram significativamente associadas ao resultado da TAN foram: ter pelo menos uma característica da SZC, ter calcificação subcortical e afinamento do córtex cerebral, ter atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal, e ter hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal. Para essas variáveis encontraram-se maiores frequências de alteração na TAN.

**Tabela 1** - Características gerais da amostra (n=45) em relação ao resultado

da TAN:

	TAN alterada	TAN normal	<i>p</i> -valor
Sexo			
Masculino	1 (2,2%)	14 (31,1%)	0,746
Feminino	2 (4,4%)	28 (62,2%)	
Características da SZC			
Sem característica	0 (0,0%)	32 (71,1%)	0,02*
Com pelo menos uma característica	3 (6,7%)	10 (22,2%)	
Microcefalia severa (<-3SD) com colapso parcial do crânio			
Sim	2 (4,4%)	5 (11,2%)	0,059
Não	1 (2,2%)	37 (82,2%)	
Calcificação subcortical e afilamento do córtex cerebral			
Sim	3 (6,7%)	8 (17,8%)	0,012*
Não	0 (0,0%)	34 (75,5%)	
Atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal			
Sim	3 (6,7%)	3 (6,7%)	0,001*
Não	0 (0,0%)	39 (86,6%)	
Contraturas congênitas			
Sim	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0,067
Não	2 (4,4%)	42 (93,4%)	
Hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal			
Sim	3 (6,7%)	9 (20,0%)	0,016*
Não	0 (0,0%)	33 (73,3%)	

\*Significativo ao nível de 0.05

A Tabela 2 demonstra as manifestações da SZC mais frequentes na população estudada (n=45) dentre as cinco descritas por Moore *et al*, e



observamos que a microcefalia não foi a característica clínica mais presente na síndrome.

**Tabela 2** - Características da SZC mais prevalentes:

Características da Síndrome	n (45)	%
Hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal	12	27%
Calcificação subcortical e afinamento do córtex cerebral	11	24%
Microcefalia severa (<-3SD) com colapso parcial do crânio	7	16%
Atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal	6	13%
Contraturas congênicas	1	2%
Sem características	32	71%

Na Tabela 3, descrevemos a presença ou não das características da SZC dos 45 pacientes do estudo, de acordo com o resultado da TAN. As três crianças que falharam, apresentaram quatro características da SZC. Duas apresentaram a microcefalia severa com colapso parcial do crânio; a calcificação subcortical e afinamento do córtex cerebral; a atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal; e a hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal. A terceira criança não apresentou a microcefalia da SZC, porém tinha calcificação subcortical e afinamento do córtex cerebral, atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal, contraturas congênicas, e hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal.

**Tabela 3** - Relação quantitativa das características da SCZ com o resultado da TAN:

	Passou	Falhou
0 Características	32 (71,1%)	0 (0%)
1 Característica	2 ( 4,4%)	0 (0%)
2 Características	3 (6,7%)	0 (0%)
3 Características	3 (6,7%)	0 (0%)
4 Características	2 (4,4%)	3 (6,7%)
Total	42 (93,3%)	3(6,7%)

A prevalência de falha na TAN foi de 6,7% (3 crianças), sendo que os mesmos lactentes que falharam nas EOAT, falharam também no PEATE-A.

A Tabela 4 descreve, separadamente, os resultados dos exames de EOAT e PEATE-A, e esses resultados em conjunto, de acordo com a presença ou não da microcefalia severa característica da SZC ( $PC < -3SD$ ). O *p*valor de 0,059 encontrado em cada teste (EOAT e PEATE-A) e nos testes em conjunto (EOAT + PEATE-A), demonstram não haver associação significativa entre o resultado dos exames e a ocorrência da microcefalia.

**Tabela 4** - Resultados dos exames de EOAT, PEATE-A, e EOAT + PEATE-A, de acordo com presença ou não da microcefalia da SZC:

	Com Microcefalia		Sem Microcefalia	
	Passou	Falhou	Passou	Falhou
EOAT	5	2	37	1
PEATE-A	5	2	37	1
PEATE-A + EOAT	5	2	37	1

A Tabela 5 apresenta os resultados dos exames de EOAT, PEATE-A, e EOAT+PEATE-A, por orelha, dos três pacientes que falharam na TAN. Os dados revelam grande possibilidade de alteração sensorineural, com ou sem o ENA nos lactentes 1 e 2 na OE e no lactente 3 na OD; e somente a presença do ENA no paciente 3 na OE.

**Tabela 5** - Resultados dos exames de EOAT, PEATE-A, e EOAT + PEATE-A, por orelha, dos pacientes que falharam na TAN:

Pacientes	EOA		PEATE-A-		EOA + PEATE-A	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1 (com microcefalia da SZC)	P	F	P	F	P	F
2 (com microcefalia da SZC)	P	F	P	F	P	F
3 (sem microcefalia)	F	P	F	F	F	F

Legenda: P = passou; F = falhou.

Finalmente, na Tabela 6 apresentamos a relação do trimestre gestacional da infecção com os resultados da TAN, na qual verificamos que há associação do trimestre em que a gestante adquiriu a doença com o resultado da TAN. Os dados revelam que a infecção adquirida no primeiro trimestre pode apresentar relação com a falha nos exames da TAN.

**Tabela 6** - Relação do trimestre gestacional em que a infecção foi adquirida com o resultado da TAN:

Trimestre Gestacional da Infecção	TAN alterada	TAN normal	<i>p</i> - valor
1º Trimestre	2 (4,4%)	13 (28,9%)	0,016*
2º Trimestre	0 (0,0%)	23 (51,1%)	
3º Trimestre	0 (0,0%)	6 (13,4%)	
Indeterminado	1 (2,2%)	0 (0,0%)	

\*Significativo ao nível de 0.05

## 8. Discussão

No presente estudo, foi analisada a TAN (EOAT e PEATE-A) de 45 pacientes com e sem microcefalia, de acordo com o critério de inclusão. Este critério permitiu verificar os resultados dos exames das crianças que tiveram a

confirmação da exposição ao vírus Zika, através do exame laboratorial RT-PCR positivo na mãe e/ ou no bebê, e de pacientes que não apresentaram IRDA (Quadro 1).

O exame laboratorial RT-PCR é preconizado pelo MS, padrão ouro, para detectar o vírus Zika<sup>39</sup> e por essa razão, nós o adotamos. Dentre os estudos apresentados nesta pesquisa, encontramos um estudo, em modelo animal, que empregou o RT-PCR em 100% da sua amostra<sup>50</sup>; e outros que examinaram parte de sua amostra por este método<sup>16,49</sup>. Três trabalhos não utilizaram o RT-PCR para confirmar a doença, porém realizaram outra investigação laboratorial, sorológica, para delimitar a amostra<sup>12,13,15</sup>; e dois trabalhos incluíram em seus estudos, filhos de gestantes que apresentaram “rash”, porém sem a confirmação laboratorial da doença<sup>14, 48</sup>.

A opção pelo RT-PCR nos permitiu incluir no trabalho, pacientes assintomáticos e sintomáticos, ou seja, RNs ou lactentes sem a clínica da SZC<sup>44</sup> e recém-natos e latentes com características da síndrome o que proporcionou um melhor entendimento da doença sobre os expostos, e não somente sobre um determinado grupo com características clínicas específicas da síndrome. Essa exploração ampliada da amostra nos permitiu verificar significância entre as características da SZC<sup>44</sup> com o resultado da TAN (*p*valor 0,02), como também, a significância de determinadas características da síndrome com este resultado, tais como: a presença da calcificação subcortical e afileamento do córtex cerebral (*p*valor 0.012), a atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal (0.001), e a hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal (*p*valor 0,016) (Tabela 1).

A respeito do IRDA, dois estudos, apesar de não terem retirado 100%

dos IRDA, demonstraram a preocupação com a exclusão de pacientes que apresentaram indicadores específicos<sup>13,16</sup>; e os demais, descritos nesta pesquisa, não excluíram os pacientes que apresentaram IRDA<sup>14, 15, 48, 49</sup>.

Tanto a confirmação da exposição ao vírus Zika pelo RT-PCR quanto a exclusão de todos os IRDA da amostra, foram essenciais para afastar o viés de confundimento desta doença com outras possíveis causas de alteração auditiva, o que nos permitiu fazer a correlação de falhas na TAN com a real exposição ao vírus da Zika.

Sobre os resultados, destacamos nas Tabelas 2 e 3, dados relativos à presença das características da SZC<sup>44</sup> encontradas em nosso estudo. Na Tabela 2, observamos que a manifestação mais habitual da síndrome foi a hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal, seguida da calcificação subcortical e afilamento do córtex cerebral; e que a característica da microcefalia severa com colapso parcial do crânio foi a terceira característica mais comum, e não a primeira. Essa constatação demonstra a necessidade do profissional de saúde ter um olhar clínico ampliado sobre todas as características da SZC, e não somente sobre a microcefalia. Já na Tabela 3, destacamos que todas as crianças com menos de quatro características da SZC passaram na TAN, e que os três lactentes que falharam nos exames, apresentaram quatro das cinco características clínicas gerais da SZC descritas por Moore *et al.* (2017)<sup>44</sup>. Ressaltamos que uma das crianças que falhou, não apresentou microcefalia.

Nenhum dos estudos citados nessa dissertação, mencionou às características da SZC. Dois estudos apresentaram os resultados de avaliações auditivas de crianças com e sem microcefalia<sup>14,49</sup>, e os demais

foram direcionados ao impacto do vírus sobre a audição de bebês com microcefalia<sup>12,13,15,16,48</sup>. Visto que a infecção pode ter ocorrido e não apresentar sintomas no RN<sup>53</sup> ou manifestar até cinco características clínicas gerais da doença<sup>44</sup>; acreditamos ser importante estudar todos os expostos ao vírus Zika e não somente os que apresentam a microcefalia, e também referenciar nos estudos, as demais manifestações da doença. Desta forma, é possível conhecer melhor a amostra e estabelecer a relação das manifestações clínicas com os resultados dos exames auditivos.

No presente estudo realizado com uma amostra de 45 pacientes, sendo 38 sem microcefalia e 7 com microcefalia, observamos que 3 (6,7%) falharam na TAN e dos três lactentes não aprovados, dois apresentaram a microcefalia característica da SZC<sup>44</sup> (Tabela 4). Ressaltamos que os mesmos três pacientes que falharam em EOAT falharam também no PEATE-A, porém o *p*valor (0.059) encontrado em cada teste (EOAT e PEATE-A) e nos testes em conjunto (EOAT + PEATE-A); demonstram não haver associação significativa entre o resultado dos exames e a ocorrência da microcefalia (Tabela 1).

Dentre os 37 pacientes que passaram na TAN no grupo de pacientes sem microcefalia, somente um apresentou microcefalia moderada ( $PC < -2SD$ ), ou seja, microcefalia não característica da SZC, definida como severa ( $PC < -3SD$ ) com colapso parcial do crânio. Deve-se destacar que dois estudos apresentados neste trabalho avaliaram uma população mista, ou seja, pacientes com e sem microcefalia<sup>14, 49</sup>, sendo que no primeiro, os autores não informaram se as falhas, somente, em EOAT em 6,6% da amostra, ocorreram em bebês com ou sem microcefalia<sup>14</sup>; e no segundo, essa informação foi ignorada, visto que nenhum dos pacientes apresentou problema auditivo<sup>49</sup>.

Todos os demais estudos apresentados, foram direcionados a população com microcefalia<sup>12, 13, 15, 16, 48</sup>.

Acreditamos que a descrição, separadamente, dos resultados do grupo com e sem a microcefalia seja importante; visto que a microcefalia específica da SZC, é o achado mais relevante na região central do SNC de fetos e RNs infectados pelo vírus Zika no início da gestação<sup>54</sup>.

A respeito das três crianças que falharam na TAN (6,7%), destacamos na Tabela 5, os resultados dos exames, por orelha afetada, em relação à presença ou não da microcefalia característica da SZC<sup>44</sup>, e verificamos que os pacientes 1 e 2 com a microcefalia, ou seja, 4,4% da amostra, apresentaram alterações auditivas unilaterais, sendo ambas em OE. Já o paciente 3, sem microcefalia, ou seja, 2,2% da amostra, registrou alteração auditiva bilateral. Esses resultados sugerem alteração sensorineural com ou sem o ENA em três orelhas (3 pacientes) que falharam em EOAT e no PEATE-A; e ENA em uma orelha (1 paciente) que passou em EOAT e falhou em PEATE-A.

Apesar do PEATE-A ser menos sensível às alterações de OM quando comparamos com as EOAT<sup>2,8</sup>, não foi possível descartar, totalmente, a influência de alterações de OM no resultado dos dois primeiros pacientes (4,4% da amostra) que apresentaram alteração unilateral, visto que não foi realizada nem otoscopia e nem imitanciometria nesses pacientes, antes do reteste, ou seja, tal situação pode configurar uma limitação do estudo. Quanto ao terceiro paciente (2,2% da amostra) que apresentou alteração bilateral, a otoscopia foi realizada antes do reteste e o resultado desse procedimento foi normal bilateralmente; sendo assim, existe a probabilidade dos exames da TAN não terem sido influenciados por algum componente condutivo excluindo-se,

principalmente, qualquer obstrução física no conduto auditivo externo (CAE). Desta forma, os resultados desse paciente sugerem: alteração sensorineural com ou sem o ENA na OD, e ENA na OE.

O resultado passa em EOA juntamente com falha no PEATE, levantaria a hipótese do ENA<sup>55</sup>. Ou seja, o resultado do terceiro paciente que apresentou tal condição na OE (Tabela 5); aponta para a possibilidade de bebês expostos ao vírus Zika apresentarem a dessincronia neural.

É importante destacar que alguns estudos, assim como o nosso estudo, utilizaram para a avaliação do tamanho do PC, a curva de crescimento *Intergrowth*<sup>15,16</sup>. Já outros estudos adotaram o gráfico de crescimento de Fenton<sup>13,48</sup>, e um único trabalho não mencionou a medida utilizada para o cálculo do PC<sup>14</sup>.

Em relação à definição de microcefalia, tanto o nosso estudo quanto diversos trabalhos na literatura<sup>12,16,48,49</sup> utilizaram o conceito padrão para microcefalia, ou seja, PC <-2SD da média específica para sexo e idade gestacional<sup>47</sup>. Quanto ao grau da microcefalia, este estudo e alguns trabalhos publicados<sup>12,13,48</sup> distinguiram na metodologia, a microcefalia (PC<-2SD) da microcefalia severa (PC <-3SD), ambos definidos a partir da média específica para sexo e idade gestacional<sup>17</sup>. Já os estudos realizados por Borja *et al.* (2017)<sup>14</sup>, Silva e Araújo (2017)<sup>15</sup> e Marques Abramov *et al.* (2018)<sup>16</sup> não fizeram essa diferenciação entre os graus da microcefalia, e incluíram em suas amostras pacientes com microcefalia.

O percentual de falha na triagem de 6,7% da amostra (três pacientes quatro orelhas), sendo que três orelhas com a possibilidade de alteração sensorineural com ou sem a presença do ENA, e uma orelha com grande



chance para o ENA (Tabela 5); se aproxima bastante dos resultados de dois estudos descritos na literatura<sup>13,15</sup>.

No primeiro estudo<sup>13</sup>, 5,8% da população foi diagnosticada com perda auditiva sensorineural, e nesse estudo, 6,7% da amostra apresenta a possibilidade de alteração coclear. Já no segundo trabalho<sup>15</sup>, os resultados da triagem se assemelham a esse estudo quanto à chance da amostra apresentar alterações sensorineurais, assim como a respeito da possibilidade da presença do ENA; no qual os autores também encontraram o risco de um paciente (2,2%) apresentar, somente, esta patologia, ou seja, “passar” em EOA e “falhar” no PEATE. Porém, a respeito do número de falhas nos exames da TAN, encontramos grande divergência quando comparamos o resultado desse estudo com os resultados do nosso estudo; enquanto registramos 6,7% da amostra com falha em ao menos um dos exames, no estudo em questão, 79% dos avaliados falhou em ao menos um dos testes<sup>15</sup>.

Além disso, não encontramos diferença entre as falhas em EOAT e PEATE-A, ou seja, 6,7% falharam nas EOAT e 6,7% falharam em PEATE-A, sendo que os mesmos pacientes foram reprovados em ambos os testes; já no estudo em questão<sup>15</sup>, as falhas em EOAT alcançaram (75%), e em PEATE-A foi de (29%). Os autores sugerem que resultados tão diferentes entre os exames possam ser consequência das anomalias craniofaciais ou de alterações condutivas, visto que não foram realizados exames ou procedimentos para descartar algum problema de OM<sup>15</sup>.

Três estudos encontraram desfechos distintos aos descritos em nossos resultados<sup>14, 16, 49</sup>. No primeiro<sup>14</sup>, apesar desse estudo sobre triagem apresentar 6,6% de falha no exame de EOAT da TAN, percentual de falha próximo ao

encontrado em nosso estudo, os autores sugerem que as falhas ocorridas, somente neste exame, sejam decorrentes de problemas condutivos, visto que não foram realizados testes e nem procedimentos para descartar alterações na transmissão do som. O segundo estudo, realizado por Marques Abramov *et al.* (2018)<sup>16</sup>, que não teve por objetivo avaliar o limiar eletrofisiológico, mas sim avaliar a funcionalidade do tronco encefálico dos pacientes com microcefalia, os resultados apontaram a favor da normalidade funcional do tronco cerebral e da sua falta de correlação com a microcefalia, em 100% da amostra. E por fim, no terceiro estudo, realizado por Fandino-Cardenas *et al.* (2018)<sup>49</sup>, nenhum dos pacientes avaliados apresentou alteração auditiva.

Num estudo de modelo animal<sup>50</sup>, pesquisa realizada com ratos, AG 129, expostos ao vírus Zika no útero, foi aplicado o PEATE com “tone burst” nas frequências de 4KHz, 6KHz e 8KHz, 85-95dB; cliques e tone pip de 8KHz. Verificaram os potenciais de ação coletados nos promontórios; e foram estudadas as cócleas dos ratos infectados e com perda auditiva, através de histopatologia e imunohistoquímica. Os autores concluem que a perda auditiva em camundongos infectados congenitamente pode ser transitória; que a perda auditiva mais tardia foi observada em poucos animais, o que levou os autores a inferirem, também, que pode ocorrer perda auditiva permanente; e que a perda auditiva associada à infecção pelo vírus Zika parece não apresentar células ciliadas danificadas. Esta última constatação contradiz uma das hipóteses do nosso estudo, em que 6,7% da nossa amostra poderia apresentar alteração sensorineural, ou seja, alteração também das células ciliadas externas.

A Tabela 6 apresenta a relação do trimestre gestacional em que a gestante foi exposta ao vírus Zika com o resultado da TAN, e demonstra haver

associação significativa entre o trimestre em que a gestante adquiriu a doença e os resultados da TAN (*p*valor 0,016).

Quando relacionamos os resultados da TAN com o trimestre gestacional em que a exposição ao vírus ocorreu, 29 pacientes (65% da amostra) sofreu a exposição no segundo e no terceiro trimestre, sendo que 100% dos filhos dessas gestantes apresentaram EOAT e PEATE-A normais; um paciente (2,2% da amostra) foi exposto a doença em período indeterminado da gestação e apresentou TAN alterada; porém, de 15 gestantes expostas no primeiro trimestre (33% da amostra), dois pacientes falharam nos exames da TAN (Tabela 6). Os dados apresentados revelam que a infecção adquirida no primeiro trimestre pode apresentar relação com a falha nos exames da TAN.

Outros dois estudos também apontaram problemas auditivos, quando a infecção pelo vírus Zika foi adquirida no primeiro trimestre gestacional<sup>12,13</sup>. O primeiro estudo, trata-se de um estudo de caso em que a gestante foi infectada no primeiro trimestre da gestação e recebeu o diagnóstico de perda auditiva sensorineural profunda<sup>12</sup>. Já no segundo estudo<sup>13</sup>, de cinco crianças que receberam o diagnóstico de perda auditiva sensorineural, quatro foram infectadas no primeiro trimestre e uma no segundo trimestre. Vale ressaltar, que uma das crianças infectadas no primeiro trimestre da gestação foi excluída do resultado final, porque a gestante fez uso de medicação ototóxica. Este último estudo conclui, que o trimestre em que as gestantes tiveram o “rash”, não apresentou associação significativa entre as crianças com e sem perda auditiva sensorineural. Já nesta pesquisa, a conclusão foi distinta; visto que encontramos associação significativa entre o trimestre gestacional da infecção e os resultados da TAN.

Outro trabalho descreve a possibilidade da infecção no terceiro trimestre causar problemas menos severos para o RN, e dentre as menores deformidades citadas pelos autores, ocorridas no final da gestação, está a surdez sensorineural<sup>11</sup>.

Em contrapartida ao estudo apresentado acima, o nosso estudo revela que a exposição do feto ao vírus Zika no primeiro trimestre da gestação, pode ter influenciado, negativamente, nos resultados dos exames da TAN, quando comparado a exposição ocorrida nos demais trimestres gestacionais.

### *8.1 Limitação do Estudo*

O estudo apresentou algumas limitações, tais como: a não realização de avaliações complementares para todos os participantes, como a otoscopia, e a imitanciometria. Esses procedimentos possibilitariam verificar a influência do componente condutivo sobre o resultado da TAN.

Além disso, a não aplicação do PEATE diagnóstico, impossibilitou a visualização da funcionalidade da via auditiva e a determinação do limiar auditivo. Ressaltamos que o PEATE diagnóstico, não fez parte da metodologia do estudo.

## **9. Conclusão**

As respostas auditivas verificadas pela Triagem Auditiva Neonatal nas crianças, comprovadamente, expostas ao vírus Zika durante a gestação e sem Indicadores de Risco para a Deficiência Auditiva; indicam a possibilidade de

6,7% da amostra apresentar, não somente alterações sensorineurais, mas também o Espectro da Neuropatia Auditiva. Além disso, os dados revelam que a infecção adquirida no primeiro trimestre gestacional, pode apresentar relação com a falha nos exames da Triagem Auditiva Neonatal.

## 10. Referências

1. Sígolo C, Lacerda CBF. Da suspeita à intervenção em surdez: caracterização deste processo na região de Campinas/SP. J Soc Bras Fonoaudiol. 2011;23(1):32-7.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. 2012, 32p. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_triagem\\_auditiva\\_neonatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_triagem_auditiva_neonatal.pdf).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: Método Canguru: manual técnico. 2 ed. 2013, 204p. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao\\_humanizada\\_recem\\_nascido\\_canguru.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_recem_nascido_canguru.pdf).
4. Wroblewska-Seniuk K, Chojnacka K, Pucher B, Szczapa J, Gadzinowski J, Grzegorowski M. The results of newborn hearing screening by means of transient evoked otoacoustic emissions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;59(10):1351-7.
5. Bicas RdS, Guijo LM, Delgado-Pinheiro EMC. Oral communication and auditory skills of hearing impaired children and adolescents and the speech therapy rehabilitation process. Rev CEFAC. 2017;19(4):465-74.
6. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. Pediatrics. 1998;102(5):1161-71.
7. Lewis DR. Evidências para a realização da triagem auditiva neonatal universal. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB,

Frota S, editors. Tratado de Audiologia. 1 ed. São Paulo: Grupo Editorial Gen; 2013. p. 880.

8. Lewis DR, Maronel SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Multiprofessional committee on auditory health - COMUSA. Braz J Otorhinolaryngol. 2010;76(1):121-8.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2015. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/12/PROTOCOLO-SAS-MICROCEFALIA-ZIKA-dez-15.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/12/PROTOCOLO-SAS-MICROCEFALIA-ZIKA-dez-15.pdf).

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia. 2016. [acesso em 19 setembro 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf>.

11. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:59-62.

12. Leal MC, Muniz LF, Caldas Neto SD, van der Linden V, Ramos RC. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. Braz J Otorhinolaryngol. 2016.

13. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, Santos CM, Almeida LC, Linden VVD, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(34):917-9.

14. Borja A, Loiola AG, Araújo RPC. Triagem auditiva em crianças expostas ao Zika vírus durante a gestação. Rev Ciênc Méd Biol. 2017;16(3):271-6.

15. Silva MFA, Araújo FCM, editors. Triagem auditiva em crianças expostas ao vírus Zika. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde; 2017; Paraíba: Editora Realize.

16. Marques Abramov D, Saad T, Gomes-Junior SC, de Souza ESD, Araujo I, Lopes Moreira ME, et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. *Neurology*. 2018;90(7):e606-e14.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [recurso eletrônico]. 2017, 158p. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Saúde da Pessoa Portadora de Deficiência. 2008, 72p. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_saude\\_pessoa\\_de\\_ficiencia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_saude_pessoa_de_ficiencia.pdf).

19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No 1.130, de 5 de Agosto de 2015. Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [acesso em 19 setembro 2018]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1130\\_05\\_08\\_2015.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1130_05_08_2015.html).

20. Kappel V, Moreno ACP, Buss CH. Plasticity of the auditory system: theoretical considerations. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(5):670-4.

21. Harrison RV. Age-related tonotopic map plasticity in the central auditory pathways. *Scand Audiol Suppl*. 2001(53):8-14.

22. Lewkowicz DJ. Review: Perceptual Development in Human Infants. *Am J Psychol*. 2000;113(3):488-500.

23. Sininger YS, Doyle KJ, Moore JK. The case for early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(1):1-14.

24. Moret ALM, Bevilacqua MC, Costa OA. Implante coclear: audição e linguagem em crianças deficientes auditivas pré-linguais. *Pró-Fono R Atua Cient.* 2007;19(3):295-304.
25. Gomes-Machado ML, Soares AD, Chiari BM. Avaliação dinâmica e interdisciplinar na deficiência auditiva em ambulatório público: relato de caso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2009;14(3):416-20.
26. Lewis DR. *Audição: um procedimento de avaliação de 6 meses a 2 anos de idade.* São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 1987.
27. NIH Consensus Development Program. Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH Consensus Statement. 1993;11(1):1-24.
28. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2000;106(4):798-817.
29. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007;120(4):898-921.
30. Brasil. Lei nº 12.303, de 2 de agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. [acesso em 2 julho 2018]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2007-2010/2010/Lei/L12303.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Lei/L12303.htm).
31. Azevedo MF. Emissões Otoacústicas. In: Figueiredo MS, editor. *Emissões otoacústicas e BERA.* 1 ed. São José dos Campos: Pulso Editorial; 2003. p. 109.
32. Côrtes-Andrade IF, Sena-Yoshinaga TA, Almeida MG, Lewis DR. Triagem auditiva neonatal com emissão otoacústica transiente utilizando estímulo de banda estreita. *Rev CEFAC.* 2015;17(3):801-8.




33. GN Otometrics. MADSEN AccuScreen Dispositivo de triagem OAE & ABR: manual do utilizador. 2015. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: [https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2018-09/7-50-0920-BR\\_11.PDF](https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2018-09/7-50-0920-BR_11.PDF).
34. Angrisani RMG, Suzuki MR, Pifaia GR, Testa JR, Sousa EC, Gil D, et al. PEATE automático em recém nascidos de risco: estudo da sensibilidade e especificidade. Rev CEFAC. 2012;14(2):223-33.
35. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. Infection. 2016;44(6):695-705.
36. Posen HJ, Keystone JS, Gubbay JB, Morris SK. Epidemiology of Zika virus, 1947–2007. BMJ Glob Health. 2016;1:e000087.
37. Araújo TVB, Rodrigues LC, Alencar Ximenes RA, Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1356-63.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2015, 55p. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/12/PROTOCOLO-SAS-MICROCEFALIA-ZIKA-dez-15.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/12/PROTOCOLO-SAS-MICROCEFALIA-ZIKA-dez-15.pdf).
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). 2016, 60p. [acesso em 10 agosto 2018]. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>.
40. INTERGROWTH-21st. Sobre INTERGROWTH-21st (Portuguese). [acesso em 11 agosto 2018]. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>.

41. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014. [acesso em 15 setembro 2018]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110223/9789241548724\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110223/9789241548724_eng.pdf?sequence=1).
42. World Health Organization (WHO). Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Geneva: World Health Organization; 2016. [acesso em 10 ago 2018]. Disponível em: [http://www.fiocruz.br/bibsmc/media/comoreferenciarecitarsegundoEstiloVancouver\\_2008.pdf](http://www.fiocruz.br/bibsmc/media/comoreferenciarecitarsegundoEstiloVancouver_2008.pdf).
43. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Neto FK, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2016;92(3):230-40.
44. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288-95.
45. Alvarado MG, Schwartz DA. Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health: What We Think, What We Know, and What We Think We Know. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):26-32.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Zika Vírus: causas, sintomas, tratamento e prevenção. [acesso em 10 agosto 2018] Disponível em: <http://portalmssaudegovbr/saude-de-a-z/zika-virus#tratamento>.
47. Pan American Health Organization (PAHO). Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. Washington D. C.: Pan American Health Organization; 2015.
48. Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1090-3.
49. Fandino-Cardenas M, Idrovo AJ, Velandia R, Molina-Franky J, Alvarado-Socarras JL. Zika Virus Infection during Pregnancy and Sensorineural Hearing Loss among Children at 3 and 24 Months Post-Partum. *J Trop Pediatr*. 2018.


50. Julander JG, Siddharthan V, Park AH, Preston E, Mathur P, Bertolio M, et al. Consequences of in utero exposure to Zika virus in offspring of AG129 mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):9384.
51. Bassetto MCA, Chiari BM, Azevedo MF. Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET): amplitude da resposta em recém-nascidos a termo e pré-termo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):84-92.
52. CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA. RESOLUÇÃO CFFa nº 364 de 30 de março de 2009. Dispõe sobre o nível de pressão sonora das cabinas/salas de testes audiológicos e dá outras providências. [acesso em 11 de outubro 2018]. Disponível em: [http://www.fonoaudiologia.org.br/resolucoes/resolucoes\\_html/CFFa\\_N\\_364\\_09.htm](http://www.fonoaudiologia.org.br/resolucoes/resolucoes_html/CFFa_N_364_09.htm).
53. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321-34.
54. Chimelli L, Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(1):95-9.
55. Stewart DL, Mehl A, Hall 3rd JW, Thomson V, Carroll M, Hamlett J. Universal newborn hearing screening with automated auditory brainstem response: a multisite investigation. *J Perinatol*. 2000;20(8 Pt 2):S128-31.

## 11. Anexos

### 11.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



Ministério de Saúde  
FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO DE AÇÃO ESPECIAL  
Instituto Fernandes Figueira



IFF  
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Recem-nascidos e lactentes

Versão 2

**Exposição Vertical ao Zika Virus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança**

**Pesquisadora:** Maria Elisabeth Lopes Moreira

**Contato:** Avenida Rui Barbosa 716 telefone (21) 25541911

**Instituição:** Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente

**Endereço:** Avenida Rui Barbosa 716, Flamengo.

Nome do recém-nascido ou lactente \_\_\_\_\_

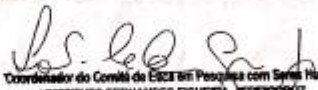
Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome da mãe \_\_\_\_\_

**APROVADO VALIDADE**  
19/12/2017

INÍCIO 19/12/2017 FIM 20/12/2017

Coordenador de Ações em Saúde em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-07/1100CRUZ  
Telefones 2554-1780 / Tel./Fax 2552-4493  
Email cepf@iff.fundazaf.org.br



Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - 07/1100CRUZ

---

TCLE versão 1    Responsável: \_\_\_\_\_    Pesquisador: \_\_\_\_\_    Página 1

Scanned with CamScanner

Estamos convidando o seu bebê e você a participar da pesquisa intitulada "Exposição Vertical ao Zika vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança" pois você ficou grávida em uma período onde o vírus está circulando.

Algumas vezes, pessoas que tiveram contato com o vírus da Zika não apresentam sintomas, por isso iremos realizar esta pesquisa com um grupo de recém-nascidos que nasçam neste período em que o vírus da Zika está circulando, e queremos acompanhar o crescimento e o desenvolvimento neurológico do seu filho do nascimento até o final do terceiro ano de vida.

Para isto o seu filho será acompanhado nos ambulatórios de pediatria, doenças infecciosas e neurologia do IFF. Você e seu filho terão seus exames colhidos serão acompanhada até o final do terceiro ano de vida da criança.

Se o bebe já tiver nascido fora do IFF, você deverá trazer todos os exames que você fez no pré-natal, seu cartão de pré-natal e a caderneta da criança, porque vamos anotar os dados relacionados ao seu pré-natal, a presença ou ausência de sintomas de Zika durante a gravidez e outros dados sobre o parto e exames do bebê. Os seguintes exames serão obtidos para fins desta pesquisa:

- 1- Em você : Exame de sangue e urina para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como dengue e chicungunha. Se você não tiver tido sintomas de Zika, vamos colher sangue para armazenar e fazer testes sorológicos futuros quando houver um bom teste disponível. Se você não tiver realizado os exames para toxoplasmose rubéola e herpes vamos fazer agora.

APROVADO VALIDAR  
 INÍCIO 16/07/2017 FIM 30/02/2017  
 Comitê de Ética em Pesquisa do IFF  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ  
 telefones 2554-2730 / Tel./Fax 2552-9152  
 E-mail: cep@iff.fiocruz.br

*[Handwritten Signature]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

- 2- No recém-nascido: Exame de sangue, se houver indicação, para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como citomegalovírus, rubéola, dengue e chicungunha e toxoplasmose e se o sangue do cordão umbilical não tiver sido colhido; e aos 3,6,9 e 12 meses para avaliar se os anticorpos que protegem contra nova infecção estão presentes; ultrassonografia da moleira e/ou tomografia e/ou ressonância nuclear magnética, eletroencefalograma, exames com oftalmologista, exames auditivos e dos olhos, com fotos de fundo de olhos se houver alguma alteração e exames de potencial evocado, exame neurológico e genético. Todos estes exames serão feitos e colhidos logo após o nascimento ou assim que o seu filho vier. Também vamos colher um swab bucal do bebe. Este swab parece um cotonete e será esfregado na bochecha interna da boca do bebe.
- 3- O bebe será acompanhado para verificar se o crescimento e nutrição estão adequados. Para isto, ele será pesado e medido de tempos em tempos e também fará exames para avaliar a composição do corpo, ou seja, quantidade de músculo, gordura e água no corpo. Este exame é feito colocando o bebe dentro de um equipamento que parece uma incubadora, e dentro do aparelho vai haver uma corrente de ar, que é quentinho, passando pelo corpo dele. O exame não dói e não traz nenhum desconforto para a criança.
- 4- Depois, o recém-nascido será acompanhado até completar 3 anos. Exames para acompanhar o desenvolvimento serão realizados e também outros exames auditivos e oftalmológicos se necessários; Testes para avaliar o

AFSQUINO VALDNER  
 INICIO 10/12/2017 FIM 10/12/2017  
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
 Telefone: 2534-5750 / Tel/Fax: 2532-6651  
 Email: cep@iff.fiocruz.br

*Ros. Leal*  
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

desenvolvimento e a linguagem serão realizados; Ecocardiograma será realizado e também um exame chamado holter que acompanha os batimentos cardíacos dos bebês;

- 5- Se você estiver amamentando e tiver vermelhidão na pele e/ou outros sintomas de Zika no momento em que vier aqui, também iremos colher amostras de sangue suas e de seu bebê e também amostras do seu leite seqüenciais, mais ou menos de 15/15 dias;
- 6- Se o seu filho apresentar alterações como microcefalia ou outras malformações, será colhido exames genéticos para avaliar se a causa da malformação se deve ao Zika ou se há outras causas;

Como atualmente, existem poucos conhecimentos científicos sobre a Zika, estamos pedindo sua autorização para armazenar amostras de sangue/urina suas e do bebê e o swab bucal em um local onde ele será congelado (biorepositório) para futuros estudos. As amostras serão usadas para estudar viroses e suas consequências na gravidez deste bebê. Se houver alguma alteração nos seus exames ou nos do seu bebê, solicitamos autorização para uso de imagem através de fotografias que não serão identificadas.

Estamos também solicitando autorização para que os dados seus e dos bebês sejam transferidos a Organização Mundial de Saúde para que junto com dados de outras mães e bebês, possa se conhecer melhor as questões relacionadas ao Zika vírus e

INCO 165-04  
 COMISSÃO DE ÉTICA em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFFIGUEIRA  
 telefone 254-3730 / Tel./Fax 254-0421  
 e-mail: ceth@iffigueira.br

*[Assinatura]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFFIGUEIRA

o desenvolvimento das crianças. Estes dados serão fornecidos sem nenhuma identificação e sua identidade e do seu bebe serão preservadas.

Os riscos relacionados a sua participação na pesquisa são os mesmo que ocorrem em uma coleta de sangue, como hematomas e dor, tanto em você como no seu bebe. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência passageira. Ultrassonografias não doem e outros exames que envolvam radiação só serão realizados se houver alteração na ultrassonografia ou alguma indicação muito importante. Se estes exames forem alterados, os exames de ressonância magnética serão realizados pois eles são necessários para o acompanhamento do bebe. Exames de ressonância costumam necessitar de anestesia ou sedação, que será feita por profissional capacitado, mas se ela for feita nos primeiros 2 meses de vida pode ser feita sem sedação, por isto preferimos fazer neste período e só repetir se for necessário para o tratamento da criança. Os exames para testar o desenvolvimento adequado não causam dor e apenas precisam de um certo tempo para realização. Os benefícios estão ligados ao acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento do seu recém-nascido no IFF, com vários exames. Você receberá uma cópia dos resultados de todos os exames.

A sua participação e de seu filho/a nesta pesquisa é voluntária e você pode abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso cause

APROVADO VALIDADE  
 INÍCIO 16/5/2017 FIM 30/12/2017  
 Centro de Cuid. em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFFFIOCRUZ  
 Telefones: 2554-1710 / 341/ fax 2552-8491  
 Email: cep@iff.fiocruz.br

*[Assinatura]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFFFIOCRUZ



qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebê nesta instituição. Em caso de saída do estudo você e seu bebê continuaram a ser atendidos no IFF conforme rotina atual da instituição. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não haverá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. Se houver dano a você ou seu bebê relacionado a procedimentos da pesquisa você terá direito a indenização. Todos os resultados dos exames ficarão no seu prontuário médico.

Este documento foi elaborado em duas vias. Você receberá a via original deste documento assinado e com todas as páginas rubricadas, tanto pela pesquisadora quanto por você ou o responsável que assinar.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira é um comitê de avaliação ética dos projetos de pesquisa que estejam em curso na instituição. O CEP funciona de segunda à sexta-feira, no horário das 08 às 17 h, e se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e mail: [cepiff@ifff.fiocruz.br](mailto:cepiff@ifff.fiocruz.br); telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Estamos solicitando abaixo seu consentimento livre, esclarecido e voluntário na qualidade de participante da pesquisa e responsável pelo recém-nascido:

APROVADO VALIDADE  
 INÍCIO 10/11/17 FIM 31/12/17  
 Comitê de Ética em Pesquisa com São Paulo  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFFFIOCRUZ  
 Telefone: 2554-1730 / 14, Fax: 2552-8491  
 E-mail: [cepiff@ifff.fiocruz.br](mailto:cepiff@ifff.fiocruz.br)

*[Assinatura]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com São Paulo  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFFIOCRUZ

Em relação a filmagem e uso de imagem você pode:

autorizar voluntariamente a fotografia/filmagem do seu filho (a) e a utilização das imagens obtidas exclusivamente em meios de divulgação acadêmicos.

\_\_\_\_\_ assinatura

Em relação a guarda de material biológico e dados da pesquisa para exames e análises futuras sem necessidade de obtenção de outro termo semelhante a este, você pode autorizar ou não também. Se você autorizar por favor, assine abaixo.

Declaro que autorizo o armazenamento de material biológico para futuros estudos [ ] \_\_\_\_\_ assinatura

Declaração:

1- Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

\_\_\_\_\_  
Responsável

Data:

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora Responsável

Data:

APROVADO - VALIDADE  
INÍCIO 15/02/2017 - FIM 20/2/2017  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFFIGUEIRA  
Telefones: 2554-1710 / Tel./Fax: 2552-8493  
E-mail: cep@iffigueira.br

*[Handwritten Signature]*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFFIGUEIRA

Telefone:

Instituto Fernandes Figueira  
Av. Rui Barbosa 716 Flamengo  
Tel.: 2554-1739

Testemunha

Documento:



Endereço/telefone:

APROVADO VALIDADE  
INÍCIO 16/02/2014 FIM 30/02/2015  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / 2554-8450  
Email: cap@IFF.Fiocruz.br

*[Handwritten Signature]*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

## 12. Apêndices

### 12.1 Formulário de Coleta de Dados

	
<b>ANAMNESE DA TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL (TAN) PESQUISA VÍRUS ZIKA</b>	
Data: ____/____/____. Nº do prontuário IFF: Mãe _____ Rn _____ Sexo: F ( ) M ( ) Telefones: _____ DN: ____/____/____ IG: _____ ( ) D ( ) U ( ) B Peso: _____ AIG ( ) PIG ( ) GIG ( ) APGAR: 1ºmin _____ 5ºmin _____	
<b>DADOS PARA A PESQUISA ZIKA VÍRUS</b>	
PCR + mãe e/ ou bebê: sim ( ) não ( ) Gestante apresentou rash cutâneo: sim ( ) não ( ) Trimestre da infecção: 1º ( ) 2º ( ) 3º ( ) Indeterminado ( ) Presença de IRDA: sim ( ) não ( ) Microcefalia sim ( ) não ( ) Característica da SZC sim ( ) não ( ) Microcefalia severa (<-3SD) com colapso parcial do crânio ( ) Calcificação subcortical e afilamento do córtex cerebral ( ) Atrofia coriorretiniana macular e moteado pigmentar focal ( ) Contraturas congênicas ( ) Hipertonia e sintomas de envolvimento extrapiramidal ( )	
<b>Indicadores de risco para deficiência auditiva - IRDA:</b>	
<b>✓ Neonatos (nascimento - 28 dias)</b>	
1- História familiar de deficiência auditiva congênita ( ) _____ 2- Infecção congênita ( ) ( ) sífilis ( ) toxoplasmose ( ) citomegalovírus ( ) rubéola ( ) herpes 3 - Anomalias crânio- faciais. ( ) ( ) malformações de pavilhão auricular ( ) malformação meato acústico externo ( ) ausência de ítrium nasal ( ) implantação baixa da raiz do cabelo 4- Peso ao nascimento inferior a 1.500 g. ( ) 5- Hiperbilirrubinemia (níveis séricos indicativos de exsanguíneo-transfusão). ( ) 6- Medicação ototóxica por mais de cinco dias (aminoglicosídeos ou outros, associados ou não aos diuréticos de alça). ( ) _____ 7- Meningite bacteriana. ( ) 8- Apgar de 0-4 no 1º minuto ou 0-6 no 5º minuto. ( ) 9- Ventilação mecânica por período mínimo de cinco dias. ( ) _____ 10- Sinais ou síndromes associadas à deficiência auditiva condutiva ou neurossensorial. ( ) _____ 11- Permanência em UTI por mais de 5 dias. ( ) _____	
<b>✓ Lactentes (29 dias - 2 anos)</b>	
12- Preocupação/suspeita dos pais com relação ao desenvolvimento da fala, linguagem ou audição. ( ) 13- Meningite bacteriana e outras infecções associadas com perda auditiva neurossensorial. ( ) 14- Traumatismo crânio-encefálico acompanhado de perda de consciência ou fratura de crânio. ( ) 15- Estigmas ou sinais de síndromes associadas a perdas auditivas condutivas e/ ou neurossensoriais. ( ) 16- Medicamentos ototóxicos (incluindo, mas não limitando-se a agentes quimioterápicos ou aminoglicosídeos, associados ou não a diuréticos de alça). ( ) 17- Otite média de repetição/persistente, com efusão por pelo menos três meses. ( )	
<b>Fonte: Manual do Canguru 2011 (SAS/MS)</b>	
<b>AVALIAÇÃO DA TRIAGEM AUDITIVA NEONATA: N - normal ou A:- alterada</b>	
<b>- EOAT:</b> Avaliação Data: OD: N ( ) A ( ) OE: N ( ) A ( ) Reavaliação Data: OD: N ( ) A ( ) OE: N ( ) A ( )	
<b>- PEATE</b> Avaliação Data: OD: N ( ) A ( ) OE: N ( ) A ( ) Reavaliação Data: OD: N ( ) A ( ) OE: N ( ) A ( )	

## 12.2 Folder Informativo

**Coordenação Técnica de Fonoaudiologia**

**Elaboração:**  
Adriana Rios

**Revisão:**  
Aline Câmara

**Designer gráfico:**  
Fernanda Canalonga

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz)



Triagem Auditiva Neonatal

**Orientação aos Pais sobre as Respostas Auditivas a Estímulos Verbais até 18º Mês de Vida**





PERÍODO	ESTÍMULO VERBAL
<b>0 – 3 meses</b>	Acalma-se com a voz da mãe
<b>3 – 6 meses</b>	Procura ou localiza a voz da mãe
<b>6 – 9 meses</b>	Localiza a voz da mãe e de outra pessoa que chame por ela
<b>9 – 12 meses</b>	Reconhece comandos verbais <b>Nível 1</b> Exemplos: dá tchau! joga beijo! bate palma!
<b>12 - 15 meses</b>	Reconhece comandos verbais <b>Nível 2</b> Exemplos: cadê a mamãe? cadê o sapato?
<b>15 – 18 meses</b>	Reconhece comandos verbais <b>Nível 3</b> Exemplos: cadê o cabelo? cadê a mão? cadê o pé?

OBS: APÓS O 12º MÊS PODE-SE TAMBÉM VERIFICAR SE A CRIANÇA RECONHECE SEU PRÓPRIO NOME, NA PRÁTICA CLÍNICA O RECONHECIMENTO DO NOME OCORRE ENTRE O 12º E O 18º MÊS DE VIDA.

De acordo com a tabela ao lado, caso a criança não reaja ao estímulo esperado ou não apresente a resposta esperada para a sua faixa etária, comunique ao pediatra, pode ser indicado a realização de exames específicos da audição.

A Secretaria de Atenção à Saúde/ Ministério da Saúde recomenda que bebês que apresentam risco para o aparecimento tardio de perda auditiva, mesmo tendo resultado normal na triagem auditiva, cujo o teste mais utilizado é o chamado Teste da Orelhinha, sejam monitorados até um ano de idade. Ou seja, tenham o desenvolvimento de linguagem e audição acompanhados e passem por avaliação audiológica entre o 7º e o 12º mês de vida.

Alguns exemplos de risco de perda auditiva tardia:

- história familiar de deficiência auditiva congênita;
- infecção congênita (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes e toxoplasmose);
- peso ao nascimento inferior a 1500 gramas;
- otite média de repetição/ persistente.

**Algumas etapas do desenvolvimento esperado em relação à emissão:**

- 4 - 6 meses: emite sons predominantemente de vogais (ex: a)
- 6 - 10 meses: emissão de sílabas reduplicadas ou balbúcio (ex: papapa, mamama)
- 10 - 12 meses: variação das consoantes no balbúcio (ex: emite mais consoantes e mais variações).

OBS: as crianças surdas começam a balbuciar mais tarde do que as ouvintes ou não apresentam balbúcio.

Para mais informações consulte o pediatra, o otorrinolaringologista ou o fonoaudiólogo/audiologista.