



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

KAROLINA PESSÓTE SIDERI

**ESTUDO DA AUDIÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS
VERTICALMENTE AO ZIKA VÍRUS SEM MICROCEFALIA**

CAMPINAS
2019

KAROLINA PESSÓTE SIDERI

**ESTUDO DA AUDIÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS
VERTICALMENTE AO ZIKA VÍRUS SEM MICROCEFALIA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área
de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Francisca Colella dos Santos

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA KAROLINA PESSOTE SIDERI E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. MARIA FRANCISCA COLELLA DOS SANTOS.

CAMPINAS

2019

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 01-P-1732/2016
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0018-4028>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si13e Sideri, Karolina Pessóte, 1991-
Estudo da audição em recém-nascidos expostos verticalmente ao Zika
Vírus sem microcefalia / Karolina Pessóte Sideri. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Maria Francisca Colella dos Santos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Fonoaudiologia. 2. Audição. 3. Zika Vírus. 4. Triagem neonatal. 5.
Desenvolvimento infantil. I. Colella-Santos, Maria Francisca, 1963-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Hearing evaluation in newborns vertically exposed to Zika Virus
lacking microcephaly

Palavras-chave em inglês:

Speech, Language and hearing sciences

Hearing

Zika Virus

Neonatal screening

Child development

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Maria Francisca Colella dos Santos [Orientador]

Christiane Marques do Couto

Carla Gentile Matas

Data de defesa: 30-01-2019

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

KAROLINA PESSÓTE SIDERI

Orientador (a) PROF(A). DR(A) MARIA FRANCISCA COLELLA DOS SANTOS

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). MARIA FRANCISCA COLELLA DOS SANTOS

2. PROF(A). DR(A). CHRISTIANE MARQUES DO COUTO

3. PROF(A). DR(A). CARLA GENTILE MATAS

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30 de janeiro de 2019

DEDICATÓRIA

A toda minha família, que desde sempre contribuiu, cada um à sua forma, para que pudesse trilhar meu caminho e alcançar meus sonhos. Sem vocês eu nada seria. A vocês, todo meu amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me permitir acreditar e confiar, mesmo nos momentos mais difíceis, ao longo de toda minha caminhada.

À minha família, em especial aos meus pais Luiza e Carlos, que não mediram esforços para me auxiliar – todo meu reconhecimento à dedicação de vocês.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria Francisca, que embarcou em meus ideais e aceitou ser meu guia pela pós-graduação. Meus mais sinceros agradecimentos por todo o conhecimento, orientação e paciência ao longo desse processo. Foram dias de muito amadurecimento.

Ao meu namorado, Maurício, que dia após dia acredita e apoia cada vez mais meus sonhos. Seu incentivo é muito importante para que eu continue acreditando e perseguindo meus ideais. Obrigada por me ajudar e me acolher sempre que preciso.

À minha amiga e afilhada, Nátali Romano Biasetti, companheira desde a graduação em todos os momentos. Obrigada pelas leituras, releituras, conselhos e incentivos. Com certeza deixo nesse trabalho muitas coisas que aprendi com você – aliás, aprendemos juntas como uma excelente dupla dinâmica.

À minha amiga, Carla Salles Chamouton, que com certeza modificou meu olhar sobre mim mesma – tanto pessoal como profissionalmente. Obrigada por todas as nossas aventuras, tornaram minha vida mais leve. Também aprendi muito com você.

À minha amiga, Bárbara Frare, que partilhou de todos os momentos dessa jornada e sempre esteve disposta a me auxiliar a seguir em frente. Tenho orgulho de agora também te agradecer pela conclusão dessa etapa.

À minha prima, Juliani Sideri Caetano, que sempre fez parte de tudo, das minhas mais antigas lembranças e continua até hoje me apoiando sempre.

Ao grupo de pesquisa em audiologia, em especial Thaís Antonelli Diniz Hein e Milaine Dominici Sanfins, pelo auxílio teórico e prático necessários à construção desse estudo. Vocês fazem parte de tudo aqui alcançado – muito obrigada! Tenho orgulho por ter encontrado ao longo da jornada profissionais tão competentes e dedicadas como vocês. São inspirações para a vida profissional e acadêmica.

À Rede Zika Unicamp e todos os pesquisadores envolvidos. A pesquisa e o conhecimento são essenciais às novas práticas.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Estudos em Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia da Unicamp – Prof. Dr. José Luiz Proença Módena, Emanuella Venceslau e Pierina Lorencini Parise – pelos estudos desenvolvidos e essencial colaboração à minha pesquisa.

À banca titular da qualificação, Prof^ª Dr^ª Maria Cecília Marconi Pinheiro Lima e Prof^ª Dr^ª Christiane Marques do Couto, pelas excelentes colocações e contribuições ao estudo.

À banca titular da defesa, Prof^ª Dr^ª Carla Gentile Matas e Prof^ª Dr^ª Christiane Marques do Couto pelo aceite em participarem da banca.

A todos os sujeitos participantes da pesquisa, sem os quais não seria possível acessarmos novos conhecimentos.

À CAPES, pela bolsa de estudos concedida.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

RESUMO

Introdução: A audição desempenha importante papel no desenvolvimento infantil e é por meio das vivências sensoriais, como as proporcionadas pelas experiências auditivas, que os indivíduos constroem sua relação com a linguagem e com o ambiente. Considerando-se a importância da integridade auditiva para o desenvolvimento infantil, é necessário que desde o início seja conferida atenção especial ao sistema auditivo. No Brasil, desde 1995, vem sendo implementados programas de saúde auditiva com políticas mais focadas ao público infantil. No que tange a esse cuidado, uma nova ocorrência ganhou destaque nos últimos anos: o aumento dos casos de infecção por Zika Vírus (ZIKV) e a existência da possibilidade da transmissão vertical dessa doença. Diferentes estudos mostram que o sistema auditivo é um dos que podem ser afetados na infecção provocada pelo ZIKV. **Objetivo:** Analisar a audição de recém-nascidos e crianças expostas verticalmente ao ZIKV. **Método:** Pesquisa de corte transversal e longitudinal, desenvolvida no Laboratório de Audiologia do Departamento de Desenvolvimento e Reabilitação Humana em parceria com Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” e o Laboratório de Estudos em Vírus Emergentes – Instituto de Biologia/ Unicamp. Foram incluídos cinco recém-nascidos filhos de mães com diagnóstico de infecção por ZIKV durante a gestação que realizaram Triagem Auditiva Neonatal (TAN) com Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – automático (PEATE-a) e que foram encaminhados para os procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico, com Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), pesquisa das emissões otoacústicas transientes, imitanciometria e posteriormente ao Programa de Monitoramento Auditivo, com avaliações semestrais. Os dados foram analisados de forma descritiva e quantitativa a partir de parâmetros já consolidados na literatura. **Resultados:** Um caso apresentou falha unilateral na TAN. Nos procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico com PEATE, na avaliação da integridade auditiva não foram observadas alterações e, na análise dos limiares eletrofisiológicos, foi possível a observação da onda V até as intensidades de 20 dB ou 30 dB. A presença das emissões otoacústicas e os resultados da timpanometria, em

conjunto com os demais achados, apontam para audição dentro dos padrões de normalidade. No acompanhamento longitudinal, três casos foram acompanhados e nenhum apresentou perda progressiva ou tardia. Apenas na avaliação aos 19 meses, realizada com dois participantes, foi observado atraso no desenvolvimento das habilidades auditivas em relação ao esperado para a faixa etária. **Conclusão:** A avaliação da audição dos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV sem microcefalia apontou resultados dentro dos padrões de normalidade. Na TAN, a falha unilateral que foi inicialmente identificada em um dos casos não se confirmou no diagnóstico audiológico e nenhum dos recém-nascidos foi exposto a outros indicadores de risco para perda auditiva. No acompanhamento longitudinal, o desenvolvimento das habilidades auditivas mostrou-se aquém do esperado para a idade apenas na avaliação realizada aos 19 meses.

Descritores: Fonoaudiologia; Audição; Zika Vírus; Triagem Neonatal; Desenvolvimento Infantil.

ABSTRACT

Background: Hearing plays an important role in child development and it's through sensory experiences, such as those provided by the auditory experiences, that individuals construct their relationship with language and the environment. Considering the importance of auditory integrity for children's development, it's necessary from the beginning to pay special attention to the auditory system. In Brazil, since 1995, hearing health programs have been implemented with policies more focused on children's hearing. Regarding this care, a new occurrence has gained prominence in the last years: the increase of cases of infection by Zika Virus (ZIKV) and the possibility of vertical transmission of this disease. Many studies show that the auditory system is one of those that can be affected in the infection by ZIKV. **Objective:** Analyze the hearing of newborns and children vertically exposed to the ZIKV. **Method:** Cross-sectional and longitudinal study, from the database of the Child Hearing Health Program, developed in the audiology laboratory of the Department of Development and Human Rehabilitation in partnership with the "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" Women's Hospital and the Laboratory of Emerging Virus Studies (LEVE) – Institute of Biology/State University of Campinas. The present study included five newborns of mothers diagnosed with ZIKV infection during pregnancy who underwent Neonatal Hearing Screening (NHS) by automated Auditory Brainstem Response (AABR) and were referred to the audiological diagnostic procedures, with Auditory Brainstem Response (ABR), transient otoacoustic emissions, immittanceometry and later to the follow-up, with semiannual evaluations. The data were analyzed descriptively and quantitatively from parameters already consolidated in the literature. **Results:** One case presented unilateral failure in NHS. In the procedures related to auditory diagnosis with ABR in the assessment of auditory integrity, the results indicate auditory pathway integrity up to the brainstem. In the analysis of the electrophysiological thresholds, it was possible to observe the V wave up to the intensities of 20 dB or 30 dB. The presence of otoacoustic emissions and the results of tympanometry, together with the other findings, point to hearing within the normality standards. In the follow-up, three cases were followed up and

none presented progressive or late hearing loss. Only in the 19-month-evaluation, performed with two children, evidenced a delay in the development of hearing abilities compared to that expected for the age group. **Conclusion:** The evaluation of hearing of newborns and infants vertically exposed to the ZIKV without microcephaly showed results within the normality standards. In the NHS, unilateral failure that was initially identified was not confirmed in the audiological diagnosis and none of the newborns were exposed to other risk indicators of hearing loss. In the follow-up, the development of auditory abilities was lower than expected for the age at the evaluation performed only at 19 months.

Keywords: Speech, Language and Hearing Sciences; Hearing; Zika Virus; Neonatal Screening; Child Development.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção na revisão de literatura

Figura 2. Fluxograma do Programa de Saúde Auditiva Infantil

Quadro 1. Resumo dos estudos que abordam achados clínicos referentes à audição em casos de exposição ao ZIKV

Quadro 2. Parâmetros utilizados na realização do PEATE – diagnóstico audiológico

Quadro 3. Parâmetros utilizados para a classificação da timpanometria

Quadro 4. Resultados esperados nas etapas de avaliação do Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos casos confirmados da infecção por ZIKV em gestantes (G)

Tabela 2. Caracterização dos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV

Tabela 3. Levantamento dos Indicadores de Risco para Perda Auditiva para cada sujeito

Tabela 4. Resultado da Triagem Auditiva Neonatal com PEATE-a para cada sujeito

Tabela 5. Resultado da avaliação da integridade auditiva da orelha direita com PEATE a 80dB – latências absolutas e intervalos interpicos obtidos nas crianças deste estudo.

Tabela 6. Resultado da avaliação da integridade auditiva da orelha esquerda com PEATE a 80dB – latências absolutas e intervalos interpicos obtidos nas crianças deste estudo.

Tabela 7. Resultado da latência da onda V nas orelhas direita e esquerda com PEATE clique – limiar eletrofisiológico.

Tabela 8. Resultado da avaliação das EOA-t e da Imitanciometria nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 9. Resultados da primeira avaliação do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

Tabela 10. Resultados da segunda avaliação do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

Tabela 11. Resultados da terceira avaliação do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

Tabela 12. Resultado da avaliação do monitoramento auditivo do sujeito ALGP aos 6, 12 e 19 meses.

Tabela 13. Resultado da avaliação do monitoramento auditivo do sujeito LMN aos 6, 12 e 19 meses.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC – Alojamento conjunto

CAISM – Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti”

CMV – Citomegalovírus

COMUSA – Comitê Multiprofissional de Saúde Auditiva

DDHR – Departamento de Desenvolvimento Humano e Reabilitação

EOA – Emissões Otoacústicas

EOA-t – Emissões Otoacústicas Transientes

ESPII – Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

ESPIN – Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

IB – Instituto de Biologia

IRPA – Indicadores de Risco para Perda Auditiva

JCIH – Joint Committee on Infant Hearing

OMS – Organização Mundial da Saúde

PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PEATE-a – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico automático

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PIG – Pequeno para a idade gestacional

RESP-microcefalias – Registro de Eventos de Saúde Pública referente às microcefalias

RNA – ácido ribonucleico

SCZ – Síndrome Congênita do Zika Vírus

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

TAN – Triagem Auditiva Neonatal

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

ZIKV – Zika Vírus

SUMÁRIO

1. Introdução.	18
2. Objetivos.	21
2.1 Objetivo geral.	21
2.2 Objetivos específicos.	21
3. Revisão da literatura.	22
3.1 Zika Vírus.	23
3.2 Formas de transmissão.	27
3.3 Quadro clínico do Zika Vírus.	28
3.4 Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ)	28
3.5 Triagem Auditiva Neonatal, Indicadores de Risco para a Perda Auditiva e Monitoramento do Desenvolvimento da Audição.	29
3.5 Zika Vírus e Audição.	33
4. Método.	39
4.1 Dos procedimentos referentes à Triagem Auditiva Neonatal.	40
4.2 Dos procedimentos referentes ao Diagnóstico Audiológico.	42
4.3 Dos procedimentos referentes ao Monitoramento do Desenvolvimento da Audição.	44
5. Resultados.	46
5.1 Caracterização das mães expostas à doença.	46
5.2 Caracterização dos recém-nascidos expostas verticalmente ao ZIKV.	47
5.3 Resultados da Triagem Auditiva Neonatal.	48
5.4 Resultados do PEATE – Avaliação diagnóstica.	50
5.5 Resultados das avaliações do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição.	54
5.6 Resultados das avaliações do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição – Comparação sujeito a sujeito ao longo do tempo.	57
6. Discussão.	60
7. Considerações Finais.	65
8. Conclusão.	66

9. Referências Bibliográficas	69
10. Anexos.	76
Anexo 1. Ficha de notificação de Registro de Eventos em Saúde Pública - RESP – microcefalias.	76
Anexo 2. Protocolo para coleta dos indicadores de risco e resultado da Triagem Auditiva.	78
Anexo 3. Padrão de normalidade – Equipamento Smart EP.	79
Anexo 4 Ficha de Anamnese do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição.	81
Anexo 5. Protocolo padronizado de avaliações do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição.	82
Anexo 6. Aprovação da pesquisa – Comitê de Ética em Pesquisa	83

1. INTRODUÇÃO

A audição desempenha um papel muito importante no desenvolvimento dos seres humanos (1), especialmente no que tange às interações sociais. É por meio das vivências sensoriais, como as proporcionadas pelas experiências auditivas, que os indivíduos constroem sua relação com a linguagem e com o ambiente no qual estão inseridos (2). Em um olhar ainda mais específico, a audição torna-se acesso além de meio facilitador para aquisição da linguagem oral e conseqüentemente dos processos por ela intermediados, tornando-se um pilar significativo ao desenvolvimento cognitivo infantil (2).

Nos seres humanos, as diversas estruturas componentes do sistema auditivo tem sua formação iniciada no período intraútero, sendo muito susceptíveis à quaisquer acontecimentos que venham a ocorrer durante essa etapa (3). Após o nascimento, o sistema auditivo ainda continua em desenvolvimento, passando por diversos processos de maturação ao longo dos primeiros anos de vida e que são essenciais para um adequado desenvolvimento do indivíduo (1).

Considerando-se a importância da integridade da audição para o desenvolvimento infantil, é necessário que desde o início seja conferida especial atenção a este processo (4). A prevalência da deficiência auditiva na infância é considerada elevada, variando de um a seis casos para cada 1000 nascidos vivos provenientes de alojamento conjunto (AC), e aumentando significativamente para um a quatro casos em 100 nascidos para provenientes da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (5), o que reafirma a importância da breve detecção desses casos proporcionando intervenções mais efetivas e adequadas.

Nesse sentido, tanto órgãos internacionais como o Joint Committee on Infant Hearing (JCIH), como órgãos nacionais vem trabalhando na construção de políticas públicas e elaboração de processos de identificação, diagnóstico e reabilitação relacionados à saúde auditiva desde o período neonatal até a vida adulta (6,7).

Como grande avanço nesse aspecto, destacam-se os estudos realizados acerca do uso de métodos objetivos como procedimento de triagem

em recém-nascidos, para verificação das condições do sistema auditivo (4), viabilizando a detecção precoce de possíveis alterações bem como os estudos que se dedicaram à análise dos indicadores de risco para a perda auditiva (IRPA). Os IRPA englobam diversas ocorrências, desde fatores pré-natais até pós-natais e história familiar, sendo que diversos estudos apontam uma maior incidência de perdas auditivas associadas a um ou mais desses fatores (4,7,9).

No Brasil, desde 1995 foram dados os primeiros passos em direção à elaboração e implementação de programas de saúde auditiva para o público infantil (6). Apesar da crescente vigilância existente em relação ao desenvolvimento auditivo e aos IRPA já conhecidos, uma nova ocorrência veio ganhando destaque nos últimos anos: o aumento dos casos de infecção pelo Zika Vírus (ZIKV) em humanos e a possibilidade da transmissão vertical dessa doença com a consequência da infecção congênita pelo vírus (3,8,9).

O início do surto da doença pelo ZIKV deu-se nos estados da região nordeste, com a concomitante observação do aumento na notificação de casos de microcefalia e uma possível associação entre esses dois fenômenos. Nessa região também concentrou-se o maior número de casos confirmados da doença, apesar de inúmeros outros serem notificados em demais estados (10–12). A circulação e transmissão do ZIKV também foi relatada em outros países (9,13–15).

Diferentes estudos mostram que o sistema auditivo é um dos que podem ser afetados em decorrência da infecção provocada pelo ZIKV em gestantes (14,16–20), como já é conhecido no caso de outras infecções congênitas (7,21). Além disso, a microcefalia também é considerada um IRPA (7), fazendo com que grande atenção seja voltada à ocorrência da infecção pelo ZIKV nesse público pelos riscos que a exposição vertical causa ao feto.

Na região metropolitana de Campinas, o primeiro caso de ZIKV foi registrado na cidade de Sumaré, logo seguido por outras notificações em diferentes municípios (22). A ocorrência de casos em gestantes tornou-se alvo de ação da vigilância em saúde, visando a identificação e o monitoramento de possíveis casos de infecção congênita pelo ZIKV bem como suas repercussões clínicas (23).

Desta forma, considerando o aumento das notificações para casos de infecção pelo ZIKV, a possibilidade da transmissão vertical da doença, a necessidade da detecção precoce dos casos para adequada intervenção, a ocorrência de manifestações neurológicas associadas ao ZIKV mesmo na ausência da microcefalia e as escassas pesquisas que correlacionam achados específicos entre a doença e o desenvolvimento auditivo, em especial dos sujeitos sem microcefalia, interessam-se o desenvolvimento de estudos como esse em busca de novos conhecimentos que possam vir a contribuir para o cuidado a esta população.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a audição de recém-nascidos e crianças expostos verticalmente ao ZIKV sem microcefalia.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os resultados obtidos na Triagem Auditiva Neonatal com PEATE-a nos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV, sem microcefalia;
- Analisar a ocorrência de indicadores de risco para a perda auditiva (IRPA) nos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV, sem microcefalia;
- Analisar e descrever os achados obtidos na realização do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE);
- Analisar e descrever o acompanhamento dos casos aos seis meses, 12 meses e 18 meses de idade por meio do monitoramento do desenvolvimento da audição;
- Verificar a ocorrência de perdas auditivas tardias e/ou progressivas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Em busca de um conhecimento mais aprofundado sobre a temática aqui abordada, foi realizada uma revisão bibliográfica nas seguintes bases: PubMed, Web of Sciences, Scopus e Embase. A pesquisa dos estudos se deu por meio da combinação dos termos em inglês “Zika Vírus” e “Hearing” em todas as bases, sem nenhum tipo de restrição quanto ao ano de publicação, língua ou país de origem. Por meio dessa busca, obteve-se acesso à um total de 155 estudos.

Na análise dos achados, foram incluídos artigos originais e relatos de caso e excluídos os artigos em duplicidade, aqueles que não abordavam os propósitos da pesquisa, como estudos desenvolvidos com modelos animais ou direcionados à população adulta, resumos, notas e cartas ao editor. Ao final, foram selecionados dez artigos, lidos na íntegra e com seus principais aspectos resumidos no Quadro 1, apresentado posteriormente.

Na Figura 1, o fluxograma ilustra o processo de seleção e análise dos artigos. Diversos estudos acessados por meio dessa busca serviram como embasamento teórico para o desenvolvimento desta pesquisa.

Além dos artigos científicos, buscou-se também por documentos elaborados por órgãos oficiais como Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais de Saúde e Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Zika Vírus e suas repercussões, que também tiveram papel fundamental na condução e desdobramentos deste estudo.

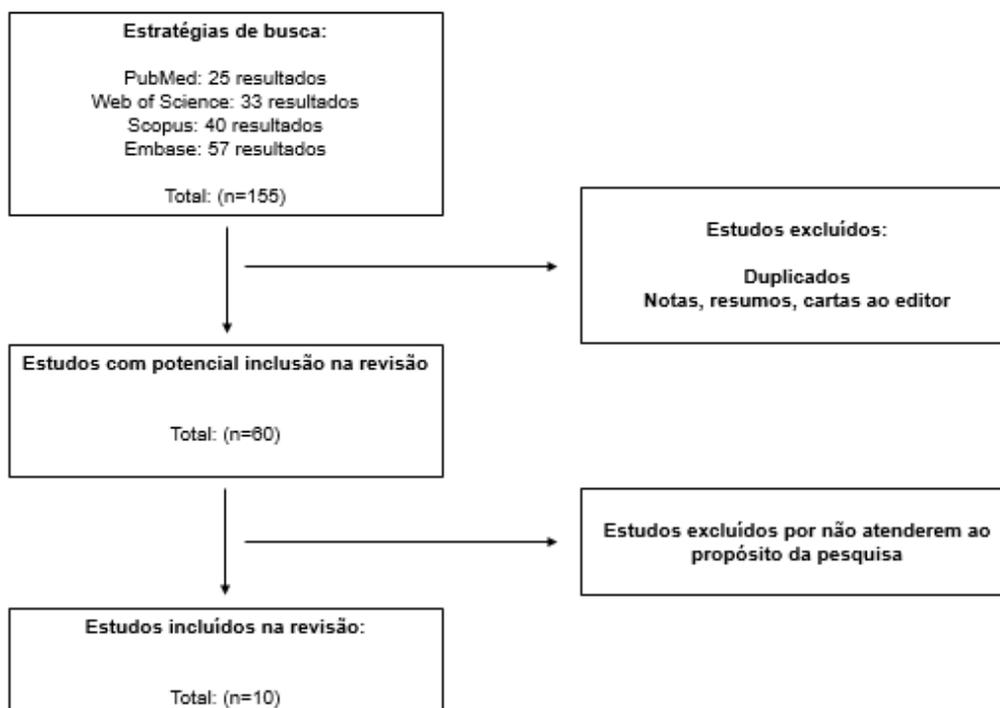


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção na revisão de literatura

3.1 Zika Vírus

O conjunto de doenças virais que podem ser transmitidas por meio de vetores artrópodes aos seres humanos são denominadas arboviroses, sendo que no Brasil algumas ganham destaque como a Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e mais recentemente, foco deste estudo, o Zika Vírus (24,25). São diversos os fatores que podem levar a grande disseminação e ocorrência de epidemias ligadas a essas doenças como a proximidade de grandes centros urbanos à regiões de mata e também os processos de globalização e as facilidades de deslocamento entre as mais diversas regiões do mundo, ocasionando um aumento na circulação de pessoas e conseqüentemente propiciando a propagação de vetores, fazendo com que estas doenças possam se tornar ameaças à saúde pública em âmbito universal (24,26).

O ZIKV classifica-se como um arbovírus do gênero *Flavivirus* que no Brasil é transmitido primordialmente pelo mosquito *Aedes aegypti*. Sabe-se que em demais localidades há ainda outras espécies de *Aedes* que transmitem esse mesmo vírus (22). O nome conferido ao vírus deve-se à sua primeira identificação na floresta de Zika, na Uganda, em 1947, quando confirmou-se a identificação da infecção em macacos da espécie *Rhesus*. O primeiro caso de infecção pelo ZIKV em seres humanos foi documentado em 1954, sendo que até 2007 apenas 14 casos de infecção em seres humanos haviam sido reportados na literatura, referenciados sempre como ocorrências de casos esporádicos e isolados (22).

A primeira grande circulação do ZIKV foi identificada em 2007, quando uma epidemia da doença atingiu a ilha de Yap, na Micronésia, onde estima-se que 73% da população de cerca de 6.900 habitantes na época foi infectada, sendo em sua grande maioria de forma assintomática. Apenas em 13,3% dos casos foram identificados sintomas característicos da infecção. Dentre essa porcentagem, 49 casos (7,3% do total de casos sintomáticos) foram confirmados laboratorialmente como positivos para o ZIKV (22).

Entre outubro de 2013 e março de 2014 foi vivenciado um novo surto da doença na Polinésia Francesa, onde levantamentos apontaram que 11% da população buscou por atendimento em serviços de saúde pela apresentação dos sintomas característicos da doença. Mais uma vez, estima-se que uma maior porcentagem da população tenha sido exposta ao vírus e não tenha acessado a rede de saúde por não desenvolver a sintomatologia típica da infecção (22).

No Brasil, a introdução e transmissão do ZIKV foi identificada pela primeira vez em abril de 2015, seguindo-se a documentação da circulação e transmissão do vírus em outros países da América. Desde então, mais de 60 países em diferentes continentes confirmaram a transmissão vetorial do vírus, sendo que em pelo menos cinco deles houve o relato de infecção adquirida provavelmente por via sexual – Argentina, França, Itália, Nova Zelândia e Estados Unidos da América (22).

Após a identificação da circulação do vírus no Brasil no primeiro semestre de 2015, em 22 de outubro deste mesmo ano a Secretaria do Estado

de Pernambuco atentou-se a um aumento dos casos de microcefalia notificados na região (10,27). O levantamento de tal informação foi possível por meio dos registros entre os meses de janeiro a outubro de 2015 no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) que apontou uma mudança no padrão de ocorrência e de número de microcefalias antes observados nessa região.

Diante desta informação, em 23 de outubro de 2015, a Secretaria do Estado de Pernambuco emitiu uma notificação do evento a Organização Mundial da Saúde (OMS), já seguida de nova avaliação de risco para os casos em 29 de outubro por meio do Regulamento Sanitário Internacional, alterando a notificação realizada para a OMS como evento de potencial Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), devido ao grande impacto causado pelo aumento no número de microcefalias sobre a saúde pública (10,27).

No seguimento das ações em âmbito nacional, em 10 de novembro o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública foi ativado, visando a elaboração de estratégias em saúde em resposta ao evento. Em 12 de novembro de 2015, com a publicação da portaria GM nº 1813 de 11 de novembro de 2015 (28), declarou-se como Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) a alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil, com base no decreto nº 7616 de 17 de novembro de 2011 (22,29).

Em 28 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde reconheceu a relação apontada por médicos e pesquisadores entre a infecção pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalias com base na identificação de alguns dados:

- Óbitos de recém-nascidos com malformações e padrão sugestivo de infecção pelo vírus no estado do Rio Grande do Norte;
- Dois óbitos em diferentes Unidades Federativas com resultados de exames negativos para outros vírus/ infecções com identificação do ácido ribonucleico (RNA) viral do ZIKV em materiais provenientes de vísceras;
- Evidências obtidas em diversos estudos na literatura de que o ZIKV tem potencial neurotrópico e que, após a emergência e levantamento desta

hipótese no Brasil, a Polinésia Francesa passou a identificar casos semelhantes em seu território, e;

- Identificação do ZIKV no líquido amniótico de duas gestantes cujo feto apresentava microcefalia no estado da Paraíba.

Desta forma, foi elaborado pelo Ministério da Saúde o “Protocolo de Vigilância e Resposta a ocorrência de Microcefalia relacionada a Infecção pelo Vírus Zika” (12,30) com sua primeira versão publicada em dezembro de 2015 e com posteriores revisões, onde recomendou-se o seguimento de gestantes em qualquer idade gestacional com quadro de exantema agudo e também dos recém-nascidos diagnosticados com microcefalia (11).

Com base em todas essas evidências, em 01 de dezembro deste mesmo ano foi emitido pela OMS um alerta internacional para a ocorrência desta anomalia congênita, assim como para os sintomas relacionados a uma síndrome neurológica aguda, sendo que ambas possivelmente estariam associadas ao ZIKV. Já em janeiro de 2016, a OMS também reconheceu a possibilidade de relação entre o ZIKV e a microcefalia e, em fevereiro, declarou o evento como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (10,12,30).

A ocorrência de microcefalias e outras malformações congênitas relacionadas ao ZIKV foram relatadas em outros países além dos já mencionados como Colômbia, Panamá e Martinica, que referiram transmissões autóctones e também Estados Unidos da América, Eslovênia e Espanha com casos importados da América Latina.

Merece ainda destaque o aumento observado na incidência da Síndrome de Guillain-Barré também com provável associação ao ZIKV e outras complicações neurológicas decorrentes da doença como mielite, meningoencefalite e neuropatias periféricas (22).

Devido à grande repercussão causada pelo ZIKV e suas associações, no Brasil determinou-se que cada Unidade Federativa deveria estabelecer seu fluxo de funcionamento em serviços de referência para atendimento desses casos, sempre se pautando na padronização proposta pelo Ministério da Saúde e órgãos adjacentes para determinação e notificação dos casos suspeitos de microcefalia bem como para o seguimento destes. Em virtude do aumento no

número das microcefalias, estabeleceu-se que todos os casos suspeitos deveriam ainda ser notificados por meio do Registro de Eventos de Saúde Pública referente às microcefalias (RESP – microcefalias – Anexo 1).

No Estado de São Paulo, os dados referentes aos casos de microcefalias monitorados através do SINASC não apontaram alterações no número de ocorrências. Os primeiros de infecção pelo ZIKV no estado foram registrados nas cidades de Sumaré e São José do Rio Preto e, no município de Campinas o primeiro caso autóctone foi identificado em janeiro de 2016, na área de abrangência do Centro de Saúde Vista Alegre, região Sudoeste (22). Em relação ao município de Campinas, posteriormente, outros casos foram identificados em todas as regiões da cidade.

3.2 Formas de transmissão

Por sua própria classificação enquanto uma arbovirose, a infecção pelo ZIKV dá-se predominantemente pela picada do seu vetor, que no Brasil é o mosquito *Aedes aegypti* e em algumas localidades o *Aedes albopictus* (22,26). O mosquito infectado com o vírus ao picar o ser humano transmite o vírus a este, que por sua vez ao ser picado por outros mosquitos até então “saudáveis” pode levar novamente o vírus ao vetor completando o ciclo de transmissão da doença. Entretanto, outras formas de transmissão vêm sendo documentadas como a via sexual, já citada anteriormente, a transfusão de hemoderivados e também a transmissão vertical (de mãe para filho) durante a gestação e/ou parto (31,32).

Pouco ainda se sabe sobre o curso da evolução da doença quando a infecção se dá de forma vertical. Ao que tudo indica, a infecção por ZIKV pode ocorrer em qualquer trimestre da gestação e não há evidência de que a doença seja mais grave em gestantes (31,32). Entretanto, o ZIKV pode ser transmitido verticalmente ao feto e os efeitos da infecção podem levar a diversas malformações na criança, como por exemplo, a ocorrência da microcefalia entre outras alterações neurológicas. A comprovação da transmissão vertical do ZIKV e a sua associação com microcefalia foi apontada em diversos estudos (32,33).

3.3 Quadro clínico do Zika Vírus

A caracterização do quadro clínico provocado pelo ZIKV engloba os seguintes sintomas: febre, exantema maculopapular, prurido, artralgia, conjuntivite não purulenta, cefaleia e mialgia, com duração de cerca de quatro a sete dias (3). Em grande parte dos casos (em torno de 80%), a doença se apresenta de forma assintomática e geralmente tem uma boa evolução clínica (31).

Porém, com o aumento na incidência de casos nos últimos anos, foram reconhecidas associações entre a presença do ZIKV e a ocorrência de sintomas mais graves como malformações fetais, microcefalia, Síndrome de Guillain-Barré, encefalites, mielites, dentre outros (34,35). Há ainda a similaridade dos sintomas apresentados em relação a outras arboviroses, principalmente Dengue e Chikungunya, o que torna o diagnóstico diferencial mais complicado (23).

Outro fator importante também observado com o aumento de casos da doença é a possibilidade da transmissão vertical do vírus e o espectro de sintomas que podem ser causados ao feto nestes casos. Sabe-se que outros vírus também apresentam potencial para atravessar a placenta e ocasionar infecções congênitas em fetos, com uma ampla gama de sintomas e características como observado para o citomegalovírus (CMV) (36) e o vírus da rubéola (37). Entretanto, a associação do ZIKV com a ocorrência de tais malformações fetais era ainda pouco documentada.

3.4 Síndrome congênita do Zika Vírus (SCZ)

A associação entre a doença causada pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalia associada ou não a outras alterações neurológicas começou a ser evidenciada e descrita após o surto da doença no Brasil em 2015. O aumento no número de casos no Brasil, seguido de outros países em concomitância com o aumento do registro de ocorrência de casos com microcefalia abriu precedentes para que esta correlação fosse analisada (8,38,39).

A microcefalia define-se pela apresentação de um perímetro cefálico menor do que o esperado para a idade e sexo. Em decorrência do aumento do número de casos a partir de 2015 e também da emergência em saúde ocasionada pelo ZIKV, em agosto de 2016 uma padronização internacional foi adotada para classificação dos casos, adotando-se a escala InterGrowth para mensuração do perímetro cefálico em ambos os sexos em recém-nascidos pré-termo e a escala OMS para mensuração do perímetro cefálico em ambos os sexos em recém-nascidos a termo (3).

Diversos estudos tem apontado ainda que, além da microcefalia, uma série de outras manifestações associadas à exposição congênita ao ZIKV podem ser apresentadas como: acúmulo de pele na região do escalpo, desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunções do tronco encefálico, disfagia, contraturas de membros, alterações auditivas, alterações oculares e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem como calcificações corticais, subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia (3,8,35,38,40–43). Ainda que a microcefalia seja um dos principais achados para reconhecimento dos casos, há estudos que comprovam a ocorrência de algumas dessas manifestações sem a presença da microcefalia (15,44).

A ocorrência de um ou mais desses achados em vigência à exposição congênita ao ZIKV é o que se denomina atualmente de Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ).

3.5 Triagem Auditiva Neonatal, Indicadores de Risco para a Perda Auditiva e Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

A perda auditiva não identificada logo ao nascimento pode trazer sérias consequências ao desenvolvimento linguístico, social e educacional de crianças (7). Motivados por essas ocorrências, em 1969 profissionais de diferentes áreas se uniram para formar o Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) que desde então tem destaque na área da saúde auditiva infantil. O JCIH busca elaborar documentos para nortear as práticas profissionais além de

orientar a padronização dos Programas de Triagem Auditiva Neonatal (TAN) e de saúde auditiva infantil, com ênfase na identificação e intervenção precoce para crianças com perdas auditivas (45).

No cenário nacional, em 1995, foram dados os primeiros passos em relação à elaboração e implementação de programas de saúde auditiva focados no público infantil (6). A proposta foi fortalecida em 2004 com a Portaria GM nº 2.073 que instituiu a “Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva” (46), pela Lei 12.303 de 02 de agosto de 2010 (47), que dispõe sobre a realização e obrigatoriedade da TAN em território todo o território nacional de forma gratuita e com o uso de EOA-t e, pela elaboração das “Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal” em 2012 pelo Ministério da Saúde (5).

A última revisão do JCIH, feita no ano de 2007, trouxe modificações para os procedimentos que devem ser utilizados na TAN, propondo que sejam utilizados protocolos diferenciados para a triagem de recém-nascidos provenientes do AC e da UTIN (7). No Brasil, tais recomendações são endossadas pelo Comitê Multiprofissional de Saúde Auditiva (COMUSA) (6) e pelas Diretrizes de Atenção a Triagem Auditiva Neonatal (5).

Para os casos provenientes do AC preconiza-se que a TAN seja realizada por meio da pesquisa das Emissões Otoacústicas Transientes (EOA-t) enquanto os casos provenientes da UTIN ou semi intensivo neonatal devam ser triados por meio do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico com estímulo automático (PEATE-a).

Na TAN realizada através da EOA-t é avaliada primordialmente a atividade fisiológica das células ciliadas externas do órgão de Corti (48), enquanto o PEATE-a permite a obtenção da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, mapeando as sinapses das vias auditivas desde o nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior, núcleo do lemnisco lateral e colículo inferior em nível de mesencéfalo (49), sendo uma metodologia mais sensível e eficiente na detecção de alterações retrococleares.

Além das etapas da TAN, considerando-se a realização do teste e possibilidade de reteste, propõe-se ainda a realização do diagnóstico audiológico que se possível deve ser concluído até o terceiro mês de vida,

otimizando o tempo de intervenção e reabilitação, que deve ser iniciada até o sexto mês de vida (5,6).

Mesmo obtendo-se resultados “passaram” na TAN, todos os casos que apresentem algum indicador de risco para a perda auditiva (IRPA) devem ser acompanhados, com a realização de pelo menos uma avaliação audiológica até 24 ou 30 meses de idade, visando a prevenção e/ou detecção de perdas progressivas ou de início tardio na infância (6,7).

Os IRPA atualmente analisados são: 1. Histórico familiar de perda auditiva permanente na infância; 2. Consanguinidade; 3. Peso ao nascer inferior a 1500g; 4. Recém-nascido considerado pequeno para a idade gestacional (PIG); 5. Nascimento pré-termo (< 37 semanas); 6. Apgar mensurado no 1º minuto (0 a 4) e no 5º minuto (0 a 6) de vida; 7. Permanência na UTIN ou cuidados intensivos por mais de cinco dias; 8. Uso de ventilação mecânica; 9. Exposição a drogas ototóxicas e/ ou diuréticos de alça; 10. Hiperbilirrubinemia; 11. Anomalias craniofaciais que envolvam a orelha e/ou osso temporal; 12. Anóxia perinatal; 13. Infecções congênitas como sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e HIV; 14. Síndromes genéticas que geralmente cursam com deficiência auditiva; 15. Distúrbios neurodegenerativos; 16. Infecções bacterianas ou virais pós-natais como citomegalovírus, herpes, sarampo, varicela e meningite; 17. Traumatismo craniano; 18. Quimioterapia; 19. Uso materno de drogas ilícitas. Diversos estudos apontam uma maior incidência de perdas auditivas associadas a um ou mais desses fatores (4,7,21).

Além das alterações auditivas passíveis de identificação logo após o nascimento, destacam-se alguns dos IRPA acima descritos com maior incidência quanto à perda auditiva progressiva ou de início tardio na primeira infância, como o histórico familiar de perda auditiva permanente na infância, uso de ventilação mecânica, infecção congênita por citomegalovírus, síndromes associadas à perda auditiva, desordens neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais pós-natais e quimioterapia, além da preocupação dos cuidadores quanto ao desenvolvimento da criança, para os quais as ações de monitoramento e acompanhamento do desenvolvimento infantil devem centralizar seu foco (7).

A partir do reconhecimento dos primeiros casos relacionados ao ZIKV, órgãos internacionais realizaram recomendações a serem seguidas nas avaliações clínicas desses sujeitos, contemplando o que se referia a TAN e avaliação auditiva.

Para casos de exposição vertical ao ZIKV (mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação) recomendou-se inicialmente que a TAN fosse realizada com EOA-t ou PEATE-a antes da alta hospitalar ou até um mês de vida. Caso alguma alteração fosse detectada, a criança deveria ser encaminhada diretamente para avaliação de um audiologista (50). Independentemente do resultado inicial, a avaliação deveria ser repetida aos seis meses pela possibilidade da ocorrência perda auditiva tardia/ progressiva além da recomendação do monitoramento das alterações encontradas. Na atualização dessas recomendações, preconizou-se o uso apenas do PEATE-a para a TAN (51).

Atualmente recomenda-se que, todas as crianças filhas de mães que foram infectadas durante a gestação devam ser avaliadas com PEATE-a até um mês de vida – se em algum caso a TAN for realizada com EOA-t, a criança deve posteriormente ser encaminhada para avaliação com PEATE. Deixou de ser recomendado o diagnóstico audiológico em 4 a 6 meses, pois não encontrou-se evidências de perda tardia ou progressiva (52). Recomendações quanto ao monitoramento dos casos foram mantidas.

Com base no proposto pelo Ministério da Saúde, o serviço que realiza a TAN deve articular-se com a atenção básica e/ou serviços especializados visando a garantia do monitoramento do desenvolvimento da audição (5). A rotina de atendimento audiológico para bebês e crianças nos primeiros anos de vida deve incluir anamnese, observação do desenvolvimento global e das respostas comportamentais a estímulos sonoros com realização de audiometria de reforço visual e observação das respostas a estímulos verbais, além de avaliação das condições da orelha média (53). Tal conduta permite a identificação das perdas condutivas ou neurossensoriais bem como as perdas progressivas ou de início tardio na infância. A avaliação comportamental é parte importante da investigação por possibilitar informações de como a audição é utilizada pela criança.

3.6 ZIKV e audição

Em geral, todos os estudos clínicos que abordam os efeitos advindos da infecção pelo ZIKV, dentre eles as consequências sobre o sistema auditivo, são muito recentes devido ao aumento da circulação do vírus nos seres humanos nos últimos anos, o que estimulou o desenvolvimento das pesquisas.

Assim como observado com outros sintomas, pouco ainda se sabe quais são os reais efeitos do ZIKV sobre o sistema auditivo, ou seja, não há um consenso sobre o mecanismo de ação do vírus sobre a audição. Além disso, boa parte dos estudos desenvolvidos até o momento que abordam casos de alterações auditivas são brasileiros e de casos associados à microcefalia, que como já mencionado anteriormente, é considerado um IRPA.

Em uma análise da literatura acerca dos estudos disponíveis sobre o efeito da exposição ao ZIKV na audição de recém-nascidos e crianças, encontra-se um número reduzido deles além de breves explicações acerca dos achados auditivos ou metodologias utilizadas.

No Brasil, Leite et al (54) desenvolveram um estudo na região nordeste do país com 45 crianças diagnosticadas com Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ). O objetivo do estudo foi descrever os achados em um protocolo de Triagem Auditiva com essa população. Como conclusão, os autores apontaram que a maioria das crianças avaliadas apresentaram função coclear íntegra e alterações de orelha média compatíveis com crianças sem diagnóstico de SCZ para a idade.

Também no Brasil, Abramov et al (55) buscaram com seu estudo avaliar o efeito da infecção congênita pelo ZIKV nas funções cerebrais, mais especificamente nos achados obtidos por meio do PEATE, em 19 crianças com diagnóstico de microcefalia relacionada ao ZIKV com idade entre 12 e 62 semanas. Em todos os casos, obteve-se avaliações do PEATE dentro dos padrões de normalidade.

Já na Colômbia, Fandiño- Cárdenas et al (56) descreveram os achados da triagem auditiva em crianças com ou sem microcefalia filhas de mães com diagnóstico de infecção por ZIKV durante a gestação, visando determinar a ocorrência de alterações auditivas nos dois primeiros anos de vida. Foi

desenvolvida análise estatística das avaliações audiológicas realizadas no grupo pesquisa e grupo controle e nenhum caso de alteração auditiva de caráter permanente foi identificado.

Mattar et al (13) na Colômbia publicaram um estudo de caso de microcefalia congênita detectada na 19ª semana de gestação em uma gestante de 34 anos, na qual o ZIKV foi detectado na placenta por *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Sobre os achados auditivos, apenas menciona-se que possivelmente a criança apresenta audição normal, sem mais especificações.

Na Polinésia Francesa, Besnard et al (14) avaliaram retrospectivamente os achados clínicos em uma série de 19 casos diagnosticados com malformações cerebrais congênitas buscando associação entre o evento e o ZIKV. Neste estudo é apontado que um dos casos avaliados possivelmente apresenta uma perda auditiva, mas também sem maiores detalhamentos.

Outros cinco estudos foram desenvolvidos no Brasil. No primeiro deles, Santos et al (16) abordam os achados divergentes em uma gestação gemelar monozigótica, descrevendo as metodologias utilizadas para avaliação do sistema auditivo. Em um dos casos os resultados dos exames apontaram uma audição normal e no outro caso, os achados foram sugestivos de neuropatia auditiva.

Van der Linden et al (17) também analisaram os efeitos do ZIKV em uma gestação gemelar, descrevendo a metodologia desde a TAN com PEATE-a e diagnóstico audiológico com PEATE por frequência específica e audiometria comportamental. Neste estudo os achados também foram diferentes entre os gemelares, um deles apresentou resultados sugestivos de audição normal enquanto o outro, de perda auditiva profunda.

Leal et al (20) desenvolveram um estudo de caso sobre uma ocorrência de perda auditiva neurossensorial congênita associada ao ZIKV. Neste estudo, também foram descritos os processos utilizados sendo EOA, PEATE clique e por frequência específica e avaliação comportamental, bem como os resultados encontrados em cada um deles: EOA ausente bilateralmente, sem resposta no PEATE click na orelha esquerda e em 99 dB na orelha direita e confirmação da perda auditiva neurossensorial profunda por meio do PEATE por frequência específica. Os autores apontam que lesões de origem central causadas pelo

ZIKV podem ser a causa da perda auditiva neurosensorial, mas que a ausência das EOA indica que também uma alteração periférica.

Satterfield et al (18) estudaram o desenvolvimento de 19 crianças com idade entre 19 e 24 meses que foram expostas ao ZIKV verticalmente. Os autores descrevem que para as avaliações foi adotado um protocolo clínico padrão e mencionam que entre as crianças avaliadas, 13 apresentavam alterações auditivas, sem demais especificações sobre tipo ou grau.

E por fim, o estudo desenvolvido por Leal et al (19) abrangeu o maior número de casos, 70 crianças com microcefalia e evidência laboratorial de infecção pelo ZIKV. Dentre os 70 casos, 16 falharam na 1ª etapa da triagem e oito falharam no reteste, sendo avaliados por meio de PEATE click e por frequência específica. O diagnóstico de perda auditiva foi confirmado em sete casos, sendo que dois deles se tratavam de perda condutiva e cinco de perda auditiva neurosensorial – três casos de perda auditiva bilateral e dois casos de perda auditiva unilateral. Um dos casos de perda neurosensorial bilateral profunda foi diagnosticado após tratamento com medicação ototóxica; outro caso de perda neurosensorial profunda é proveniente de uma gestação gemelar, onde o gêmeo apresentou audição normal e o terceiro caso apresentou perda moderada na orelha esquerda e profunda na orelha direita. Nas perdas unilaterais, uma é de grau severo e a outra de grau profundo.

O resumo das pesquisas bem como seus achados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Resumo dos estudos que abordam achados clínicos referentes à audição em casos de exposição ao ZIKV

ARTIGO/ PAÍS	TIPO	OBJETIVO	MÉTODO	AMOSTRA	RESULTADO
Leite et al 2018 – Brasil (54)	Artigo original	Descrever os achados da triagem auditiva em crianças com Síndrome Congênita pelo Zika Virus (SCZ)	Estudo descritivo da avaliação com imitanciometria, emissões otoacústicas transientes, reflexos acústicos e reflexo cócleo-palpebral	45 crianças com SCZ (média de idade de 10 meses) – apenas 11 com confirmação laboratorial para ZIKV	A maioria das crianças avaliadas apresentaram função coclear íntegra e alterações de orelha média compatíveis com crianças de desenvolvimento normal para a idade e sem SCZ.
Abramov et al 2018 – Brasil (55)	Artigo original	Avaliar o efeito da infecção pelo ZIKV no período pré-natal nas funções cerebrais e seus reflexos no PEATE	Análise estatística dos achados no PEATE e suas correlações com o perímetro cefálico e idade cronológica	19 crianças com diagnóstico de microcefalia relacionada ao ZIKV com idade entre 12 e 62 semanas	Todos os pacientes apresentaram ondas de formato claro e latências dentro dos padrões de normalidade.
Fandiño-Cárdenas et al 2018 – Colômbia (56)	Artigo original	Descrever os achados da triagem auditiva em crianças filhas de mães com diagnóstico de infecção por ZIKV durante a gestação e determinar a ocorrência de alterações auditivas nos dois primeiros anos de vida.	Análise estatística das avaliações audiológicas realizadas. 1ª avaliação – Emissões Otoacústicas por produto de distorção; 2ª avaliação – Emissões Otoacústicas por produto de distorção, timpanometria e PEATE-a	Grupo – 43 crianças filhas de mães infectadas pelo ZIKV (critério clínico) com ou sem diagnóstico de microcefalia Controle – 23 crianças sem histórico de exposição ao ZIKV	Nenhum caso de alteração auditiva de caráter permanente foi identificado em nenhum dos momentos de avaliação.

ARTIGO/ PAÍS	TIPO	OBJETIVO	MÉTODO	AMOSTRA	RESULTADO
Mattar et al 2017 – Colômbia (13)	Relato de caso	Descrever achados clínicos em um caso de exposição vertical ao ZIKV	Descrição qualitativa dos achados	Microcefalia congênita detectada na 19ª semana de gestação – ZIKV detectado na placenta por PCR. Confirmação de microcefalia associada a calcificações cerebrais.	Criança possivelmente apresenta audição normal - não há especificidade de resultados.
Santos et al 2017 – Brasil (16)	Relato de caso	Descrever achados clínicos em gestação gemelar monozigótica com exposição vertical ao ZIKV	Descrição qualitativa dos achados - métodos utilizados para avaliação auditiva foram EOA triagem e PEATE diagnóstico	Gestação gemelar, sexo feminino e microcefalia detectada em ambas. Nascimento a termo.	Uma das crianças apresentou audição normal. A outra apresentou alteração auditiva sugestiva de alteração retrococlear.
Van der Linden et al 2017 – Brasil (17)	Relato de caso	Descrever a evolução clínica da infecção por ZIKV em uma gestação gemelar	Investigação clínica baseada em um protocolo de assistência. Avaliação auditiva foi realizada por meio de triagem com PEATE-a e confirmadas por PEATE diagnóstico clique e por frequência específica e audiometria comportamental.	Caso 1 – menino com microcefalia detectada na 25ª semana de gestação (gемelar de outro menino, sem nenhuma alteração). Caso 2 – menina com microcefalia detectada na 32ª semana de gestação (gемelar de um menino sem alteração).	Caso 1 (com microcefalia) - perda auditiva profunda confirmada por PEATE clique e por frequência específica e audiometria comportamental - caso encaminhado para implante coclear. Caso 2 (com microcefalia) – achados sugestivos de audição normal.
Satterfield-Nash et al 2017 – Brasil (18)	Artigo original	Descrever a evolução clínica de 19 crianças com idade entre 19 e 24 meses com microcefalia e evidência de infecção congênita por ZIKV	Protocolo clínico de avaliação.	19 crianças com idade entre 19 e 24 meses com microcefalia e evidência de infecção congênita por ZIKV.	Menciona que 13 crianças têm alterações auditivas sem demais especificações.

ARTIGO/ PAÍS	TIPO	OBJETIVO	MÉTODO	AMOSTRA	RESULTADO
Besnard et al 2016 - Polinésia Francesa (14)	Artigo original	Descrever uma série de 19 casos com malformações cerebrais congênitas	Revisão retrospectiva de malformações cerebrais detectadas durante o período pré-natal e neonatal na Polinésia Francesa entre março de 2014 e maio de 2015	Grupo 1a = fetos com lesões cerebrais graves e microcefalia; 5 casos com a gestação interrompida; ZIKV identificado por PCR em 4 casos. Grupo 1b = recém-nascidos com lesões cerebrais graves e microcefalia; 3 casos sem teste para ZIKV. Grupo 2 = fetos com lesões cerebrais graves sem microcefalia; 6 casos com a gestação interrompida. Grupo 3 = recém-nascidos com disfunções cerebrais congênitas; 5 casos.	Apenas menciona que um dos casos tem suspeita de perda auditiva.
Leal et al 2016 – Brasil (19)	Artigo original	Descrever os achados audiológicos de 70 crianças com microcefalia e evidência laboratorial de infecção por ZIKV	Avaliação com PEATE	70 crianças com microcefalia e evidência laboratorial de infecção por ZIKV	Dentre os 70 casos, 16 falharam na 1ª etapa da triagem e 8 falharam no reteste, sendo avaliados por meio de PEATE por clique e frequência específica. Diagnóstico de perda auditiva confirmada em 7 casos. Dois casos de perda condutiva. Cinco casos de perda auditiva neurosensorial (3 casos bilaterais e 2 casos unilaterais).
Leal et al 2016 – Brasil (20)	Relato de caso	Descrever um caso de perda auditiva neurosensorial em uma infecção congênita por ZIKV	EOA + PEATE clique e avaliação comportamental	Recém-nascido com microcefalia advindo de uma gestação gemelar. ZIKV positivo no líquido.	EOA ausente. Sem resposta de PEATE na orelha esquerda e em 99dB na orelha direita. Frequência específica confirmou perda neurosensorial profunda.

4. MÉTODO

Com a emergência dos casos de infecção pelo ZIKV, estabeleceu-se na UNICAMP a “Rede Zika”, um grupo de estudos e pesquisas voltados ao ZIKV e suas intercorrências. Por meio do projeto “Arboviroses em gestantes e crianças: avaliação clínico-laboratorial”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP sob nº 2.029.365, o Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” (CAISM) referência para casos de alta complexidade na Região de Campinas/ SP em conjunto com o Laboratório de Estudos em Vírus Emergentes (LEVE) – Instituto de Biologia (IB)/ UNICAMP, desenvolveu e implementou o protocolo de pesquisa e acompanhamento das gestantes infectadas pelo vírus e também dos recém-nascidos.

Com este projeto, a partir de fevereiro de 2016, todas as gestantes admitidas pelo CAISM com quadro de doença febril aguda tiveram seus casos acompanhados. O surgimento de casos característicos de infecção por arbovírus ocorreu até maio de 2016. Para análise da exposição ao vírus, amostras de urina e sangue total foram coletadas até sete dias após o surgimento dos primeiros sintomas e novas amostras também foram coletadas após um a três meses da primeira coleta. Amostras adicionais de placenta e soro dos recém-nascidos foram coletadas no momento do parto.

A análise laboratorial se deu por meio da extração de RNA viral de amostra de sangue total, soro e urina utilizando QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen) de acordo com o protocolo do fabricante. Amostras de placenta foram processadas com o kit PureLink® RNA Mini Kit (Ambion). A detecção de ZIKV foi realizada por RT-qPCR (TaqMan RNA to-Ct 1-Step Kit; Applied Biosystems) utilizando primers e probes (57,58) em uma concentração final de 400nM e 200nM, respectivamente. As reações de volume final 25 uL com 3 uL de template de RNA foram processadas de acordo com as seguintes condições de ciclagem: 45 °C por 1min; 95 °C por 5min; 45 ciclos de 95 °C por 15 s, e 60 °C por 1min. Amostras foram consideradas positivas quando apresentavam cycle threshold (Ct) com valor menor que 40 ciclos. Assim, foram considerados casos positivos para o ZIKV todas as gestantes que tiveram pelo menos uma

amostra positiva analisada por RT-PCR para ZIKV no Laboratório de Estudos em Vírus Emergente.

Em continuidade ao protocolo proposto, foi desenvolvida a presente pesquisa, de corte transversal e longitudinal, com os recém-nascidos filhos de mães com diagnóstico laboratorial de infecção pelo ZIKV durante a gestação provenientes do Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” (CAISM) e em conjunto com o Departamento de Desenvolvimento Humano e Reabilitação (DDHR) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob nº 2.784.980.

Foram identificados seis casos positivos para o ZIKV em gestantes, com o registro de um óbito neonatal. Dessa forma, foram incluídos no estudo cinco recém-nascidos filhos de mães com diagnóstico de infecção por ZIKV durante a gestação que nasceram no CAISM. Foram excluídas outras infecções congênicas e arboviroses e apenas um dos casos apresentou ocorrência de outro indicador de risco para perda auditiva segundo o JCIH (7).

Os recém-nascidos foram submetidos, previamente a alta hospitalar a TAN sendo encaminhados posteriormente aos procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico e seguimento no Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição.

4.1. Dos procedimentos referentes à Triagem Auditiva Neonatal

Todos os recém-nascidos foram submetidos ao PEATE-a como procedimento de TAN, aplicado a 35 dB, com estímulo clique bilateralmente e com utilização do equipamento Accuscreen (Otometrics) devido à exposição ao ZIKV. Na TAN foi realizado ainda o levantamento dos IRPA conforme protocolo específico utilizado no serviço (Anexo 2).

Via de regra, a TAN segue o fluxograma apresentado na Figura 2. Entretanto, para os casos de exposição vertical ao ZIKV foram adotadas as modificações necessárias (50) com o encaminhamento de todos os casos ao diagnóstico audiológico, independentemente dos resultados obtidos na TAN.

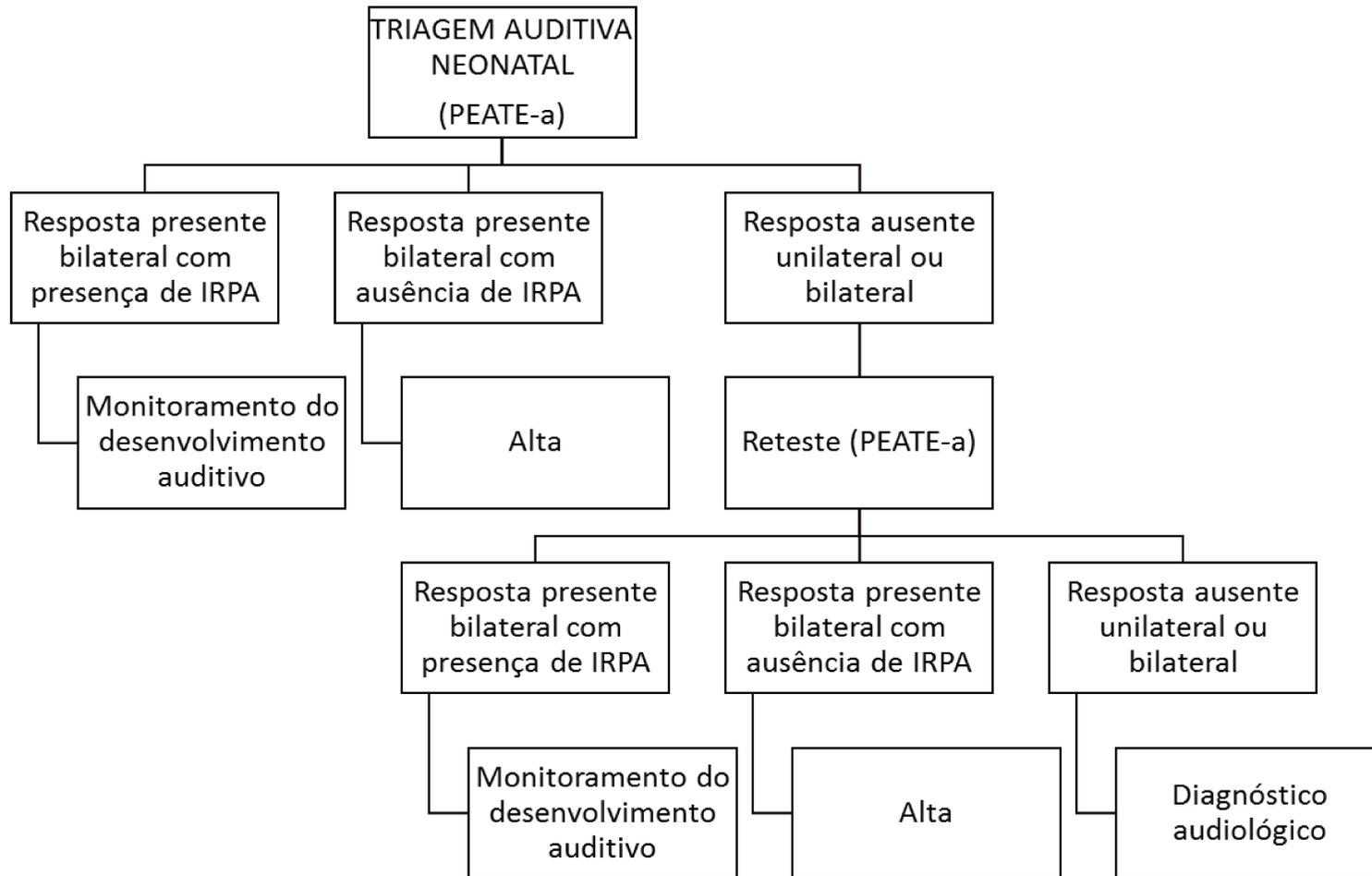


Figura 2. Fluxograma do Programa de Saúde Auditiva Infantil

4.2 Dos procedimentos referentes ao Diagnóstico Auditivo

Posteriormente a alta hospitalar, os sujeitos foram encaminhados aos Laboratórios de Audiologia do Departamento de Desenvolvimento Humano e Reabilitação para realização dos procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico com Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), Emissões Otoacústicas transientes (EOA-t) e Imitanciometria. As avaliações foram realizadas mediante agendamento e com os lactentes em sono natural.

O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) foi realizado com o equipamento Smart EP da Intelligent Hearing Systems com pesquisa da integridade da via auditiva até o tronco encefálico, análise da latência das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, com posterior pesquisa do limiar eletrofisiológico, em ambas orelhas de forma decrescente a cada 10 dBNA ou 20 dBNA, de acordo com os parâmetros apresentados no Quadro 2. Para a análise dos dados, foram considerados os padrões de normalidade do equipamento (Anexo 3).

Quadro 2. Parâmetros utilizados na realização do PEATE – diagnóstico audiológico – *Adaptado de Matas e Magliaro (59)*

ESTÍMULO	- Tipo	Clique
	- Intensidade	80 dB (pesquisa integridade via auditiva) Variável (pesquisa limiar eletrofisiológico)
AQUISIÇÃO	- Polaridade	Rarefeita Ativo: Frente
	- Eletrodos	Referência: Orelha/ Mastóide Terra: Frente
	- Registro	Ipsilateral
	- Tempo de Análise	Até 20 ms
	- Amostra	2.000 (com replicação)
	PACIENTE	- Estado

A pesquisa das Emissões Otoacústicas Transientes foi realizada com o equipamento ILO 292 USBII (Otodynamics), nas frequências de 1, 1.4, 2.0, 2.8 e 4 kHz. Para análise das respostas obtidas na avaliação das EOA-t considerou-se a reprodutibilidade das ondas de $\geq 50\%$ na frequência de 1 kHz e de $\geq 70\%$ nas demais frequências e a relação sinal/ ruído por banda de frequência de ≥ 5 dB na frequência de 1 KHz e de ≥ 6 dB nas demais frequências (48,60). Foram consideradas EOA-t presentes quando em pelo menos três bandas de frequência observou-se os parâmetros descritos acima.

A imitanciometria, por sua vez, foi realizada com o equipamento Otoflex 100 (Otometrics). Na timpanometria foi utilizada sonda de frequência de 1000 Hz para obtenção da curva timpanométrica e os resultados foram analisados de acordo com a classificação proposta em estudos (61–63), conforme Quadro 3. A pesquisa do reflexo acústico ipsilateral foi realizada nas frequências 0.5, 1, 2 e 4 kHz até no máximo até 100 dBNPS.

Quadro 3. Parâmetros utilizados para a classificação da timpanometria (61–63)

TIPO DA CURVA	CARACTERÍSTICAS
CURVA TIPO “A”	Mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular; Valores da complacência entre 0,3 e 1,6 ml; Pressão entre +100 e -100 daPa.
CURVA TIPO “AR”	Baixa mobilidade do sistema tímpano-ossicular; Valores da complacência menores que 0,3 ml; Pressão entre +100 e -100 daPa.
CURVA TIPO “AD”	Hipermobilidade do sistema tímpano-ossicular; Valores da complacência maiores que 1,6 ml; Pressão entre +100 e -100 daPa.
CURVA TIPO “B”	Ausência de mobilidade do sistema tímpano—ossicular; Pressão não é mensurável.
CURVA TIPO “C”	Pressão de ar da orelha média desviada para pressão negativa; Valores da complacência entre 0,3 e 1,6 ml; Pressão entre -200 e -100 daPa.

4.3 Dos procedimentos referentes ao Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

Após os procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico, os casos foram encaminhados para o Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição. Para os casos aqui abordados, a exposição vertical ao ZIKV foi considerado o indicador de risco para que os mesmos fossem acompanhados nesse programa, realizando avaliações a cada seis meses até os 18 meses de idade.

Inicialmente, realizou-se a anamnese (Anexo 4) com o responsável pela criança com o objetivo de coletar as informações básicas bem como registrar os IRPA. As avaliações, por sua vez, foram compostas por até 5 etapas e registradas em formulário específico do serviço (Anexo 5), sendo realizadas em sala acusticamente tratada, com a criança no colo de seu responsável e na presença de pelo menos dois avaliadores, um posicionado à frente da criança e o outro na apresentação dos estímulos.

Aos seis meses, foi realizada a avaliação comportamental com sons não calibrados, sendo guizo para apresentação lateral e sino para localização para baixo e para cima, além do agogô de campânula grande para verificação do reflexo cócleo palpebral (RCP). A segunda etapa foi composta pela audiometria de reforço visual realizada com audiômetro pediátrico modelo PA5 (Interacoustics) em 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz, sendo 20 dB e 80 dB os níveis mínimo e máximo respectivamente avaliados pelo equipamento. A apresentação dos estímulos foi realizada de forma decrescente nos planos lateral direito e esquerdo após o condicionamento visual para obtenção das respostas. A terceira etapa consistiu na imitanciometria realizada com MT10 (Interacoustics) com sonda de frequência de 226 Hz ou Otofex 100 (Otometrics) com sonda de frequência de 100 0Hz para análise da curva timpanométrica com posterior pesquisa do reflexo ipsilateral em 0,5, 1, 2 e 4 kHz realizada no máximo até 100 dBNPS classificada conforme descrito anteriormente.

A partir da segunda avaliação, aos 12 meses, além dos testes descritos anteriormente, foi analisado o atendimento de ordens simples apresentadas

pelo avaliador ou pelo responsável pela criança e, a partir da terceira avaliação, aos 18 meses, o reconhecimento de figuras (bola, gato, cachorro, chupeta, passarinho, mamadeira, maçã, carro, banana) apresentadas visualmente a criança para que nomeie ou identifique, a partir de opções fornecidas pelo avaliador.

A realização das etapas em cada uma das avaliações propostas pelo programa bem como os parâmetros de respostas esperados foi descrita no Quadro 4.

Quadro 4. Resultados esperados nas etapas de avaliação do Monitoramento do Desenvolvimento da Audição (53)

ETAPAS DA AVALIAÇÃO	6 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses
ANAMNESE	Anamnese			
AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL	Localização lateral; RCP presente	Localização indireta para baixo e direta para cima, RCP presente	Localização direta para baixo e para cima, RCP presente	Localização direta para baixo e para cima, RCP presente
AUDIOMETRIA DE REFORÇO VISUAL	Nível mínimo de resposta 60 a 80 dB	Nível mínimo de resposta 20 a 40 dB	Nível mínimo de resposta 20 dB	Nível mínimo de resposta 20 dB
IMITANCIOMETRIA	Curva timpanométrica tipo A	Curva timpanométrica tipo A	Curva timpanométrica tipo A	Curva timpanométrica tipo A
ATENDIMENTO DE ORDENS		Realização de ordens simples (nível I) na intensidade de voz	Realização de ordens simples (Nível II e III) na intensidade de voz	Realização de ordens simples (Nível II e III) na intensidade de voz

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização das mães expostas à doença

Ao longo do período estudado foram identificados cinco casos de gestantes contaminadas pelo ZIKV durante a gestação. A caracterização das gestantes foi apresentada a seguir.

Tabela 1. Caracterização dos casos confirmados da infecção por ZIKV em gestantes (G).

	G1	G2	G3	G4	G5
IDADE (ANOS COMPLETOS)	24 anos	27 anos	30 anos	20 anos	28 anos
DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS	29/03/2016	16/05/2016	08/04/2016	03/05/2016	02/05/2016
IDADE GESTACIONAL - INÍCIO DOS SINTOMAS (SEMANAS/ TRIMESTRE)	24 semanas (2º trimestre)	37 semanas (3º trimestre)	10 semanas (1º trimestre)	20 semanas (2º trimestre)	27 semanas (3º trimestre)
FEBRE	Não	Não	Sim	Sim	Sim
EXANTEMA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
PRURIDO	Sim	Não	Não	Sim	Sim
ARTRALGIA	Não	Sim	Sim	Não	Não
HIPEREMIA CONJUNTIVAL	Sim	Não	Não	Não	Não
COLETA EXAME	31/03/2016	17/05/2016	08/04/2016	06/05/2016	04/05/2016
MATERIAL ANALISADO/ MÉTODO	Placenta/ RT-PCR	Urina e placenta/ RT-PCR	Placenta/ RT-PCR	Placenta/ RT-PCR	Placenta/ RT-PCR

Legenda:

RT-PCR – Reverse transcription polymerase chain reaction (transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase)

A média de idade das mães infectadas foi de 25,8 anos. Todos os casos foram confirmados como positivos para ZIKV, pelo critério laboratorial por meio do RT-PCR.

5.2 Caracterização dos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV

Cinco recém-nascidos foram expostos verticalmente ao ZIKV no período do estudo, conforme caracterização que segue.

Tabela 2. Caracterização dos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV.

	ALGP	LMN	MLVM	MKFS	MSRM
SEXO	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino
IDADE GESTACIONAL NASCIMENTO (SEMANAS)	40	41	40	34	39
PESO (g)	2915	3695	3145	1735	3150
ADEQUAÇÃO CIU	AIG	AIG	AIG	PIG	AIG
COMPRIMENTO (cm)	47	47	50	41	46
PERÍMETRO CEFÁLICO (cm)	33	33	34	30	33
MALFORMAÇÃO FETAL AO NASCIMENTO	Não	Não	Não	Não	Não
TRIAGEM AUDITIVA OD	Passou	Passou	Passou	Passou	Passou
TRIAGEM AUDITIVA OE	Falhou	Passou	Passou	Passou	Passou

Legenda:

g – gramas

CIU – crescimento intrauterino

AIG – adequado para a idade gestacional

PIG – pequeno para a idade gestacional

cm – centímetros

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

Em relação aos recém-nascidos observou-se que a maior ocorrência foi de partos vaginais realizados a termo e crescimento intrauterino adequado para a idade gestacional. Em apenas um dos casos realizou-se cesárea, indicado pela ocorrência de sofrimento fetal agudo e com nascimento pré-termo e crescimento intrauterino abaixo do esperado. Vale também ressaltar que em

nenhum dos casos foram observadas malformações fetais ou microcefalia fetal durante a gestação ou ao nascimento.

5.3 Resultados da Triagem Auditiva Neonatal

Os cinco recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV realizaram a TAN previamente a alta hospitalar, em conjunto com o levantamento dos IRPA, conforme compilação dos achados e resultados a seguir.

Tabela 3. Levantamento dos Indicadores de Risco para Perda Auditiva para cada sujeito

	ALGP	LMN	MLVM	MKFS	MSRM
HISTÓRICO FAMILIAR	Não	Não	Não	Não	Não
CONSANGUINIDADE	Não	Não	Não	Não	Não
PESO <1500 g	Não	Não	Não	Não	Não
PEQUENO PARA A IDADE GESTACIONAL (PIG)	Não	Não	Não	Sim	Não
APGAR 0 A 4 NO 1º MIN	Não	Não	Não	Não	Não
APGAR 0 A 6 NO 5º MIN	Não	Não	Não	Não	Não
PERMANÊNCIA >5D UTI	Não	Não	Não	Não	Não
VENTILAÇÃO MECÂNICA	Não	Não	Não	Não	Não
MEDICAÇÃO OTOTÓXICA	Não	Não	Não	Não	Não
HIBERBILIRRUBINEMIA	Não	Não	Não	Não	Não
ANOMALIAS CRANIOFACIAIS	Não	Não	Não	Não	Não
ANÓXIA GRAVE	Não	Não	Não	Não	Não
ASFIXIA NEONATAL	Não	Não	Não	Não	Não
TOXOPLASMOSE	Não	Não	Não	Não	Não
SÍFILIS	Não	Não	Não	Não	Não
CITOMEGALOVÍRUS	Não	Não	Não	Não	Não
RUBÉOLA	Não	Não	Não	Não	Não
HIV	Não	Não	Não	Não	Não
HERPES	Não	Não	Não	Não	Não

	ALGP	LMN	MLVM	MKFS	MSRM
ZIKA VÍRUS	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
SARAMPO	Não	Não	Não	Não	Não
VARICELA	Não	Não	Não	Não	Não
MENINGITE	Não	Não	Não	Não	Não
HEMORRAGIA INTRACRANIANA	Não	Não	Não	Não	Não
EXPOSIÇÃO A ALCOOL	Não	Não	Não	Não	Não
EXPOSIÇÃO A DROGAS	Não	Não	Não	Não	Não
CONVULSÕES	Não	Não	Não	Não	Não
SÍNDROMES	Não	Não	Não	Não	Não
TRAUMATISMO CRANIANO	Não	Não	Não	Não	Não
QUIMIOTERAPIA	Não	Não	Não	Não	Não
DISTÚRBIOS NEURODEGENERATIVOS	Não	Não	Não	Não	Não

Legenda:

g – gramas

min – minuto

5D – 5 dias

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

Dentre os indicadores de risco para perda auditiva que são pesquisados na realização da TAN de acordo com as recomendações do JCIH (7), foi observada a ocorrência de um caso com nascimento PIG além da exposição vertical ao ZIKV.

Tabela 4. Resultado da Triagem Auditiva Neonatal com PEATE-a para cada sujeito

	ALGP	LMN	MLVM	MKFS	MSRM
DATA DE NASCIMENTO	05/07/2016	07/07/2016	30/10/2016	15/08/2016	05/08/2016
TRIAGEM OD	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
TRIAGEM OE	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
CONDUTA	Encaminha- do para avaliação diagnóstica				

Legenda:

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

Dentre os casos avaliados por meio do PEATE-a na TAN, apenas um deles apresentou falha unilateral na orelha esquerda. Entretanto, independentemente dos resultados obtidos na TAN, os cinco recém-nascidos foram encaminhados aos procedimentos pertinentes ao diagnóstico audiológico em decorrência das recomendações realizadas para o seguimento destes casos (51).

5.4 Resultados do PEATE – Avaliação diagnóstica

Os cinco casos identificados foram encaminhados aos Laboratórios de Audiologia do DDHR/FCM para seguimento da avaliação audiológica, onde foram realizados o PEATE clique para análise da integridade da via auditiva, latências absolutas, intervalos interpicos e pesquisa de limiar eletrofisiológico, pesquisa das EOA-t e imitanciometria.

Por meio do conjunto de resultados obtidos através dessas avaliações é possível a identificação de alterações auditivas, caso as mesmas existam.

Tabela 5. Resultado da avaliação da integridade auditiva da orelha direita com PEATE a 80 dB – latências absolutas e intervalos interpicos, obtidos nas crianças deste estudo.

		ALGP	LMN	MLVM	MKFS	MSRM
IDADE NA AVALIAÇÃO		1 mês e 10 dias	1 mês e 10 dias	1 mês e 20 dias	2 meses e 9 dias	1 mês
ONDA I (ms)	OD	2,2	1,73	1,73	1,73	1,68
	NORMALIDADE*	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)
ONDA III (ms)	OD	4,47	4,47	4,53	4,5	4,63
	NORMALIDADE	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)
ONDA V (ms)	OD	6,53	6,63	6,8	6,65	6,85
	NORMALIDADE	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)
INTERP. I-III	OD	2,27	2,74	2,8	2,77	2,95
INTERP. III-V	OD	2,06	2,16	2,27	2,15	2,22
INTERP. I-V	OD	4,33	4,9	5,07	4,92	5,17
	NORMALIDADE I-V	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)

Legenda:

ms – milisegundo

OD – orelha direita

Interp. – interpico

*Padrão de normalidade para o equipamento da Intelligent Hearing System

Tabela 6. Resultado da avaliação da integridade auditiva da orelha esquerda com PEATE a 80dB – latências absolutas e intervalos interpicos, obtidos nas crianças deste estudo.

		ALGP	LMN	MLVM	MKFS	MSRM
IDADE NA AVALIAÇÃO		1 mês e 10 dias	1 mês e 10 dias	1 mês e 20 dias	2 meses e 9 dias	1 mês
ONDA I (ms)	OE	1,88	1,68	1,73	1,78	1,73
	NORMALIDADE*	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)	1,79 (± 0,59)
ONDA III (ms)	OE	4,43	4,43	4,5	4,5	4,68
	NORMALIDADE	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)	4,26 (± 0,62)
ONDA V (ms)	OE	6,55	6,6	6,88	6,6	7,1
	NORMALIDADE	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)	6,72 (± 0,40)
INTERP. I-III	OE	2,55	2,75	2,77	2,72	2,95
INTERP. III-V	OE	2,12	2,17	2,38	2,1	2,42
INTERP. I-V	OE	4,67	4,92	5,15	4,82	5,37
	NORMALIDADE I-V	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)	4,93 (± 0,59)

Legenda:

ms – milissegundo

OE – orelha esquerda

Interp. – interpico

*Padrão de normalidade para o equipamento da Intelligent Hearing System

Tabela 7. Resultado da latência da onda V (em ms) nas orelhas direita e esquerda com PEATE clique – limiar eletrofisiológico.

	IDADE	60 dBNA		50 dBNA		40 dBNA		30 dBNA		20 dBNA	
		OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
ALGP	1 mês e 10 dias	INA	7,03	7,18	INA	INA	7,55	7,98	INA	INA	8,4
LMN	1 mês e 10 dias	6,98	7	INA	INA	INA	INA	7,43	INA	8,03	8,1
MLVM	1 mês e 20 dias	7,13	7,18	INA	INA	7,55	7,83	INA	INA	8,9	8,73
MKFS	2 meses e 9 dias	7,38	INA	INA	INA	INA	7,95	8,18	8,25	INA	8,6
MSRM	1 mês	6,93	7,33	INA	INA	7,73	7,88	INA	INA	8,32	8,65

Legenda:

ms – milissegundo

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

INA – intensidade não avaliada

dBNA – decibel nível de audição

Como apresentado na Tabela 7, na tentativa de concluir a avaliação do PEATE diagnóstico realizado em sono natural, os parâmetros para a pesquisa do limiar a cada 10 dB ou 20 dB não foi seguido em todos os casos. Entretanto, para todos os casos avaliados, foi possível a observação da formação da onda V, bem como sua replicação até pelo menos 30 dBNA ou 20 dBNA.

Tabela 8. Resultado da avaliação das EOA-t e da Imitanciometria nas orelhas direita e esquerda.

	IDADE	EOA-t		IMITANCIOMETRIA			
		OD	OE	CT- OD	RAI -OD	CT- OE	RAI- OE
ALGP	1 mês e 10 dias	NC	NC	A	Presente	A	Presente
LMN	1 mês e 10 dias	Presente	Presente	A	Presente	A	Presente
MLVM	1 mês e 20 dias	Presente	Presente	A	NC	A	NC
MKFS	2 meses e 9 dias	Presente	Presente	A	Presente	A	Ausente
MSRM	1 mês	Presente	Presente	A	Presente	A	Presente

Legenda:

EOA-t – Emissões otoacústicas transientes

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

CT – curva timpanométrica

RAI – reflexo acústico ipsilateral

NC – não colaborou

5.5 Resultados das avaliações do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

As avaliações que compõem o Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição têm como objetivo avaliar o desenvolvimento das habilidades auditivas de acordo com a faixa etária bem como detectar possíveis perdas progressivas e/ ou tardias nessa população.

Já na avaliação realizada aos seis meses, duas das crianças expostas verticalmente ao ZIKV deixaram de participar do seguimento proposto – em um dos casos a família se mudou de estado e no outro perdeu-se o contato. Os resultados obtidos na avaliação realizada aos seis meses com os três casos acompanhados são descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados da primeira avaliação do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

	ALGP	LMN	MLVM
IDADE	7 meses e 15 dias	6 meses e 2 dias	6 meses e 9 dias
AVAL. COMPORTAMENTAL	Adequada	Adequada	Adequada
AUDIOMETRIA (REFORÇO VISUAL)	Adequada	Adequada	Adequada
TIMPANOMETRIA OD	A	A	A
TIMPANOMETRIA OE	A	A	A
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OD	Presente	Presente	Presente
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OE	Presente	Presente	Presente
EOA-t OD	Presente	Presente	Presente
EOA-t OE	Presente	Presente	Presente

Legenda:

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

EOA-t – emissões otoacústicas transientes

Na segunda avaliação, realizada aos 12 meses, apenas dois dos casos deram seguimento às avaliações propostas pelo programa. Novamente, mais um caso abandonou o seguimento. Os resultados obtidos na avaliação realizada aos 12 meses para os dois casos acompanhados são descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados da segunda avaliação do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

	ALGP	LMN
IDADE	1 ano e 5 dias	1 ano e 3 dias
AVAL. COMPORTAMENTAL	Adequada	Adequada
AUDIOMETRIA (REFORÇO VISUAL)	Adequada	Adequada
TIMPANOMETRIA OD	B	B
TIMPANOMETRIA OE	B	B
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OD	Ausente	Ausente
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OE	Ausente	Ausente
EOA-t OD	Presente	Presente
EOA-t OE	Presente	Presente

Legenda:

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

EOA-t – emissões otoacústicas transientes

Apesar de a terceira avaliação do monitoramento ser programada para os 18 meses de idade, os dois sujeitos que deram seguimento ao acompanhamento proposto compareceram para esta avaliação aos 19 meses. Os resultados são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados da terceira avaliação do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição

	ALGP	LMN
IDADE	1 ano e 7 meses	1 ano e 7 meses
AVAL. COMPORTAMENTAL	Alterada	Alterada
AUDIOMETRIA (REFORÇO VISUAL)	Adequada	Adequada
TIMPANOMETRIA OD	Ar	A
TIMPANOMETRIA OE	NC	A
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OD	Presente	NC
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OE	Presente	NC
EOA-t OD	Ausente	NC
EOA-t OE	Ausente	NC

Legenda:

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

EOA-t – emissões otoacústicas transientes

NC – não colaborou

5.6 Resultados das avaliações do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição – Comparação sujeito a sujeito ao longo do tempo

Para análise do desenvolvimento auditivo apresentado durante o período de acompanhamento, apresenta-se o resultado sujeito a sujeito ao longo do tempo para os casos que compareceram a todas as avaliações.

Tabela 12. Resultado da avaliação do monitoramento auditivo do sujeito ALGP aos 6, 12 e 19 meses.

	6 MESES	12 MESES	19 MESES
IDADE	7 meses e 15 dias	1 ano e 5 dias	1 ano e 7 meses
AVAL. COMPORTAMENTAL	Adequada	Adequada	Alterada
AUDIOMETRIA (REFORÇO VISUAL)	Adequada	Adequada	Adequada
TIMPANOMETRIA OD	A	B	Ar
TIMPANOMETRIA OE	A	B	NC
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OD	Presente	Ausente	NC
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSILATERAIS – OE	Presente	Ausente	NC
EOA-t OD	Presente	Presente	Ausente
EOA-t OE	Presente	Presente	Ausente

Legenda:

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

EOA-t – emissões otoacústicas transientes

NC – não colaborou

Tabela 13. Resultado da avaliação do monitoramento auditivo do sujeito LMN aos 6, 12 e 19 meses.

	6 MESES	12 MESES	19 MESES
IDADE	6 meses e 2 dias	1 ano e 3 dias	1 ano e 7 meses
AVAL. COMPORTAMENTAL	Adequada	Adequada	Alterada
AUDIOMETRIA (REFORÇO VISUAL)	Adequada	Adequada	Adequada
TIMPANOMETRIA OD	A	B	A
TIMPANOMETRIA OE	A	B	A
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSIATERAIS – OD	Presente	Ausente	NC
REFLEXOS ACÚSTICOS IPSIATERAIS – OE	Presente	Ausente	NC
EOA-t OD	Presente	Presente	NC
EOA-t OE	Presente	Presente	NC

Legenda:

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

EOA-t – emissões otoacústicas transientes

NC – não colaborou

6. DISCUSSÃO

Nas gestantes infectadas pelo ZIKV foram observados a presença dos sintomas mais característicos da doença, com a notificação de casos durante o primeiro, segundo e terceiro trimestre gestacional. Conforme já apontado na literatura, não há evidências de que exista uma forma mais grave da doença que acometa as gestantes ou que os sintomas se desenvolvam de forma diferenciada (31,32), entretanto os efeitos causados pela exposição vertical podem trazer várias consequências ao feto ou recém-nascido como a microcefalia e a Síndrome Congênita do Zika Vírus (50,51,64).

Neste estudo, apesar da exposição vertical ao ZIKV, nenhum dos recém-nascidos apresentou ao nascimento microcefalia ou outra malformação congênita. É importante ressaltar ainda que nenhum dos recém-nascidos foi exposto a outros indicadores de risco para perda auditiva que são pesquisados pelo serviço no momento da TAN, conforme orientado pelo JCIH (7).

Diversas pesquisas já foram desenvolvidas sobre os efeitos causados por infecções congênitas, conhecendo-se os danos que podem ser originados ao sistema auditivo, principalmente nos casos associados à rubéola, citomegalovírus, sífilis, toxoplasmose, herpes e HIV (7,21). A epidemia ocasionada pelo ZIKV trouxe a este cenário mais uma potencial ocorrência de infecção congênita que pode vir a afetar o sistema auditivo, quando os primeiros casos de alteração auditiva começaram a ser identificados em associação a outros sintomas nos infectados pelo vírus (17–20).

Neste estudo, foram analisados os resultados obtidos na TAN, nos procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico e no acompanhamento longitudinal dos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV.

Na TAN, a falha unilateral inicialmente identificada em um dos casos não se confirmou no diagnóstico audiológico e poderia ser justificada, por exemplo, por algum impedimento físico como presença de vérnix no meato acústico externo, uma vez que a avaliação foi realizada logo após o nascimento, ainda antes da alta hospitalar.

Quanto aos procedimentos referentes ao diagnóstico audiológico, no PEATE com estímulo clique não foram observadas alterações quanto às

latências das ondas I, III e V, interpicos I-III, III-V e I-V na pesquisa da integridade da via auditiva, bem como na latência da onda V na pesquisa dos limiares eletrofisiológicos, adotando-se o padrão de normalidade do equipamento utilizado.

A pesquisa das emissões otoacústicas transientes e a imitanciometria composta pela timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos fornecem ainda informações complementares ao processo diagnóstico. Por meio desses exames são avaliados respectivamente as condições da cóclea, mais especificamente das células ciliadas externas e as condições da orelha média.

A presença no registro das EOA-t sugere uma função auditiva periférica normal nos casos avaliados (60). A análise da timpanometria, que considera o grau de mobilidade do sistema tímpano-ossicular em virtude da variação de pressão do ar no meato acústico externo (61), apontou como resultado timpanogramas do Tipo A em todos os casos, o que indica uma adequada função da orelha média, com boa mobilidade do sistema tímpano-ossicular (61).

Avaliou-se também o reflexo acústico para o qual, na maioria dos casos, observou-se a presença bilateral do mesmo sendo, entretanto, registrado a ausência unilateral em um caso. Alguns estudos já apontaram a dificuldade no registro de reflexos acústicos em recém-nascidos bem como a possível influência de alguns IRPA (65). Entretanto, a presença das emissões otoacústicas e os resultados da timpanometria, em conjunto com os demais achados mencionados anteriormente, sugere integridade das vias auditivas até tronco encefálico nesses casos (48,53,60,61).

Algumas pesquisas já comprovaram que manifestações neurológicas que podem ser detectadas apenas por meio de exames de imagem podem vir a ocorrer mesmo na ausência da microcefalia (15,44), porém, nenhum dos estudos divulgados em meio acadêmico até o momento abordam os possíveis efeitos auditivos causados pelo ZIKV em sujeitos sem microcefalia ou outras malformações ao nascimento, como os sujeitos alvo desta análise.

Pouco ainda se sabe sobre a forma de ação do vírus em relação ao sistema auditivo (17,19,20) e até mesmo quanto aos outros sintomas apresentados, entretanto, a associação com a microcefalia e a presença ou

não de outras alterações cerebrais parecem apontar para uma maior possibilidade de ocorrência de alteração auditiva.

Apenas um estudo, divulgado recentemente por Abramov et al (55), traz apontamentos mais direcionados sobre os efeitos causados pelo ZIKV em casos de infecções congênitas, considerando mais especificamente os achados auditivos e tendo como amostra sujeitos diagnosticados com microcefalia. Os autores apontam que por meio do PEATE foi possível obter resultados que são consistentes com a normalidade funcional das estruturas do tronco encefálico, sem uma correlação com a microcefalia, sugerindo que os efeitos produzidos pelo ZIKV não atuam na fase de proliferação celular, mas sim, nos processos de migração e diferenciação neuronal no telencéfalo (55).

Como já abordado anteriormente, diferentes infecções congênitas e também a microcefalia se caracterizam como indicadores de risco para a perda auditiva (7) e casos que englobam a ocorrência de ambos os quadros trazem grandes preocupações quanto às suas repercussões, entre elas às relacionadas à audição, como pode ocorrer na infecção congênita pelo ZIKV.

No que se refere aos achados no Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição para os casos em que foi possível realizar o acompanhamento longitudinal, foram observadas tendências semelhantes ao longo do período analisado. Inicialmente, no que se refere ao desenvolvimento e maturação das habilidades auditivas avaliados por meio da audiometria comportamental, ambos os casos apresentaram resultados normais aos seis e 12 meses e resultado alterado aos 19 meses, quando se espera uma ocorrência de localização direta nos planos superior e inferior do estímulo sonoro apresentado (53).

Já na audiometria de reforço visual, com a qual pretende-se avaliar os níveis mínimos de resposta esperados para cada faixa etária e possibilitar a identificação de alterações sugestivas de perdas auditivas (53), obtiveram-se resultados compatíveis com a normalidade em todas as etapas nos casos avaliados.

A imitanciometria, como já abordado anteriormente, traz informações sobre as condições relacionadas à orelha média. Na avaliação aos 6 meses

não foi observado nenhum tipo de alteração, obtendo-se timpanogramas do Tipo A e presença dos reflexos acústicos.

Já na avaliação realizada aos 12 meses as duas crianças apresentaram como resultado timpanogramas do Tipo B, que indicam uma falta de mobilidade no sistema tímpano-ossicular ocasionada provavelmente pela presença de fluido na orelha média, e a ausência dos reflexos ipsilaterais, indicando uma alteração de possível caráter condutivo e transitório (61), que pode se associar à um quadro gripal referido pelos responsáveis e já em acompanhamento pelo pediatra. Já na terceira avaliação, o sujeito 2 não apresentou alterações relacionadas à imitanciometria e no sujeito 1 foi possível a avaliação de apenas uma das orelhas, que apresentou como resultado curva Ar.

Por fim, no que se refere às EOA-t, observou-se para os dois casos a presença das EOA-t nas avaliações realizadas aos seis e 12 meses. Na avaliação realizada aos 19 meses, as EOA-t estavam ausentes no sujeito 1, não podendo-se descartar a interferência de condições relacionadas à orelha média, uma vez que não foi possível concluir a imitanciometria. No sujeito 2 não foi possível realizar a avaliação das EOA-t aos 19 meses devido dificuldade de colaboração por parte da criança.

Foi possível verificar por meio do acompanhamento longitudinal que nenhum dos casos apresentou perda auditiva sensorial neural de caráter progressivo ou tardio. Entretanto, o desenvolvimento das habilidades auditivas mostrou-se aquém do esperado para a idade na avaliação realizada aos 19 meses.

Outra consideração a ser realizada é que também não há conhecimento divulgado sobre o seguimento dos casos sem microcefalia e assintomáticos ao ZIKV ao nascimento que possibilitem conhecer como se desenvolverão as habilidades auditivas, como o proposto neste estudo. Não se sabe também como se dá o funcionamento das estruturas do sistema nervoso auditivo central além do tronco encefálico ou se seria possível refutar a hipótese de alterações auditivas progressivas ou tardias nesses sujeitos.

As limitações desse estudo se vinculam a um número reduzido de casos analisados, uma vez que grande parte das ocorrências de exposição ao ZIKV

culminaram em recém-nascidos com microcefalia, aos quais as pesquisas se direcionaram. Além disso, há ainda os casos de exposição ao ZIKV não identificados pelo fato de as gestantes serem assintomáticas, o que reduz ainda mais as possibilidades de serem analisadas as condições auditivas de sujeitos sem microcefalia.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação com a microcefalia e a presença ou não de outras alterações cerebrais parecem apontar para uma maior possibilidade de ocorrência de alteração auditiva. Entretanto, a infecção congênita pelo ZIKV é um quadro bastante recente, e muitas pesquisas ainda devem ser desenvolvidas para que se possa ter um maior conhecimento sobre esses casos.

No que se relaciona ao desenvolvimento auditivo infantil, é muito importante que os casos de exposição vertical pelo ZIKV sejam devidamente identificados, possibilitando uma adequada avaliação e intervenção conforme proposto em literatura, mesmo na ausência da microcefalia. A triagem auditiva por meio do PEATE-a e o acompanhamento do desenvolvimento auditivo dos casos se tornam essenciais tanto do ponto de vista diagnóstico como também científico, como meio de acesso e conhecimento dos efeitos causados pelo ZIKV.

Outro questionamento ainda pouco explorado nos estudos e pesquisas seriam as possíveis influências dos fatores sociais e ambientais na ocorrência de casos de infecção congênita pelo ZIKV, que poderiam vir a interferir nas manifestações apresentadas.

8. CONCLUSÃO

A avaliação da audição dos recém-nascidos expostos verticalmente ao ZIKV sem microcefalia apontou resultados dentro dos padrões de normalidade. Na TAN, a falha unilateral que foi inicialmente identificada em um dos casos não se confirmou no diagnóstico audiológico e nenhum dos recém-nascidos foi exposto a outros IRPA.

Não foram observadas alterações quanto às latências das ondas I, III e V, interpicos I-III, III-V e I-V na pesquisa da integridade da via auditiva bem como latência da onda V na pesquisa dos limiares eletrofisiológicos, o que indica integridade da via auditiva até tronco encefálico. A presença das emissões otoacústicas e os resultados da timpanometria, em conjunto com os demais achados, apontam para audição dentro dos padrões de normalidade nesses casos.

No acompanhamento longitudinal realizado por meio do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição dos seis aos 19 meses, foi possível verificar que em nenhum dos casos foi observado perda auditiva de caráter progressivo ou tardio. Entretanto, o desenvolvimento das habilidades auditivas mostrou-se aquém do esperado para a idade na avaliação realizada aos 19 meses.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001"

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russo ICP, Santos TM. Audiologia infantil. 4ª ed. São Paulo: Editora Cortez; 1994.
2. World Health Organization (WHO). Childhood Hearing Strategies for Prevention and Care. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Brasil. Ministério da 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. [Internet]. Ministério da Saúde; 2017. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
4. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Pediatrics [Internet]. 2000;106(4):798–817. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-2333>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
6. Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva: COMUSA. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2010;76(1):121–8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v76n1/v76n1a20.pdf>
7. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Pediatrics [Internet]. 2007;120(4):898–921. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-2333>
8. Porter S, Mimm N. Infants With Congenital Zika Virus Infection. Infants Young Child [Internet]. 2017;30(1):17–27. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&>

an=00001163-201701000-00003

9. Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, Bingham A, et al. Vital Signs: Update on Zika Virus–Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017;66(13):366–73. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6613e1.htm>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias Nota informativa nº 01/2015. 2015.
11. Secretaria de Estado da Saúde. Vigilância das microcefalias relacionadas à infecção pelo Vírus Zika. 2015.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
13. Mattar S, Ojeda C, Arboleda J, Arrieta G, Bosch I, Botia I, et al. Case report: Microcephaly associated with Zika virus infection, Colombia. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–4.
14. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Eurosurveillance*. 2016;21(13):1–9.
15. Ventura C V, Fernandez MP, Gonzalez IA, Rivera-Hernandez DM, Lopez-Alberola R, Peinado M, et al. First Travel-Associated Congenital Zika Syndrome in the US: Ocular and Neurological Findings in the Absence of Microcephaly. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* [Internet]. 2016;47(10):952–5. Available from: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/23258160-20161004-09>
16. Santos VS, Oliveira SJG, Gurgel RQ, Lima DRR, Dos Santos CA, Martins-Filho PRS. Case report: Microcephaly in twins due to the Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(1):151–4.
17. van der Linden V, van der Linden Junior H, Leal M de C, Rolim Filho EL, van der Linden A, Aragão M de FVV, et al. Discordant clinical outcomes

- of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017;75(6):381–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000600381&lng=en&tlng=en
18. Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, Bertolli J, Moore CA, Pereira IO, et al. Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017;66(49):1347–51. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6649a2.htm>
 19. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, Santos CM, Almeida LC, van der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(34):917–9. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6534e3.htm>
 20. Leal M de C, Muniz LF, Caldas Neto S da S, van der Linden V, Ramos RCF. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.06.001>
 21. Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MAK, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–17.
 22. Secretaria Municipal de Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Prefeitura Municipal de Campinas. Informe Técnico Zika Vírus. 2016.
 23. Secretaria Municipal de Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Prefeitura Municipal de Campinas. Alerta Epidemiológico e Recomendações Zika vírus, dengue e chikungunya. 2015.
 24. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde* [Internet]. 2014;5(3):55–64. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-

62232014000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=en

25. Brasil. Ministério da Saúde. Preparação e Resposta à Introdução do Vírus Chikungunya no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2014. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/sus-28808>
26. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke GJ, Reusken C. Come fly with me: Review of clinically important arboviruses for global travelers. *J Clin Virol* [Internet]. 2012;55(3):191–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.07.004>
27. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico nº34. 2015.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n 1.813 de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. 2015.
29. Brasil. Decreto n 7.616 de 17 de Novembro de 2011. Dispõe sobre a Declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional - ESPIN e institui a Força Nacional do Sistema Único de Saúde - FN-SUS. Diário Oficial da União 2011.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde. 2015.
31. CDC Zika Response. Vital Signs: Preparing for Local Mosquito-Borne Transmission of Zika Virus — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(13):352. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6513e1.htm>
32. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2013;19(13):8–11. Available from: www.eurosurveillance.org:pii=20751.%5Cnhttp://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751
33. Oliveira Melo AS, Malingier G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo De Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain

- abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):6–7.
34. World Health Organization (WHO). Doença do vírus Zika [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/pt/>
 35. del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, França GVA, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(4):841–57.
 36. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med.* 2014;7(4):140–6.
 37. Stratton K, Ford A, Rusch E. Measles, Mumps, and Rubella Vaccine. *Advers Eff Vaccines Evid Causality.* 2012;55(2):550–9.
 38. De Barros Miranda-Filho D, Martelli CMT, De Alencar Ximenes RA, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health.* 2016;106(4):598–600.
 39. World Health Organization (WHO). Pan American Health Organization (PAHO). Epidemiological Alert Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 2015.
 40. Khazaeni LM. Ocular Complications of Congenital Infections. *Neoreviews.* 2017;18(2):100–4.
 41. Zare Mehrjardi M, Poretti A, Huisman TAGM, Werner H, Keshavarz E, Araujo Júnior E. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2017;35(3):89–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-016-0609-4>
 42. Ventura LO, Ventura C V., Lawrence L, van der Linden V, van der Linden A, Gois AL, et al. Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS* [Internet]. 2017;21(4):295–299.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.04.003>

43. Rocha NACF, de Campos AC, Rocha FCF, Silva FP dos S. Microcephaly and Zika virus: Neuroradiological aspects, clinical findings and a proposed framework for early evaluation of child development. *Infant Behav Dev* [Internet]. 2017;49(July):70–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.07.002>
44. Aragao MFVV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, Petribu NCL, Castillo M, Van Der Linden V, et al. Nonmicrocephalic infants with congenital zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: How large is the Zika virus “iceberg”? *Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1427–34.
45. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Position Statement 1982. *Pediatrics* [Internet]. 1982;70(3):496–7. Available from: <http://www.jcih.org/JCIH1982.pdf>
46. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.073, de 28 de Setembro de 2004. Institui a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva. 2004.
47. Brasil. Lei n 12.303 de 02 de agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. *Diário Oficial da União* 2010.
48. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* [Internet]. 1978;64(5):1386–91. Available from: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.382104>
49. Sousa LCA de, Piza MR de T, Alvarenga KF, Cóser PL. *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas princípios e aplicações clínicas*. 3ª edição. Ribeirão Preto: Book Toy; 2016.
50. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(3):63–7. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e3.htm>
51. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of

- Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(33):870–8. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm>
52. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE, Kuhnert-Tallman W, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. *MMWR - Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017;66(41):1089–99. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=27559830%5Cnhttp://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:27559830&id=10.15585%2Fmmwr.mm6533e2&issn=0149-2195&isbn=&volume=65&issue=33&spage=870&pages=870-878&date=2016>
53. Northern JL, Downs MP. *Hearing in Children*. 1^a. Baltimore: The Williams and Wilkins Co; 1974.
54. Leite RFP, Santos MSA, Ribeiro EM, Pessoa ALS, Lewis DR, Giacheti CM, et al. Hearing Screening in children with Congenital Zika Virus Syndrome in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2016. *Epidemiol Serv Saude*. 2018;27(4):e2017553.
55. Abramov DM, Saad T, Gomes-Junior SC, De Souza E Silva D, Araújo I, Moreira MEL, et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. *Neurology*. 2018;90(7):606–14.
56. Fandiño-Cárdenas 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* [Internet]. 2018;1–8. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/advance-article/doi/10.1093/tropej/fmy055/5106732>
57. Bingham AM, Cone M, Mock V, Heberlein-Larson L, Stanek D, Blackmore C, et al. Comparison of Test Results for Zika Virus RNA in Urine, Serum,

- and Saliva Specimens from Persons with Travel-Associated Zika Virus Disease — Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(18):475–8. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6518e2.htm>
58. Gourinat A, Connor OO, Calvez E, Goarant C. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84–6.
 59. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In Boéchat EM, Menezes P de L, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART. *Tratado de Audiologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. 118-125 p.
 60. Kemp DT, Ryan S, Bray P. A Guide to the Effective Use of Otoacoustic Emissions. *Ear Hear*. 1990;11(2):93–105.
 61. Jerger J. Clinical Experience With Impedance Audiometry. *Arch Otolaryng*. 1970;92:311.
 62. Baldwin M. Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early infancy. *Int J Audiol*. 2006;45(7):417–27.
 63. Marchant CD, McMillan PM, Shurin PA, Johnson CE, Turczyk VA, Feinstein JC, et al. Objective diagnosis of otitis media in early infancy by tympanometry and ipsilateral acoustic reflex thresholds. *J Pediatr*. 1986;109(4):590–5.
 64. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10047):891–7.
 65. Cássia L, Jacob-Corteletti B, Araújo ES, Duarte JL, Zucki F, De Freitas Alvarenga K. Acoustic Reflex Testing in Neonatal Hearing Screening and Subsequent Audiological Evaluation. *J Speech, Lang Hear Res* [Internet]. 2018;1–10. Available from: https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-H-16-0291

10. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de notificação de Registro de Eventos em Saúde Pública - RESP – microcefalias

REGISTRO DE EVENTOS EM SAÚDE PÚBLICA - RESP
MICROCEFALIAS



Ministério da
Saúde



NOTIFICAÇÃO DE OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA

1. DATA DA NOTIFICAÇÃO: ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA GESTANTE OU PUÉRPERA

2. NOME DA MÃE: _____

3. NÚMERO DO PRONTUÁRIO:

4. TIPO DE DOCUMENTO: [] CPF [] CARTÃO SUS
[] CARTEIRA DE IDENTIDADE (RG) [] SEM DOCUMENTO

5. NÚMERO DO CARTÃO SUS, CPF OU RG:

6. DATA DE NASCIMENTO DA MÃE: ____/____/____

7. IDADE DA MÃE: ____

8. UF DE RESIDÊNCIA: _____

9. MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA: _____

10. BAIRRO: _____

11. CEP: _____

12. LOGRADOURO (RUA, AVENIDA...): _____

13. NÚMERO: _____

14. PONTO DE REFERÊNCIA: _____

15. TELEFONE DDD: _____

16. TELEFONE: _____ - _____

IDENTIFICAÇÃO RECÉM-NASCIDO OU LACTENTE

17. NOME DO RN OU LACTENTE: _____

18. SEXO: [] 1. MASCULINO [] 2. FEMININO [] 3. INDETERMINADO [] 9. NÃO INFORMADO

19. DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

20. PESO (GRAMA): _____

21. COMPRIMENTO (CM): _____

22. NÚMERO DA DECLARAÇÃO DE NASCIDO VIVO: _____

23. NÚMERO DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO: _____

GESTÃO E PARTO

24. DETECÇÃO DE MICROCEFALIA NO PERÍODO: [] INTRAUTERINO [] PÓS-PARTO

25. IDADE GESTACIONAL NA
DETECÇÃO DA MICROCEFALIA
(EM SEMANAS): _____

26. CLASSIFICAÇÃO DO RN DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL:
[] 1. PRÉ-TERMO [] 2. TERMO [] 3. PÓS-TERMO [] NÃO SE APLICA (AINDA GESTANTE)

27. TIPO DE GRAVIDEZ:
[] ÚNICA [] DUPLA [] TRIPLA [] >3

28. PERÍMETRO CEFÁLICO (CM) –
TERMO: _____

29. PERÍMETRO CEFÁLICO (DESVIO
PADRÃO) – PRÉ TERMO: _____

30. DIÂMETRO CEFÁLICO (CM) SE DETECTADO NO INTRAÚTERO: _____

DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA MÃE

31. APRESENTOU FEBRE
DURANTE A GESTAÇÃO:
[] SIM [] NÃO
[] NÃO SABE

32. APRESENTOU EXANTEMA DURANTE A GESTAÇÃO:
[] 1. SIM, NO 1º TRIMESTRE [] 2. SIM, NO 2º TRIMESTRE [] 3. SIM, NO 3º TRIMESTRE [] 4.
SIM, MAS NÃO LEMBRA A DATA OU PERÍODO GESTACIONAL [] 5. NÃO APRESENTOU EXANTEMA []
NÃO SABE

33. REALIZOU EXAME PARA, PELO MENOS, UM DOS STORCH (SÍFILIS,
TOXOPLASMOSE, OUTROS RUBÉOLA, CITOMEGALOVÍRUS E HERPES
VÍRUS) NA GESTAÇÃO OU PÓS-PARTO:
[] 1. SIM [] 2. NÃO [] 3. NÃO SABE

34. REALIZOU EXAME PARA DENGUE,
CHIKUNGUNYA OU ZIKA VÍRUS, NA GESTAÇÃO
OU PÓS-PARTO:
[] 1. SIM [] 2. NÃO [] 3. NÃO SABE

**REGISTRO DE EVENTOS EM SAÚDE PÚBLICA - RESP
MICROCEFALIAS**



Ministério da
Saúde



LOCAL DE OCORRÊNCIA DO PARTO/MATERNIDADE

35. CÓDIGO DO ESTABELECIMENTO DE SAÚDE (CNES): _____ 36. UF: _____ 37. MUNICÍPIO: _____

38. ESTABELECIMENTO DE SAÚDE (HOSPITAL, MATERNIDADE ETC): _____

39. ENDEREÇO DO ESTABELECIMENTO (RUA, TRAVESSA, AV, BAIRRO ETC.): _____

40. TELEFONE DDD: _____ 41. TELEFONE: _____ - _____

DADOS DO NOTIFICADOR

42. NOME DO NOTIFICADOR: _____

43. E-MAIL: _____

44. TELEFONE DDD: _____ 45. TELEFONE: _____ - _____

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

INSTRUÇÃO: informe o resultado dos exames laboratoriais realizados para STORCH (sífilis, toxoplasmose, outras doenças infecciosas, rubéola, citomegalovírus ou herpes vírus); informe se foi testado para dengue, chikungunya ou zika vírus; se o médico suspeitou clinicamente de zika vírus ou outras infecções durante a gestação; se usou medicamentos durante a gestação - quais; se é usuária de drogas - quais e frequência; conclusão do laudo de exames de imagem (ultrassom, ressonância, tomografia) e informe se há presença de calcificações na imagem ou outra informação relevante.

46. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Anexo 2. Protocolo para coleta dos indicadores de risco e resultado da Triagem Auditiva



Protocolo para coleta dos indicadores de risco e resultado da triagem auditiva

DATA DO EXAME: ___/___/___ ID _____
 RN de: _____ HC: _____
 Nome: _____ HC: _____
 DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___ DATA DA ALTA: ___/___/___
 SEXO: (1) fem (2) masc Peso: _____ g Crescimento intra-uterino: [1] AIG [2] PIG [3] GIG
 Apgar 1º minuto: ___ Apgar 5º minuto: ___
 Idade gestacional: ___ semanas + ___ dias Capurro () New Ballard () _____ ()

INDICADORES DE RISCO		SIM	NÃO
1. História familiar de perda auditiva permanente na infância			
2. Consangüinidade			
3. Peso ao nascer inferior a 1500g			
4. Pequeno para a idade gestacional (PIG):			
5. Nascimento pré-termo:			
6. Apgar neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto			
7. Apgar neonatal de 0 a 6 no quinto minuto			
8. Permanência na UTI por mais de 5 dias:			
9. Ventilação mecânica			
10. Exposição a drogas ototóxicas e/ou diuréticos de alça			
11. Hiperbilirrubinemia BT= _____ mg/dL			
12. Anomalias crânio-faciais envolvendo orelha e osso temporal			
13. Anóxia perinatal grave			
14. Asfixia neonatal			
15. Infecções congênitas			
Toxoplasmose [1] Rubéola [2] Citomegalovírus [3] *Herpes [4]	Sífilis [5] HIV [6] Outra [7] Qual? _____		
16. Síndrome genética que usualmente expressam deficiência auditiva Qual? _____			
17. Distúrbios neurodegenerativos			
18. Infecções bacterianas ou virais pós-natais			
Citomegalovírus [1] Herpes [2] Sarampo [3]	Varicela [4] Meningite [5] Outra [6] Qual? _____		
19. Traumatismo craniano			
20. Quimioterapia			
21. Uso materno de drogas ilícitas			

Triagem auditiva: [1] PEATE-A [2] EOAT
 OD - [1] passou [2] falhou OE - [1] passou [2] falhou
 Reteste (___/___/___): [1] PEATE-A [2] EOAT
 OD - [1] passou [2] falhou OE - [1] passou [2] falhou
 Encaminhamento: [1] Monitoramento [2] Diagnóstico

Anexo 3. Padrão de normalidade – Equipamento Smart EP

33-34 Weeks AFTER CONCEPTION

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	4.17	1.13	6.46	1.03	8.88	0.97	4.71	0.98
40	3.59	0.97	6.17	0.63	8.51	0.77	4.92	0.78
50	3.21	0.88	5.79	0.64	8.19	0.56	4.98	0.73
60	3.07	0.69	5.38	0.84	7.76	0.87	4.69	0.91
70	2.59	0.84	5.22	0.79	7.49	0.56	4.90	0.75
80	2.26	0.81	5.01	0.74	7.38	0.72	5.13	0.67

35-36 Weeks

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	4.06	0.95	6.58	0.82	8.77	0.99	4.72	0.87
40	3.57	0.89	6.00	0.71	8.51	0.60	4.94	0.73
50	3.18	0.51	5.72	0.84	8.11	0.56	4.93	0.77
60	2.73	0.71	5.33	0.63	7.68	0.41	4.95	0.52
70	2.33	0.68	4.97	0.55	7.41	0.61	5.08	0.64
80	2.13	0.69	4.47	0.71	7.19	0.48	5.06	0.56

37-38 Weeks

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	3.78	1.04	6.31	0.78	8.39	0.88	4.61	0.90
40	3.22	0.78	5.61	0.66	7.95	0.69	4.73	0.71
50	2.94	0.64	5.43	0.73	7.65	0.72	4.71	0.68
60	2.47	0.89	5.06	0.43	7.28	0.55	4.70	0.71
70	2.24	0.67	4.75	0.41	7.17	0.47	4.93	0.54
80	2.02	0.53	4.61	0.47	7.01	0.48	4.99	0.48

39-40 Weeks

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	3.59	0.81	5.79	0.84	8.03	0.72	4.44	0.69
40	3.06	0.87	5.36	0.74	7.65	0.55	4.59	0.66
50	2.65	0.72	5.01	0.59	7.31	0.53	4.66	0.60
60	2.38	0.58	4.71	0.62	7.07	0.49	4.69	0.51
70	1.94	0.51	4.57	0.44	6.83	0.48	4.89	0.46
80	1.79	0.59	4.26	0.62	6.72	0.40	4.93	0.59

2 months

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	3.11	0.62	5.64	0.39	7.58	0.48	4.47	0.52
40	2.72	0.41	5.18	0.45	7.23	0.31	4.51	0.46
50	2.35	0.44	4.85	0.37	6.91	0.34	4.56	0.37
60	2.14	0.42	4.64	0.35	6.69	0.30	4.55	0.34
70	1.81	0.30	4.27	0.41	6.51	0.38	4.70	0.33
80	1.64	0.43	4.18	0.32	6.39	0.29	4.75	0.36

6 months

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	2.86	0.61	5.08	0.50	7.20	0.44	4.34	0.42
40	2.49	0.48	4.93	0.37	6.86	0.33	4.37	0.43
50	2.28	0.41	4.75	0.37	6.68	0.41	4.40	0.36
60	1.93	0.31	4.46	0.40	6.34	0.27	4.41	0.30
70	1.79	0.32	4.26	0.34	6.50	0.31	4.71	0.26
80	1.60	0.26	4.10	0.31	6.27	0.21	4.67	0.28

12 Months

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	2.90	0.44	5.11	0.51	7.09	0.39	4.19	0.47
40	2.43	0.40	4.59	0.29	6.62	0.36	4.19	0.37
50	2.18	0.26	4.43	0.32	6.47	0.21	4.29	0.27
60	1.91	0.29	4.01	0.22	6.15	0.24	4.24	0.33
70	1.81	0.23	3.84	0.23	6.14	0.19	4.33	0.23
80	1.62	0.24	3.79	0.18	5.93	0.17	4.31	0.19

Adult

Intensity (dB HL)	Peak I (ms)		Peak III (ms)		Peak V (ms)		Inter-peak I-V	
	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma	Mean	σ Sigma
30	2.83	0.36	5.00	0.31	6.69	0.29	3.86	0.30
40	2.46	0.31	4.55	0.26	6.29	0.27	3.83	0.15
50	2.23	0.34	4.49	0.18	6.12	0.22	3.89	0.24
60	1.88	0.27	4.11	0.20	5.81	0.27	3.93	0.22
70	1.75	0.21	3.86	0.23	5.67	0.15	3.92	0.22
80	1.59	0.24	3.64	0.17	5.57	0.16	3.98	0.25

Anexo 4. Ficha de Anamnese do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição



CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM REABILITAÇÃO
 "PROF. DR. GABRIEL O.S. PORTO" – CEPRE
 F.C.M. – UNICAMP
 MONITORAMENTO AUDITIVO E DE LINGUAGEM

Registro dos dados obtidos no relatório de alta e na anamnese

Nome: _____ Sexo: M() F()

D.N. ___/___/____. Idade: _____ HC: _____

Mãe: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Data de Alta do HC: ___/___/____

Idade Gestacional: Termo () Pré-Termo () Crescimento Intra-Uterino: PIG() AIG() GIG()

Peso: _____ g. Apgar: 1ºMin() 5ºMin.()

1. Hereditariedade [1] sim [2] não

2. Consanguinidade [1] sim [2] não

3. Deformidades craniofaciais [1] sim [2] não Qual? _____

4. Idade gestacional por amenorréia [] semanas

5. Idade gestacional por ecografia [] semanas

6. Idade gestacional por Capurro ou New Ballard [] semanas

7. Hemorragia intracraniana? [1] sim [2] não Grau [1] [2] [3]

8. Hiperbilirrubinemia [1] sim [2] não Pico ___ mg/dia ___º dia

9. Meningite [1] sim [2] não Tipo: _____

10. Infecção congênita? [1] sim [2] não

Toxoplasmose	[1]	Hepatite	[5]
Citomegalovírus	[2]	HIV	[6]
Sífilis	[3]	Herpes Simples (HSV)	[7]
Rubéola	[4]	Outro tipo de Infecção Congênita	[8]

11. Asfixia Neonatal? [1] sim [2] não

12. Medicamentos ototóxicos [1] sim [2] não aminoglicosídeo [1] diurético [2]

13. Uso de ventilação mecânica [1] sim [2] não _____ dias

14. Fototerapia [1] sim [2] não por _____ dias

15. Uso de Álcool/Droga [1] sim [2] não _____

16. Convulsões [1] sim [2] não

PEATE Automático: Teste () passou () falhou
 Reteste () passou () falhou

17. Desenvolvimento Motor : _____

18. Desenvolvimento de Auditivo: _____

19. Desenvolvimento de Linguagem: _____

Anexo 5. Protocolo padronizado de avaliações do Programa de Monitoramento do Desenvolvimento da Audição



CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM REABILITAÇÃO
 "PROF. DR. GABRIEL O.S. PORTO" – CEPRE
 F.C.M. – UNICAMP
 MONITORAMENTO AUDITIVO E DE LINGUAGEM
 FICHA DE AVALIAÇÃO

Nome : _____ Idade: _____
 D.N. ____/____/____ Data da Avaliação: ____/____/____
 Fator de Risco: _____ Avaliação ()1ª ()2ª ()3ª ()4ª
 Telefone: _____

I. Observação comportamental a estímulos sonoros:

	O	RPC	S	A	PF	L	L↓	L↑
Guizo(77)								
Sino (85)								
Agogô grande(100)								
Reação à voz								

II. Audiometria com reforço visual:

	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
O D				
O E				

III. Avaliação das condições da Orelha Média:

Timpanometria :

	OD	OE
Pressão		
Complacência		
Volume		
Curva tipo		

Reflexos acústicos:

Reflexo ipsilateral	500	1000	2000	4000
O D				
O E				

IV. Atendimento de ordens:

Nível I - Dá tchau S () N ()
 (9 – 12m) Joga beijo S () N ()
 Bate palma S () N ()
 Nível II - Cadê chupeta S () N ()
 (13 - 15m) Cadê mamãe S () N ()
 Cadê sapato S () N ()
 Nível III - Cadê cabelo S () N ()
 (15 – 18m) Cadê mão S () N ()
 Cadê o pé S () N ()

V. Reconhecimento de figuras:

VI. Emissões Otoacústicas:

OD: () presente () ausente
 OE: () presente () ausente

Observação: _____

Anexo 6. Aprovação da pesquisa – Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA AUDIÇÃO EM NEONATOS E CRIANÇAS EXPOSTOS VERTICALMENTE AO ZIKA VÍRUS

Pesquisador: Karolina Pessote Sideri

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91086318.5.0000.5404

Instituição Proponente: Centro de Estudos e Pesquisa em Reabilitação Gabriel Porto

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.784.980

Apresentação do Projeto:

A audição desempenha um papel muito importante no desenvolvimento dos seres humanos(1), especialmente no que tange às interações sociais. É por meio das vivências sensoriais, como as proporcionadas pelas experiências auditivas, que os indivíduos constroem sua relação com a linguagem e com o ambiente no qual estão inseridos (2). Em um olhar ainda mais específico, a audição torna-se acesso além de meio facilitador para aquisição da linguagem oral e conseqüentemente dos processos por ela intermediados, tornando-se fundamental para o desenvolvimento cognitivo infantil (2). Nos seres humanos, as diversas estruturas componentes do sistema auditivo tem sua formação iniciada no período intraútero, sendo muito susceptíveis à quaisquer acontecimentos que venham a ocorrer durante esse período (3). Após o nascimento o sistema auditivo continua ainda em desenvolvimento, passando por diversos processos de maturação ao longo dos primeiros anos de vida e que são essenciais para um adequado desenvolvimento do indivíduo (1). Considerando-se a importância da integridade da audição para o desenvolvimento infantil, é necessário que desde o início seja conferida especial atenção a este processo, possibilitando que esse sistema seja avaliado com o auxílio de metodologias de caráter objetivo já descritas em diversos estudos (4). A prevalência da deficiência auditiva na infância é considerada elevada, variando de um a seis casos para cada mil nascidos vivos, e aumentando para um a quatro em mil nascidos para casos provenientes da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (5), o que reafirma a importância da breve detecção desses casos proporcionando

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.784.980

intervenções mais efetivas e adequadas. Nesse sentido, vários órgãos internacionais e nacionais vem trabalhando na construção de políticas públicas e elaboração de processos relacionados à saúde auditiva desde o período neonatal até a vida adulta (6,7). Como grande avanço nesse aspecto, destacam-se os estudos realizados acerca do uso de métodos objetivos como procedimento de triagem em neonatos para verificação das condições do sistema auditivo (4), viabilizando a detecção precoce de possíveis alterações. Desde 1969 profissionais de diferentes áreas se uniram para formar o Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) que desde então vem buscando elaborar documentos para nortear as práticas profissionais além de padronizar os Programas de Triagem Auditiva Neonatal (TAN) e de saúde auditiva infantil, com ênfase na identificação e intervenção precoce para crianças com perdas auditivas (8). A motivação para o desenvolvimento dessas práticas advém do fato de que a perda auditiva não identificada logo ao nascimento pode trazer sérias consequências ao desenvolvimento linguístico, social e educacional de crianças. A última revisão do JCIH, feita no ano de 2007, trouxe modificações para a TAN, propondo que sejam utilizados protocolos diferenciados para a triagem de neonatos provenientes do alojamento conjunto e da UTIN (7). Para os casos provenientes do alojamento conjunto preconiza-se que a TAN seja realizada por meio da pesquisa das Emissões Otoacústicas Transientes (EOA-t) enquanto para os casos provenientes da UTIN ou semi intensivo devem ser triados por meio do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico com estímulo automático (PEATE-a). A diferenciação deve-se ao fato da maior probabilidade de ocorrência de perdas auditivas retrococleares em casos provenientes da UTIN ou semi intensivo, que não seriam sensíveis a detecção pela metodologia da EOA-t (4,7). Além da triagem, propõe-se ainda a realização do diagnóstico audiológico precoce otimizando o tempo de intervenção bem como o acompanhamento dos casos conforme a presença de indicadores de risco para a perda auditiva (IRPA), com a realização de pelo menos uma avaliação audiológica até 24 ou 30 meses de idade, visando a prevenção/ detecção de perdas progressivas ou de início tardio na infância (6,7). No Brasil, desde 1995 foram dados os primeiros passos em direção à elaboração e implementação de programas de saúde auditiva para o público infantil (6). A proposta da elaboração de um serviço de saúde auditiva no país foi fortalecida em 2004 com a Portaria GM nº 2.073 que instituiu a "Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva" (9), pela Lei 12.303 de 02 de agosto de 2010 (10), que dispõe sobre a realização e obrigatoriedade da TAN em território todo o território nacional de forma gratuita e com o uso de EOA-t e, pela elaboração das "Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal" em 2012 pelo Ministério da Saúde (5), que orientou também a realização da TAN com o PEATE-a para os casos de alto risco, conforme preconizado pelo JCIH (7). Apesar da

Endereço: Rua Tossália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.784.980

vigilância existente em relação aos IRPA, uma nova ocorrência veio ganhando destaque nos últimos anos com aumento dos casos de Zika Vírus (ZIKV) e a existência da possibilidade da transmissão vertical dessa doença das gestantes para os fetos com a consequência da infecção congênita pelo vírus (3,11,12). No Brasil, o início do surto da doença deu-se nos estados da região nordeste, com o aumento da notificação de casos de microcefalia e uma possível associação com o ZIKV. Nessa região também concentrou-se o maior número de casos, mas inúmeros outros foram notificados em outros estados (13–15). A circulação e transmissão do ZIKV também foi relatada por outros países (12,16–18). Diferentes estudos mostram que o sistema auditivo é um dos que podem ser afetados em decorrência da infecção provocada pelo ZIKV (17,19–23), como já é conhecido no caso de outras infecções congênitas (7,24). Além das infecções congênitas, a microcefalia também é um IRPA (7), o que faz com que grande atenção seja voltada à ocorrência da infecção pelo ZIKV em gestantes pelo riscos da exposição vertical ao feto. Na região metropolitana de Campinas, o primeiro caso de ZIKV foi registrado na cidade de Sumaré, logo seguida por outras notificações em diferentes municípios (25). A ocorrência de casos em gestantes tornou-se alvo de ação da vigilância em saúde no município, visando a identificação e o monitoramento de possíveis casos de infecção congênita pelo ZIKV bem como suas repercussões clínicas (26). Hipótese: - Será identificada alteração do sistema auditivo nos casos expostos verticalmente ao ZIKV;- Haverá associação entre a presença da exposição vertical ao ZIKV e outros IRPA;- Serão observadas alterações nas latências absolutas, intervalos interpicos e/ou limiars eletrofisiológicos;- Serão observadas alterações no desenvolvimento das habilidades auditivas;- Serão identificadas alterações auditivas ao longo da primeira infância. Metodologia Proposta: Pesquisa retrospectiva, de caráter documental, a ser realizada a partir dos registros de banco de dados do Programa de Saúde Auditiva Infantil oferecido aos recém-nascidos no Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” (CAISM) em conjunto com o CEPRE - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). Os exames a serem analisados seguem a rotina padrão já estabelecida a todos os egressos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e cuidados semi-intensivos, sem nenhum procedimento adicional. Todos os neonatos filhos de mães com diagnóstico de infecção por ZIKV durante a gestação foram encaminhados, previamente a alta hospitalar, para a TAN por meio do PEATE-a realizado a 35dB com estímulo clique bilateralmente devido à exposição ao vírus e seguimento das recomendações descritas em literatura. Na TAN é realizado o levantamento dos IRPA conforme protocolo específico utilizado no serviço o que orienta, juntamente com o resultado da TAN, o seguimento dos casos no serviço de Saúde Auditiva Infantil. Além da TAN, os recém-nascidos realizaram também os procedimentos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.784.980

referentes ao diagnóstico audiológico, com Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), pesquisa das emissões otoacústicas transientes (EOA-t) e imitanciometria. O PEATE foi realizado na intensidade de 80 dB para pesquisa da integridade da via auditiva e análise da morfologia das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, com posterior pesquisa do limiar eletrofisiológico em ambas orelhas; a pesquisa das Emissões Otoacústicas Transientes nas frequências de 1, 2, 3 e 4 KHz; e, a imitanciometria composta pela timpanometria na frequência de 1000Hz e a pesquisa do reflexo ipsilateral com sonda de 226 Hz realizada no máximo até 100 dB NPS. Tal procedimento foi adotado de acordo com as orientações vigentes para acompanhamento dos casos de crianças expostas ao ZIKV. Após a realização dos procedimentos referentes a TAN e diagnóstico audiológico, todos os casos foram encaminhados para o Programa de Monitoramento Auditivo. O Monitoramento Auditivo também é parte do programa de Saúde Auditiva Infantil realizado pela instituição e sua proposta é acompanhar os lactentes com IRDA a cada seis meses até os dois anos de vida, a partir de um protocolo de anamnese e avaliação padronizados pelo serviço. A anamnese é realizada no primeiro contato com responsável pelo lactente e visa a coleta de informações básicas bem como o registro dos IRPA. A avaliação, por sua vez, é realizada em sala acusticamente tratada. Aos 6 meses, é realizada a avaliação comportamental com sons não calibrados, sendo guizo, sino em apresentação lateral e agogô de campânula grande para verificação do reflexo cócleo palpebral (RCP). A segunda etapa é a audiometria de reforço visual realizada com audiômetro pediátrico em 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz, sendo 20 dB e 80 dB os níveis mínimo e máximo respectivamente avaliados pelo aparelho. A terceira etapa consiste na imitanciometria com frequência de 1000Hz e a pesquisa do reflexo ipsilateral com 226 Hz realizada no máximo até 100 dBNPS. A partir da segunda avaliação, aos 12 meses, além dos testes descritos acima, é analisado o atendimento de ordens simples apresentadas pelo avaliador ou pelo responsável pela criança e, a partir da terceira, o reconhecimento de figuras (bola, gato, cachorro, chupeta, passarinho, mamadeira, maçã, carro, banana) apresentadas visualmente a criança para que nomeie ou identifique, a partir de opções fornecidas pelo avaliador. Avaliação semelhante ocorre aos 18 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar a audição de neonatos e crianças expostos verticalmente ao ZIKV. Objetivo Secundário: - Analisar os resultados obtidos na TAN nos neonatos expostos verticalmente ao ZIKV bem como a ocorrência de outros IRPA associados ao ZIKV;- Analisar e descrever os achados obtidos na realização do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE);- Analisar e descrever o acompanhamento dos casos aos seis meses, 12 meses e 18 meses de idade

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-987
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.784.980

créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução 466/2012).

3. Em estudos retrospectivos, caso o pesquisador encontre dados que possam modificar o prognóstico ou tratamento dos sujeitos de pesquisa, recomenda-se que tais informações sejam transmitidas aos participantes e/ou anexadas ao prontuário para conhecimento da equipe clínica.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1130602.pdf	10/07/2018 21:35:19		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.784.960

Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2750313.pdf	10/07/2018 21:34:36	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	10/07/2018 21:34:11	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	10/07/2018 21:32:58	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTARESPOSTACEP.pdf	10/07/2018 21:30:29	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP_V2.pdf	10/07/2018 21:29:41	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	06/06/2018 21:05:10	Karolina Pessote Sideri	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/05/2018 21:33:08	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Outros	COMPROVANTE.pdf	29/05/2018 21:30:47	Karolina Pessote Sideri	Aceito
Outros	AtestadoMatricula.pdf	29/05/2018 21:29:24	Karolina Pessote Sideri	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 25 de Julho de 2018

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
 (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br