



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FONOAUDIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA COMUNICAÇÃO HUMANA

REBEKA JACQUES DE FARIAS MACIEL

**ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME
CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

Recife

2019

REBEKA JACQUES DE FARIAS MACIEL

**ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME
CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Comunicação Humana da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Comunicação Humana.

Área de concentração: Fonoaudiologia.

Orientadora: Prof^ª. Mariana de Carvalho Leal.

Coorientadora: Prof^ª. Lilian Ferreira Muniz.

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Elaine Freitas, CRB4:1790

M152a Maciel, Rebeqa Jacques de Farias
Acompanhamento audiológico de crianças com síndrome
congenita associada à infecção pelo vírus zika/ Rebeqa Jacques de
Farias Maciel. – 2019.
53 f.; il.

Orientadora: Mariana de Carvalho Leal.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em
Saúde da Comunicação Humana. Recife, 2019.
Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Vírus Zika. 2. ZIKV. 3. Perda auditiva. 4. Anormalidades
congenitas. I. Leal, Mariana de Carvalho (orientadora). II. Título.

614 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 239)

REBEKA JACQUES DE FARIAS MACIEL

**ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME
CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Comunicação Humana da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Comunicação Humana.

Aprovada em: 05/08/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Mariana de Carvalho Leal (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Lilian Ferreira Muniz (Coorientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Maria Luiza Lopes Timóteo de Lima (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Denise Costa Menezes (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho ao meu filho, que me ensinou que medo e coragem podem andar lado a lado e que nenhuma dificuldade é intransponível. A ele, que me fez desacelerar, amadurecer e ressignificar tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que mesmo sem possuírem diplomas, tiveram a grandiosidade de cometer sacrifícios para que suas duas únicas filhas estudassem e se graduassem. A eles, que me ensinaram que o interesse pelo estudo é a maior herança que os pais podem deixar para os filhos e a ponte para um futuro digno e honesto.

Ao meu marido, que é meu parceiro de todos os momentos e meu cúmplice na vida.

A minha irmã, meu cunhado, minha família e amigos, que são meus grandes incentivadores.

Aos meus colegas do mestrado, pela troca de experiências e companheirismo nessa etapa.

A minha orientadora, coorientadora e todos os professores e mestres, que participaram da minha formação, contribuindo com conhecimentos de valor inestimável e aos quais serei eternamente grata.

RESUMO

A síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) é caracterizada por malformações congênitas encontradas em crianças infectadas pelo vírus Zika (ZIKV) durante a gestação e, embora seu espectro clínico ainda não esteja totalmente esclarecido, está associado a microcefalia, distúrbios neurológicos, manifestações oftalmológicas e ortopédicas e também a perda auditiva neurossensorial (PANS). O objetivo deste estudo foi caracterizar o comportamento da função auditiva de crianças com SCZ nos primeiros três anos de vida. Foram avaliadas 139 crianças com SCZ com confirmação laboratorial do vírus no líquido cefalorraquidiano. Foram excluídas do estudo as crianças expostas a outros fatores de risco para perda auditiva congênita ou perinatal, como história familiar de surdez congênita ou tardia, infecções congênitas conhecidas como STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples), uso de medicações ototóxicas e ventilação mecânica, hipóxia perinatal grave, entre outros. A avaliação auditiva foi realizada por meio da pesquisa do potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático (PEATE-A) com uso do estímulo *Click* anualmente e, quando detectada falha no exame, as crianças foram encaminhadas para avaliação audiológica complementar para definição diagnóstica. De 139 crianças com SCZ, nove tinham PANS, que se manteve até a última avaliação. Uma delas foi excluída devido ao uso de ototóxicos, resultando em uma ocorrência de oito das 138 crianças do estudo (5,8%), confirmando uma ocorrência maior de perda auditiva ao nascimento nas crianças com SCZ em comparação à encontrada na população geral. No entanto, nenhuma criança com audição normal na primeira avaliação desenvolveu qualquer comprometimento nos testes subsequentes. Assim como, nenhuma criança afetada demonstrou piora progressiva da função auditiva. Sendo assim, a PANS resultante da SCZ não parece apresentar nenhum comportamento progressivo ou de aparecimento tardio. Contudo, ainda são necessários mais estudos para esclarecer melhor a topografia da perda auditiva, utilizando avaliação por imagem e avaliação eletrofisiológica das vias auditivas e do córtex auditivo, como por exemplo a pesquisa do potencial de longa latência e o processamento auditivo central.

Palavras-chave: Vírus Zika. ZIKV. Perda auditiva. Anormalidades congênitas.

ABSTRACT

Congenital Zika Syndrome (CZS) is characterized by congenital malformations found in children infected with Zika virus (ZIKV) during pregnancy and, although its clinical spectrum is not yet fully established, it is associated with microcephaly, neurological disorders, ophthalmological and orthopedic manifestations and also sensorineural hearing loss (SNHL). The aim of this study was to characterize the behavior of the auditory function of children with CZS in the first three years of life. We evaluated 139 children with CZS and laboratory confirmation of the virus in the cerebrospinal fluid. Children exposed to other risk factors for congenital or perinatal hearing loss, such as family history of congenital or late deafness, congenital infections known as STORCH (syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex), use of ototoxic medications, mechanical ventilation, severe perinatal hypoxia, among others. Auditory evaluation was performed by means of automated auditory brainstem response with use of the Click stimulus annually and, when failure was detected, the children were referred for complementary audiological evaluation for diagnostic definition. From 139 children with confirmed CZS, nine had confirmed SNHL, which was maintained until the last evaluation. One of them was excluded, due to the use of ototoxic drugs, resulting in an occurrence of eight of the 138 children in the study (5.8%), confirming a higher occurrence of hearing loss at birth in children with SCZ than in the general population. However, no child with normal hearing at the first assessment developed any impairment in subsequent tests. Likewise, no affected children showed progressive worsening of hearing function. Thus, PANS resulting from SCZ does not appear to show any progressive or late-onset behavior. However, further studies are still needed to better clarify the topography of hearing loss, using imaging and electrophysiological assessment of the auditory pathways and auditory cortex, such as research on long-latency potential and central auditory processing. No child with normal hearing at the first evaluation developed any impairment in subsequent tests. As well as, no affected children showed progressive worsening of auditory function. The SNHL resulting from CZS does not appear to have any progressive or late-onset behavior. However, further studies are needed to better clarify the topography of hearing loss, using image evaluation and electrophysiological evaluation of the auditory pathways and the auditory cortex, such as the investigation of the long latency auditory evoked potentials and central auditory processing.

Keywords: Zika virus. ZIKV. Hearing loss. Congenital abnormalities.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASI	Aparelho de amplificação sonora individual
AIG	Adequado para a idade gestacional
BERA	<i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i> , em inglês = PEATE
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMV	Citomegalovírus
COMUSA	Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva
CZS	<i>Congenital Zika Syndrome</i>
dB	Decibel
DN	Data de nascimento
DP	Desvios-padrão
ELISA	Ensaio de imunoadsorção enzimática
EOAE	Emissões otoacústicas evocadas
Espin	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
Geres	Gerência regional de saúde
GIG	Grande para a idade gestacional
HSV	Vírus herpes simples
IgM	Imunoglobulina M
JCIH	<i>Joint Committee on Infant Hearing</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MS	Ministério da Saúde
NAT	Teste de ácido nucleico (inclui RT-PCR)
nHL	Nível de audição normalizado é uma referência usada para mostrar que já existe uma correção embutida na intensidade da resposta como parte da calibração do equipamento
OD	Orelha direita
OE	Orelha esquerda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PANS	Perda auditiva neurossensorial
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PEATE-A	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático

PEATE <i>Click</i>	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo tipo <i>Click</i>
PEATE FE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico frequência específica
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PRNT	Teste de neutralização por redução de placas
RG	Registro geral
RGE	Refluxo gastroesofágico
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
SCZ	Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika
SES/PE	Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
SNC	Sistema nervoso central
SNHL	<i>Sensorineural hearing loss</i>
STORCH	Acrônimo que representa algumas infecções congênicas (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples)
STORCH+ZIKV	Acrônimo que representa algumas infecções congênicas (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples), com a adição do vírus Zika
SUS	Sistema Único de Saúde
TAN	Triagem auditiva neonatal
TAC	Tomografia axial computadorizada
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
ZIKV	Vírus Zika, <i>Zika virus</i>

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	11
1.1	Objetivo geral	12
1.2	Objetivos específicos	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3	METODOLOGIA	20
3.1	Delineamento do estudo	20
3.2	Localização do estudo	20
3.3	Período de referência	20
3.4	População do estudo	20
3.5	Variáveis.....	22
3.6	Coleta de dados e acompanhamento audiológico.....	22
3.7	Análise dos dados	25
3.8	Considerações éticas.....	25
4	RESULTADOS	26
4.1	ARTIGO – AUDIOLOGICAL FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE...	26
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	42
	APÊNDICE B – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO	46
	ANEXO A – REQUERIMENTOS PARA SUBMISSÃO À REVISTA JAMA PEDIATRICS	49
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	51

1 APRESENTAÇÃO

No ano de 2015, houve um aumento alarmante na incidência de bebês nascidos com microcefalia de etiologia desconhecida no Brasil, principalmente no estado de Pernambuco. A partir dos primeiros eventos, foi observada uma forte associação com episódios de *rash* em gestantes e, em novembro do mesmo ano, houve a identificação do ZIKV no líquido amniótico de gestantes, além da presença de material viral no tecido nervoso de natimortos com microcefalia nas regiões afetadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Apesar de até então ser considerado não agressivo como infecção adquirida em adultos, houve a confirmação de que o ZIKV era o agente causador de uma síndrome congênita grave. Como a microcefalia era uma manifestação comum a vários casos, a síndrome passou a ser conhecida por tal achado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No entanto, o espectro de alterações da SCZ, até os dias atuais, ainda não é inteiramente conhecido e pode incluir microcefalia, distúrbios neurológicos, visuais e ortopédicos, perda auditiva e outras manifestações em apresentações variáveis. Apesar de ser a microcefalia o que primeiro chamou atenção para essa nova entidade, a apresentação da síndrome pode ser encontrada em crianças com perímetro cefálico normal (VAN DER LINDEN et al., 2016; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016; EICKMANN et al., 2016; SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Quanto mais precoce a fase da gestação em que ocorreu a infecção materna, maiores as chances do estabelecimento de anomalias graves no sistema nervoso central da criança (EICKMANN et al., 2016; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

A partir de estudo transversal conduzido por Leal et al. em 2016, o ZIKV passou a ser considerado indicador de risco para deficiência auditiva (LEAL et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), igualmente a todas as infecções STORCH, microcefalia, alterações neurológicas, entre outros. No entanto, nesse primeiro estudo de 2016, as crianças foram avaliadas em um único momento. Dada a gravidade das manifestações congênicas e as várias lacunas ainda existentes no conhecimento sobre a infecção provocada pelo ZIKV, persiste a necessidade de mais estudos para elucidar questionamentos sobre o comportamento da função auditiva ao longo do tempo e, assim, verificar a possibilidade de ocorrência de perda auditiva progressiva ou tardia.

O presente trabalho é uma dissertação elaborada como requisito para obtenção do título de Mestre do Programa de Pós-graduação em Saúde da Comunicação Humana, do

Departamento de Fonoaudiologia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, com linha de pesquisa em “Audição e Linguagem: desenvolvimento, diagnóstico e intervenção fonoaudiológica”. O objetivo deste estudo foi caracterizar o comportamento da função auditiva de crianças com SCZ nos primeiros três anos de vida, com o intuito de verificar a ocorrência de PANS nessa população, assim como por meio do acompanhamento audiológico dessas crianças, observar se houve ocorrência de piora progressiva da função auditiva ou aparecimento tardio de PANS nos primeiros três anos de vida. Além disso, pretendeu-se correlacionar os achados auditivos encontrados com as características epidemiológicas e biológicas de crianças com SCZ.

Para a compra de alguns equipamentos que foram utilizados na coleta de dados, houve o apoio de recurso do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por intermédio da aprovação do projeto submetido ao Edital Universal 01/2016, cujo número do processo é 420108/2016-5 (Faixa B – até 60.000 reais).

O atual estudo foi organizado em capítulos, sendo que o primeiro deles corresponde à apresentação do tema escolhido, o qual foi mais amplamente explorado no segundo capítulo, pois este aborda o referencial teórico do mesmo tema. O terceiro capítulo compreende a metodologia do estudo e explica detalhadamente todos os procedimentos utilizados para a execução deste trabalho. Os resultados foram apresentados no quarto capítulo na forma de um artigo original intitulado: “AUDIOLOGICAL FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE”, que será submetido para publicação à revista JAMA Pediatrics, cujo fator de impacto é de 10,769. O artigo está formatado de acordo com as normas da revista para a qual será enviado (ANEXO A). Por último, o capítulo cinco aborda as considerações finais deste estudo.

1.1 Objetivo geral

Caracterizar o comportamento da função auditiva de crianças com SCZ nos primeiros três anos de vida.

1.2 Objetivos específicos

- Descrever os achados auditivos de crianças com SCZ nos primeiros três anos de vida;

- Correlacionar os achados auditivos encontrados com variáveis epidemiológicas e biológicas, como: presença de *rash* materno durante a gestação, trimestre gestacional de ocorrência do *rash* materno, gravidade da microcefalia e sexo da criança.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O ZIKV é um RNA-vírus, que pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* (ENFISSI et al., 2016; ROGERS, 2017), assim como os vírus da Dengue (ADEGOKE et al., 2017). Foi primeiramente isolado em macacos Rhesus, na floresta Zika (Uganda, África), em 1947 (ROGERS, 2017). No entanto, o primeiro caso de ZIKV reportado em humanos ocorreu apenas em 1952, na Nigéria. Subsequentemente, houve alguns surtos de infecções benignas esporádicas em humanos na África e na Ásia (ENFISSI et al., 2016). Em 2007, houve o primeiro registro do ZIKV fora da África e da Ásia (RELICH et al., 2017), com estimativas de contaminação de aproximadamente 70% da população do estado de Yap, na Micronésia, mas a maioria dos casos teve curta duração e sintomas brandos (LESSLER et al., 2016; NGUYEN, 2017). Em 2013-2014, uma grande epidemia foi documentada na Polinésia Francesa, assim como um aumento concomitante no número de casos de síndrome de *Guillain-Barré*, demonstrando uma possível associação com o ZIKV. Além disso, também foi observado um aumento nos casos de microcefalia naquela região (LESSLER et al., 2016; CAUCHEMEZ et al., 2016; RELICH et al., 2017).

Dados filogenéticos, filogeográficos e análises moleculares mais recentes concluem que a epidemia atual no Hemisfério Ocidental teve início com a introdução do ZIKV oriundo da Polinésia Francesa na América do Sul (RELICH et al., 2017). A partir dessas análises filogenéticas, verificou-se a existência de duas linhagens do ZIKV: a africana e a asiática (POSSAS, 2016). Adicionalmente, sugeriu-se que a epidemia do ZIKV no Brasil proveio da linhagem asiática do vírus e a sua introdução no país teria ocorrido a partir de alguns eventos internacionais sediados no país de 2013-2014, quando vários visitantes estrangeiros possivelmente trouxeram o vírus ao Brasil (LESSLER et al., 2016; POSSAS, 2016).

Desde a identificação do ZIKV no Brasil no início de 2015 (ZANLUCA et al., 2015), o vírus se espalhou rapidamente em vários estados do Brasil, particularmente na região Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), e em outros países das Américas (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019), em concomitância com o aumento substancial do registro de casos de síndrome de *Guillain-Barré* e de microcefalia (RELICH et al., 2017). Em decorrência disso, o Ministério da Saúde declarou o ZIKV uma Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (Espin) no dia 11 de novembro de 2015, assim como a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o ZIKV uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional no dia 01 de fevereiro de 2016 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016; LESSLER et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O estado

imunológico ingênuo da população, infecções prévias pelo vírus da dengue, viagens internacionais, urbanização, alterações climáticas e a grande atividade do mosquito *Aedes aegypti* na região podem ter contribuído para o surto maciço de ZIKV no Brasil e em outros países das Américas (POSSAS, 2016; LESSLER et al., 2016; LUCEY et al., 2017; LOWE et al., 2018).

Em adição a isso, o ZIKV foi isolado do tecido cerebral e do líquido cefalorraquidiano de bebês nascidos com microcefalia, além de ter sido identificado no tecido placentário de gestantes que tinham sintomas compatíveis com infecção pelo ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Estudos epidemiológicos comprovaram a associação temporal e geográfica dos casos de microcefalia com surtos de ZIKV (DE OLIVEIRA, 2016) e levaram a um consenso científico de que o ZIKV está relacionado a alterações congênitas (COSTELLO et al., 2016; CAUCHEMEZ et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A principal forma de transmissão do ZIKV é por meio de picadas de mosquitos do gênero *Aedes*, como o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, infectados com o vírus (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019). Outras formas documentadas de transmissão do ZIKV são a vertical (da gestante para o feto durante a gravidez ou o parto), sexual, exposição laboratorial e transfusão de sangue (NGUYEN et al., 2017; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Os estudos clínicos sugerem que mais de 80% das pessoas contaminadas pelo ZIKV são assintomáticas (LESSLER et al., 2016; NGUYEN et al., 2017). Quando a doença aguda apresenta sintomas, o quadro clínico geralmente é brando, inespecífico e autolimitado, com duração aproximada de dois a sete dias, manifestando-se com febre, cefaleia, artralgia, mialgia, conjuntivite não purulenta e *rash* maculopapular (FELLNER, 2016; NGUYEN et al., 2017; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019). Em raros casos, pode haver o estabelecimento da síndrome de *Guillain-Barré*. Apesar de a maioria dos quadros em adultos ser branda ou assintomática, quando há infecção materna durante a gestação, há risco da ocorrência de microcefalia e de outras sequelas fetais, principalmente quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gestação (DE OLIVEIRA, 2016; LESSLER et al., 2016; HONEIN et al., 2018).

O ZIKV é um vírus neurotrópico, que ataca especialmente as células progenitoras neurais corticais e, em minoria, as células neuronais em todas as fases de maturação. A inflamação do tecido nervoso causada pelo vírus pode levar à desregulação da embriogênese cerebral e resultar em microcefalia e outras alterações neurológicas (COSTELLO et al., 2016; CAUCHEMEZ et al., 2016; KUMAR et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A SCZ consiste em uma série de malformações congênitas encontradas em crianças infectadas com o vírus durante a gestação e, embora seu espectro clínico ainda não esteja completamente estabelecido, está associada a uma série de manifestações: microcefalia (perímetro cefálico menor que -2 desvios-padrão, conforme gráficos do *Intergrowth* de crescimento padrão para sexo e idade gestacional ao nascimento. Se o perímetro cefálico for menor ou igual a -3 desvios-padrão, considera-se microcefalia severa – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019), desproporção craniofacial, convulsões, espasticidade, hiperreflexia, irritabilidade, disfunção cerebral, disfagia, perda auditiva, danos oculares, contraturas articulares, hipertonia muscular, artrogripose, dentre outros. Além disso, são verificadas anomalias cerebrais nos exames de imagem, como calcificações corticais e subcorticais, malformações corticais, lisencefalia, mielinização tardia, hipoplasia do tronco cerebral e cerebelo e ventriculomegalia (ARAGÃO et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019).

No entanto, a infecção congênita pelo ZIKV pode-se apresentar de formas muito variadas e nem todos os bebês terão manifestações da doença, podendo inclusive haver crianças assintomáticas ao nascimento. Além disso, nem todas essas crianças apresentam microcefalia (CAUCHEMEZ et al., 2016; COSTELLO et al., 2016; EICKMANN et al., 2016; LUCEY et al., 2017; SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019). Quanto mais precoce a fase da gestação em que ocorreu a infecção materna, maiores as chances do estabelecimento de anomalias graves no sistema nervoso central da criança (EICKMANN et al., 2016; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019), o que também ocorre nas infecções congênitas provocadas por outros agentes, como por exemplo os vírus da rubéola (NEU; DUCHON; ZACHARIAH, 2015) e citomegalovírus (PASS et al., 2005; GODERIS et al., 2014).

O diagnóstico da infecção materna pelo ZIKV é muitas vezes difícil, pois o quadro clínico se assemelha a outras infecções virais, como dengue e chikungunya (FELLNER, 2016). Apesar de a suspeita inicial se basear nos sintomas apresentados pela gestante, o diagnóstico clínico só pode ser confirmado por meio de exames laboratoriais. Dentre esses, o teste de ácido nucleico (NAT) do ZIKV [por exemplo, reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR)] é o padrão ouro e detecta a partícula viral pela presença do RNA do ZIKV em amostras de sangue ou urina. Já os testes sorológicos, como os ensaios imunoadsorventes enzimáticos, detectam a presença de anticorpos – imunoglobulinas anti-ZIKV. No entanto,

mesmo com a realização dos testes imunológicos e sorológicos, é difícil confirmar a infecção pelo ZIKV retroativamente, uma vez que são comuns reações cruzadas com outros flavivírus, especialmente os vírus da dengue (LANCIOTTI et al., 2008; FELLNER, 2016; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019).

Para as gestantes sintomáticas e com possível exposição ao ZIKV, devem ser realizados simultaneamente teste NAT no soro e na urina e ZIKV IgM no soro o mais rápido possível até 12 semanas após o início dos sintomas. Quando o resultado do NAT é positivo no soro e na urina, independentemente dos resultados de IgM, considera-se infecção materna aguda pelo ZIKV. Assim também deve ser interpretado se houver resultado positivo do NAT no soro ou na urina, juntamente com um ZIKV IgM positivo. Devido à reação cruzada com outros flavivírus e possível reatividade inespecífica, os resultados podem ser difíceis de interpretar. Assim, se o resultado do NAT for negativo e o IgM de ZIKV for não negativo (testes presumidos positivos, duvidosos ou inconclusivos), deverá ser realizado o teste de neutralização por redução de placas (PRNT). Nesse caso, se o PRNT for maior ou igual a dez para ZIKV e menor do que dez para dengue, considera-se infecção pelo ZIKV, embora não seja possível determinar se é ou não uma infecção aguda. Se o PRNT para ZIKV for maior ou igual a dez e maior ou igual a dez também para dengue, considera-se infecção por *Flavivirus*, mas não é possível determinar o vírus específico, nem o tempo de infecção (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019).

Para as crianças com suspeita de SCZ, independentemente dos resultados dos exames maternos, recomenda-se a avaliação do RNA (NAT) do ZIKV em amostras de soro e urina do bebê e IgM do ZIKV no soro nos primeiros dias após o nascimento sempre que possível. Além disso, se o líquido cefalorraquidiano (LCR) for obtido para outros fins em crianças sintomáticas, o teste NAT e IgM do ZIKV devem ser realizados no líquido porque o LCR foi a única amostra com resultado positivo em alguns lactentes com infecção congênita pelo ZIKV (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019).

Após a grande epidemia do ZIKV ocorrida em 2015-2016, foi observada uma forte associação entre malformações congênitas e alterações neurológicas com infecção congênita pelo ZIKV, o que levou à inclusão desse vírus aos patógenos do acrônimo STORCH [a bactéria *Treponema pallidum*, que causa a sífilis (S), o protozoário *Toxoplasma gondii* (TO) que causa a toxoplasmose e os vírus da rubéola (R), citomegalovírus (C), herpes simples (H)]

(SCHWARTZ et al., 2016), passando a compor o acrônimo STORCH+ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As infecções congênitas em geral podem afetar diferentes sistemas e órgãos, e muitas estão associadas a um dano específico do cérebro, incluindo microcefalia, calcificações cerebrais, além da possibilidade de especialmente nessas crianças levar à perda auditiva, como já é bem determinado principalmente na rubéola e no citomegalovírus (CMV) (FOWLER; BOPPANA, 2006; FOULON et al., 2008), o que inclusive pode ocorrer de forma isolada sem outros danos evidentes, podendo também se manifestar apenas tardiamente, como se verifica em alguns casos de infecção pelo CMV. Não há relato na literatura de associação entre perda auditiva secundária a infecções congênitas virais e o sexo da criança (FOWLER, 1997).

Todas as infecções STORCH, assim como a microcefalia e outras alterações neurológicas, são consideradas indicadores de risco para deficiência auditiva. Nesses casos, recomenda-se realizar a pesquisa do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) como primeira escolha para triagem auditiva neonatal (TAN) ao invés das emissões otoacústicas evocadas (EOAE) rotineiramente realizadas para pacientes de baixo risco para perda auditiva, pois as EOAE não identificam perdas auditivas retrococleares, as quais tem uma prevalência maior nos pacientes que fazem parte do grupo de alto risco para deficiência auditiva. A TAN deve ser realizada até o primeiro mês de vida e, preferencialmente, nas primeiras 48 horas após o nascimento. Os pacientes que passam na TAN, mas possuem indicadores de risco para perda auditiva, devem ter pelo menos uma nova avaliação audiológica entre 24-30 meses de vida. Caso os indicadores de risco sejam associados à perda auditiva de início tardio ou perda progressiva da audição, sugerem-se avaliações de acompanhamento mais frequentes, idealmente a cada seis meses. Nos casos em que é verificada falha na avaliação audiológica, o diagnóstico funcional e a intervenção apropriados para cada caso devem ocorrer preferencialmente antes dos seis meses de vida da criança, pois a reabilitação auditiva precoce permite o melhor desenvolvimento da função auditiva e, conseqüentemente, da linguagem oral (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING - JCIH, 2007; COMITÊ MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE AUDITIVA - COMUSA, 2010; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Na maioria dos casos de surdez associada às infecções virais congênitas, o dano ao sistema auditivo ocorre dentro da cóclea (COHEN; DURSTENFELD; ROEHM, 2014). É possível que lesões semelhantes sejam responsáveis pelo déficit auditivo em crianças com síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV, embora sejam necessários estudos histológicos para confirmar essa hipótese. No entanto, uma origem central concomitante precisa

ser considerada nesses casos devido à associação do ZIKV com manifestações neurológicas. Sendo assim, a avaliação do comportamento auditivo pode fornecer informações adicionais na investigação audiológica dessas crianças (LEAL et al., 2016). A vigilância e a avaliação constantes de novos casos de SCZ são importantes para conhecer e descrever a extensão fenotípica desta síndrome.

Uma pesquisa publicada em 2016 e conduzida em hospital de referência para saúde auditiva no estado de Pernambuco (Brasil) encontrou quatro casos de surdez em 69 crianças avaliadas, o que equivale a uma ocorrência de aproximadamente 6% de perda auditiva (LEAL et al., 2016), a qual é muito maior do que a média reportada para a população geral de nascidos vivos (1-3 casos de perda auditiva/1000 nascidos vivos) (COMITÊ BRASILEIRO SOBRE PERDAS AUDITIVAS NA INFÂNCIA, 2007), demonstrando a associação do ZIKV com PANS congênita (LEAL et al., 2016).

Como o ZIKV é uma entidade relativamente nova, ainda não se conhece a sua evolução, por isso, é importante o acompanhamento auditivo desses pacientes com o intuito de avaliar as características da perda auditiva relacionada à síndrome (LEAL et al., 2016; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019). Diante do exposto, este estudo foi realizado para conhecer melhor o comportamento da função auditiva de crianças com SCZ nos primeiros três anos de vida.

JUSTIFICATIVA

A infecção congênita pelo ZIKV foi identificada como um fator de risco para perda auditiva (LEAL et al., 2016), assim como ocorre com outras infecções congênicas representadas pelo acrônimo STORCH. Em algumas dessas infecções, a perda auditiva é de aparecimento tardio e de evolução progressiva. Sendo assim, faz-se necessária a investigação da evolução das características auditivas também nessa população com SCZ para que se conheça o comportamento da função auditiva ao longo do tempo e possam ser traçadas estratégias diagnósticas e terapêuticas.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Estudo longitudinal, observacional e analítico.

3.2 Localização do estudo

O presente estudo foi realizado nos serviços de Otorrinolaringologia e de Fonoaudiologia de hospitais de referência em saúde auditiva e assistência a crianças com SCZ no estado de Pernambuco, os quais prestam serviços a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e estão localizados na Região Metropolitana do Recife: Hospital Agamenon Magalhães – HAM, pertencente à rede pública estadual, e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – HC-UFPE, pertencente à rede pública federal.

3.3 Período de referência

A coleta dos dados teve início em novembro de 2015 e término em fevereiro de 2019.

O presente trabalho faz parte de um grupo de pesquisa que acompanha as crianças com SCZ desde o surgimento dos primeiros casos de microcefalia em novembro de 2015, assim como uma série de pesquisas está sendo conduzida por esse grupo dentro do campo de atuação da otorrinolaringologia. Um primeiro estudo foi publicado em agosto de 2016 (Leal et al, 2016) estimando inicialmente a ocorrência de perda auditiva nessa população referente aos primeiros casos analisados (70 pacientes), sendo este presente estudo o produto do acompanhamento daquelas 70 crianças com a inclusão de mais 69 crianças no decorrer dos primeiros três anos de vida.

3.4 População do estudo

A amostra populacional foi não probabilística e selecionada por conveniência. A população do estudo foi composta por 139 crianças nascidas a partir do primeiro semestre de 2015 (coincidente com período após início da epidemia de ZIKV no estado de Pernambuco) e confirmação clínica, de imagem e laboratorial de SCZ, atendidas pelo serviço de referência do estado em saúde auditiva – Hospital Agamenon Magalhães.

Critérios de inclusão:

- Crianças com alterações clínicas, de imagem e epidemiológicas compatíveis com SCZ;¹
- Crianças com confirmação laboratorial do ZIKV por meio de ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) imunoglobulina M (IgM) específica e/ou reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) para ZIKV no líquido cefalorraquidiano.²

Critérios de exclusão:

- Perda de seguimento, isto é, crianças que realizaram apenas uma avaliação audiológica ao longo do tempo do estudo;
- Crianças com sorologia positiva para outras infecções congênicas, como citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, herpes vírus, sífilis e outras arboviroses, como dengue e chikungunya;
- Crianças que apresentassem algum fator de risco para perda auditiva, como hipóxia perinatal grave e uso de drogas ototóxicas.

¹ Alterações clínicas e de imagem compatíveis com SCZ, cujas possíveis manifestações são: microcefalia, desproporção craniofacial, atrofia cerebral, formação cortical anormal (polimicrogiria, lisencefalia, paquigiria, entre outras), anormalidades do corpo caloso e cerebelares, ventriculomegalia / hidrocefalia, calcificações intracranianas, atraso do desenvolvimento, deformidades articulares e de membros, alterações do tônus muscular e da postura, hiperexcitabilidade, irritabilidade, epilepsia / espasmos infantis, alterações visuais, alterações auditivas, comprometimento da sucção e disfagia (ARAGÃO et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019).

Microcefalia: para recém-nascidos com até 48 horas de vida, considera-se o perímetro cefálico menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela de *InterGrowth*, de acordo com a idade gestacional ao nascer e sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019). Após as primeiras 48 horas de vida, se recém-nascidos ou crianças pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas), considera-se a circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela de *InterGrowth*, de acordo com a idade e o sexo. Após as primeiras 48 horas de vida, se recém-nascidos ou crianças a termo ou pós-termo (idade gestacional maior que 37 semanas), considera-se a circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela da OMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2019), de acordo com a idade e o sexo. Define-se microcefalia severa quando o perímetro cefálico é menor ou igual a -3 desvios-padrão para idade e sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2018).

² Alterações laboratoriais compatíveis com SCZ: em todos os suspeitos devem ser testados o soro e a urina quanto ao ZIKV pelo NAT e o soro também deve ser testado quanto a anticorpos IgM. Se o LCR for obtido, o que ocorre apenas em crianças sintomáticas e cujo LCR é colhido por outros motivos, também poderá ser utilizado para realização dos exames (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 2018).

3.5 Variáveis

Variável dependente

- Perda auditiva: Falha no PEATE *Click* definida como a ausência de onda V em dois registros consecutivos na intensidade de 35 dB NAn. Confirmação diagnóstica por meio da pesquisa de PEATE frequência específica (PEATE FE) quando os limiares auditivos ultrapassaram 35 dB NAn em 500 Hz e 25 dB NAn em 2.000 Hz por condução aérea. A condução óssea também foi avaliada para classificar o tipo de perda auditiva nas mesmas frequências segundo dados de Elsayed et al. para o percentil 95. Só foram considerados para análise os casos de perda auditiva neurosensorial (ausência de gap aéreo-ósseo nas frequências pesquisadas).

Variáveis independentes

- Relacionadas à genitora: *Rash* materno (presença ou ausência de erupções cutâneas vermelhas no corpo da genitora durante a gestação), trimestre da gestação em que houve sintomas compatíveis com infecção pelo ZIKV (presença ou ausência de *rash* materno, febre, mialgia, artralgia, cefaleia ou outros sintomas no primeiro, segundo ou terceiro trimestre da gestação).
- Relacionadas à criança: idade (período de tempo desde o nascimento até a data de realização do exame, contada em meses de vida), sexo (masculino ou feminino), microcefalia como definida pela OMS.

3.6 Coleta de dados e acompanhamento audiológico

A coleta de dados da pesquisa foi realizada seguindo o fluxo do atendimento assistencial, uma vez que a avaliação auditiva passou a fazer parte do Protocolo Clínico e Epidemiológico de Microcefalia instituído pela Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES/PE) em novembro de 2015. Sendo assim, a coleta de dados foi realizada a partir do atendimento de pacientes encaminhados para avaliação otorrinolaringológica e fonoaudiológica, por intermédio da central de regulação da SES/PE. Adicionalmente, também ocorreram atendimentos de pacientes provenientes de encaminhamentos realizados diretamente entre os serviços de referência ao atendimento de crianças com SCZ.

Os pais ou responsáveis pelos pacientes foram informados da importância e objetivos da pesquisa e foram convidados a participar do projeto, confirmando seu intuito por meio do

preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Foi esclarecido que, conforme desejasse, o paciente/responsável poderia se retirar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo no tratamento ou acompanhamento médico.

Os dados referentes a informações epidemiológicas, sociodemográficas clínicas e laboratoriais, além do exame físico otorrinolaringológico, foram coletados de formulário específico criado para atendimento desses pacientes, que consta nos prontuários médicos das unidades (APÊNDICE B).

As avaliações para acompanhamento audiológico dessas crianças foram realizadas seguindo as recomendações do *Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) 2007*, do Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA), do Ministério da Saúde e da SES/PE. Ao longo do primeiro ano de vida, foram realizadas as primeiras avaliações através de exame otorrinolaringológico executado por dois profissionais especialistas e avaliação auditiva por meio da pesquisa do potencial evocado auditivo de tronco encefálico *Click* em 35 dB (PEATE *Click*). Todas as crianças foram convocadas para exames semestrais para o acompanhamento anual, conforme a rotina abaixo.

- A avaliação inicial e as reavaliações foram realizadas por meio de consulta médica otorrinolaringológica completa e fonoaudiológica anualmente durante os três primeiros anos de vida para monitorizar as habilidades auditivas;
- As consultas médicas otorrinolaringológicas consistiram em anamnese e exame físico direcionados conforme padronizado em protocolo de avaliação específico (APÊNDICE B);
- Todas as crianças foram submetidas à pesquisa de potencial auditivo evocado automático com uso do estímulo *Click* (PEATE *Click*);
- PEATE *Click*: o potencial evocado auditivo utilizado foi o de curta latência de tronco encefálico. Os parâmetros de aquisição foram: estímulo *Click* filtrado (33 – 1.500 Hz), taxa de estimulação de 37,7 milissegundos, polaridade rarefeita, registro ipsilateral, janela de 25 milissegundos, intensidade de 35 dB NAn. Foi utilizado o fator de correção sugerido para o percentil 95% (ELSAYED et al., 2015 – EAR AND HEARING): *Click* em 2.000 Hz (-5dB). A pele das crianças foi previamente preparada com o uso de pasta abrasiva específica da marca *Nuprep* e foram colocados eletrodos descartáveis da marca *Meditrace* nas posições Fz, FPz e M1/M2. O fone utilizado foi o de inserção, do tipo descartável, fabricado pela marca 3M. As respostas foram consideradas presentes quando identificada a onda V em dois registros

consecutivos. Para realização do PEATE *Click*, foi utilizado o equipamento *Titan* da marca *Interacoustics*;

- As crianças que tiveram ausência de resposta para o PEATE *Click*, foram encaminhadas para consulta otorrinolaringológica diagnóstica e foram submetidas ao reteste com PEATE *Click* na intensidade de 35 dB NAn, com intervalo de aproximadamente um mês. As crianças que falharam no reteste foram encaminhadas para diagnóstico audiológico por meio da pesquisa de PEATE frequência específica (PEATE FE) imediatamente após o reteste;

- PEATE FE: os estímulos utilizados foram *tone bursts* nas frequências de 500 e 2.000 Hz por vias aérea e óssea. Os parâmetros de aquisição por via aérea foram filtro passa-alto de 33 Hz e filtro passa-baixo de 1.500 Hz, taxa de estimulação de 27,5 milissegundos, polaridade rarefeita, registro ipsilateral, tempo de análise de 25 milissegundos e número mínimo de 2.400 estímulos. Os parâmetros de aquisição por via óssea foram: filtro passa-alto de 33 Hz e filtro passa-baixo de 1.500 Hz, taxa de estimulação de 37,7 milissegundos, polaridade alternada, registro ipsilateral, tempo de análise de 25 milissegundos e número mínimo de 2.400 estímulos. Para coletar dados por condução óssea, foi utilizado um transdutor. A intensidade inicial usada para a pesquisa do limiar eletrofisiológico utilizando *tone bursts* por via aérea foi de 60 dB NAn e por via óssea foi de 40 dB NAn. Quando a onda V não era identificada, o estímulo era aumentado. Quando a onda V era identificada, o estímulo era reduzido até a onda desaparecer. Para realização do PEATE FE, foi utilizado o equipamento *Integrity* da marca *Vivosonic*;

- Estímulos *Click* de 80 dB NAn foram utilizados para checar a presença de microfonismo coclear quando não houve resposta no PEATE *tone burst*. Esta pesquisa utilizou os mesmos parâmetros de aquisição descritos anteriormente para o PEATE de curta latência com estímulo *Click*, porém foram realizados dois registros com a polaridade condensada e pelo menos um registro com obstrução do conduto por meio do uso de fones de inserção;

- O diagnóstico de perda auditiva foi confirmado quando os limiares auditivos obtidos pelo PEATE FE excederam 35 dB NAn em 500 Hz e 25 dB NAn em 2.000 Hz por condução aérea. A condução óssea também foi avaliada para classificar o tipo de perda auditiva nas mesmas frequências, segundo dados de Elsayed et al. para o percentil 95;

- O mesmo protocolo foi repetido em intervalos de seis meses a um ano;
- Todos os pacientes que foram identificados com alguma alteração da função auditiva seguiram para intervenção adequada para cada tipo e grau de perda auditiva, disponível no próprio serviço de Otorrinolaringologia dos hospitais de referência do presente estudo.

3.7 Análise dos dados

Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança e os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. O Teste de Normalidade utilizado foi Kolmogorov-Smirnov. Para estabelecer a comparação entre dois grupos das variáveis quantitativas, foi utilizado o Teste t Student.

3.8 Considerações éticas

Neste estudo, foram cumpridos os princípios éticos previstos na Resolução 466/2012 do Ministério da Saúde do Brasil sobre pesquisas envolvendo seres humanos, respeitando o sigilo ético dos conteúdos e identificações dos sujeitos pesquisados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética CAAE: 54085516.5.0000.5197 e número do parecer 1.472.742 (ANEXO B).

As identidades dos pacientes foram preservadas. Os dados encontrados foram de utilização exclusiva para fins científicos. As crianças que foram identificadas com alguma alteração auditiva pelos exames realizados tiveram assegurado o devido tratamento por meio da reabilitação auditiva adequada a cada caso, seja com aparelho de amplificação sonora individual (AASI) ou implante coclear, além de tratamento fonoterápico, disponíveis no próprio Serviço de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia de hospital de referência em saúde auditiva no estado de Pernambuco. Ressaltando-se que tanto a avaliação diagnóstica audiológica, assim como o tratamento, já faziam parte das atividades assistenciais desse hospital junto a SES enquanto centro credenciado pelo Ministério da Saúde em alta complexidade para Saúde auditiva, sendo incluído como centro de referência para os bebês acometidos pela SCZ.

4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO – AUDIOLOGICAL FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE

Os resultados do presente estudo serão apresentados a seguir no formato de artigo original, o qual será submetido para publicação à revista JAMA Pediatrics, cujo fator de impacto é de 10.769.

AUDIOLOGICAL FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE

INTRODUCTION

Severe microcephaly with partially collapsed skull; brain abnormalities, including thin cerebral cortices and subcortical calcifications; macular scarring and focal pigmentary retinal mottling; congenital contractures, including arthrogryposis and clubfoot are the five clinical features that define the Congenital Zika Syndrome (CZS).¹⁻⁴ However, the whole spectrum of presentation remains unknown, partially because CZS is a recently described syndrome and the first cases reported were the most severe on other hand, because there are still missing follow-up studies with children exposed to the Zika virus during their intrauterine life.^{5,6} Beyond the classical cortical neurological damage, congenital Zika virus infection can lead to several disabilities such as swallowing disorders, visual impairment with no structural ocular abnormalities⁷ and hearing loss.

It is estimated that nearly half of the children who undergo intra-uterine exposure to Zika virus will exhibit abnormalities at birth or during the first year of life, with a correlation between symptom severity and the gestational trimester of maternal infection. Despite this, after birth, development of microcephaly in infants born with normal head circumference was documented, leading to the belief in the continuity of viral activity in the neural tissue, even after birth.^{8,9}

In 2016, our group published the first case report of hearing loss associated with congenital Zika syndrome.¹⁰ Shortly after, another publication from the same team demonstrated that the occurrence of hearing loss in 69 newborns with microcephaly caused by confirmed congenital Zika virus infection was 5.8%.⁴ However, by the time, the mean age of

testing was only 3,8 months of life.⁴ Considering that other congenital infectious, like congenital CMV, may become symptomatic with time, it would be reasonable to think that SNHL from CZS could have the same progressive behavior.

The aim of this research was to confirm the occurrence of hearing loss in CZS at birth and to study its long-term behavior in the early childhood in order to know if this impairment can present later or progressively. Thus, we followed 138 children with CZS during up to first three years of life.

PATIENTS AND METHODS

Design and population

We conducted an observational, prospective study from November 2015 to February 2019, with 138 children with CZS, aged 0–3 years, referred to Hospital Agamenon Magalhães, a center for diagnosis of hearing loss and hearing rehabilitation in Pernambuco. All children had laboratory confirmation of Zika virus infection (positive Zika virus-specific IgM capture enzyme-linked immunosorbent assay performed on cerebrospinal fluid).¹¹

Data Collection

The study was approved by the Ethics Committee on Research (CAAE:54085516.5.0000.5197 and Protocol Number 1.472.742).

Of two hundred and fifty-five children with suspected CZS referred to Hospital Agamenon Magalhães, 139 tested positive for Zika virus infection, but one of them was excluded from the study due to the use of ototoxic. Auditory evaluation was carried out by screening and confirmation tests as recommended by the American Academy of Pediatrics and the Joint Committee on Infant Hearing.¹² These children were followed for a period of up to 3 years with variable intervals reassessments. All children were summoned for ABR screening test every six months. However, not all of them have attended for examinations regularly. The screening test consisted of measurement of the short latency auditory brainstem response (ABR) using click stimuli. The acquisition parameters for screening tests were: filtered click stimulus (33 - 1500 Hz), stimulation rate of 27.5 milliseconds, rarefied polarity, ipsilateral register, analysis time of 25 milliseconds, intensity of 35 dB nHL and minimum number of 2400 stimuli. Children's skin was prepared using brand-specific abrasive paste and disposable electrodes, placed at the Fz, FPz and M1/M2 positions. The insert phones and electrodes used were disposable. It was considered to be normal when wave V was identified in two consecutive averaged waveforms at 35 decibels normalized hearing level (nHL). If the first screening test

was not normal, it was repeated up to one month later.

If this second test also indicated hearing loss, a diagnostic confirmatory frequency-specific ABR (FS-ABR) was conducted, in which the stimuli were tone bursts at frequencies of 500 and 2.000 Hz by bone and air conduction. Acquisition parameters by air conduction were: high-pass filter 33 Hz and low-pass filter 1500 Hz, stimulation rate of 27.5 milliseconds, rarefied polarity, ipsilateral register, analysis time of 25 milliseconds and minimum number of 2400 stimuli. When bone conduction was used, acquisition parameters were: high-pass filter 33 Hz and low-pass filter 1500 Hz, stimulation rate of 37.7 milliseconds, alternating polarity, ipsilateral register, analysis time of 25 milliseconds and minimum number of 2400 stimuli. In order to collect data by bone conduction a transducer was used.

The initial intensity used for the search of electrophysiological threshold using tone bursts by air conduction was 60 dB nHL and by bone conduction was 40 dB nHL. When the wave V was not identified, the stimulus was increased or if the wave was identified it was decreased until it disappeared.

Click stimuli at 80 dB nHL was used to check presence of cochlear microphonics when there was no response at tone burst ABR. This search used the same acquisition parameters described before for the short latency auditory brainstem response (ABR) using click stimuli, however two records with the condensed polarity and at least one record with tube obstruction of insert earphones were made.

The diagnosis of hearing loss was confirmed if hearing thresholds obtained by FS-ABR exceeded 35 dB nHL at 500 Hz and 25 dB nHL at 2.000 Hz by air conduction. Bone conduction was also assessed to classify the hearing loss type at the same frequencies according to Elsayed et al. data for percentile 95Th.¹³ The same protocol was repeated with variable intervals during six months to one year. Conductive hearing loss was not considered to be related to Zika virus infection because this kind of impairment is caused by mechanical problems in middle or external ear, which is not the case in congenital viral infections. For this reason, only SNHL was attributed to the virus.

Zika virus-associated microcephaly was defined as head circumference 2 SDs below the median for newborn gestational age and sex according to the Intergrowth table and characteristic radiologic findings from cranial computerized tomography or magnetic resonance imaging such as subcortical calcifications.^{1,9} Other infectious causes of congenital SNHL, including CMV, toxoplasmosis, herpes simplex, and syphilis, were excluded by serologic testing of infants and their mothers.

Information on presence and timing of rash during pregnancy and on maternal or perinatal risk factors for congenital hearing loss, such as alcohol consumption, familial hearing loss, ototoxic drug exposure, birth trauma, and postnatal infections was also collected.

Statistical analyses

Software SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) was used for Windows and Excel 2010. All the tests were applied with 95% confidence and the results are presented in table form with their respective absolute and relative frequencies. Numerical variables are represented by measures of central tendency and dispersion measures. To verify the existence of association between categorical variables, Fisher Exact Test was used. The Normality Test used was Kolmogorov-Smirnov. In order to establish the comparison between two groups of quantitative variables, Student's t-test was used.

RESULTS

In the first year of life, 30 children failed the first screening test with Click-ABR. From these 30 children, 23 attended a second test approximately one month after the first exam. From these 23 children, 13 had normal retests. Considering the seven children who failed the first exam and did not attend the retest and the ten children who failed the retest, there were 17 cases of hearing failure in the first year of life and ten of them had SNHL. From 89 children who attended Click-ABR in the second year of life, 17 failed and seven of them had SNHL. In the third year of life, 92 children performed Click-ABR, nine of them failed and six had SNHL (Charts 1 and 2).

From 138 newborns with confirmed CZS, eight had diagnosis of SNHL since the first exam until the last FS-ABR. One of them was excluded because she was exposed to ototoxic drug before the first screening test, resulting in an occurrence of eight out of 138 (5,8%). The characteristics of these hearing losses are summarized on Chart 3. In addition to these eight children, there were two cases of conductive deafness, but, as previously mentioned, such cases were not considered related to the Zika virus infection. Cochlear microphonics were not found in any case of profound loss. From the affected children in the end of this study (8 cases of SNHL), four had been tested with a second FS-ABR conducted between 13 to 24 months and a third FS-ABR between 25 to 36 months of life. Only one child was not tested in the second year of life (case 4 of the Chart 3). Three children (cases 3, 5 and 6 of the Chart 3) were not tested in the third year of life until the conclusion of this study. In all of them, the second and third tests confirmed the result of the first one.

In the SNHL group, 5 children (71,4%) had severe microcephaly, defined as head circumference 3 SDs below the median for newborn gestational age and sex according to the Intergrowth table. In the same group, 7 mothers (87,5%) self-reported rash during pregnancy, and 6 of them (85,7%) presented rash in the first trimester. There were no significant differences in characteristics or medical history between the two groups, except for infant sex (Table), since 87,5% of cases of sensorineural hearing loss were male. Only in this variable, there was a statistically significant difference in relation to sensorineural hearing loss (p -value = 0,027).

Chart 1 – Follow-up – Hearing screening (Click-ABR) in the first three years of life of infants with CZS

HEARING SCREENING	1 st YEAR OF LIFE				2 nd YEAR OF LIFE		3 rd YEAR OF LIFE	
	First Exam		Retest		LIFE		LIFE	
	n = 138	%	n = 23	%	n = 89	%	n = 92	%
Passed in both ears	108	78,3	13	56,6	72	80,9	83	90,3
Failed in both ears	14	10,1	5	21,7	6	6,7	4	4,3
Failed in one ear	16	11,6	5	21,7	11	12,4	5	5,4

Chart 2 – Follow-up – Type of hearing loss in the first three years of life of infants with CZS

TYPE OF HEARING LOSS	1 st YEAR OF LIFE		2 nd YEAR OF LIFE		3 rd YEAR OF LIFE	
	n = 17	%	n = 17	%	n = 9	%
Conductive	7	41,2	10	58,8	3	33,3
Sensorineural	10	58,8	7	41,2	6	66,7

Chart 3– Last Frequency-specific Auditory brainstem response thresholds in infants with confirmed hearing loss and clinical and laboratory evidence of congenital Zika syndrome.

Case No.	Last FS-ABR				ABR
	RE		LE		
	500 Hz	2000 Hz	500 Hz	2000 Hz	
1	No response	No response	No response	No response	Bilateral profound SNHL
2	20dB nHL	15dB nHL	No response	No response	Unilateral profound SNHL (LE)
3	25dB nHL	45dB nHL	35dB nHL	35dB nHL	Bilateral mild SNHL
4	55dB nHL	75dB nHL	90dB nHL	No response	Bilateral SNHL (Moderate on right/ profound on left)
5	65dB nHL	60dB nHL	40dB nHL	75dB nHL	Bilateral moderate SNHL
6	75dB nHL	55dB nHL	45dB nHL	40dB nHL	Bilateral moderate SNHL
7	75dB nHL	85dB nHL	90dB nHL	85dB nHL	Bilateral SNHL (Moderate on right/ severe on left)
8	No response	No response	35dB nHL	25dB nHL	Unilateral profound SNHL (RE)

FS-ABR = frequency-specific ABR; RE = right ear; LE = left ear; SNHL = sensorineural hearing loss; dB = decibels; Hz = Hertz.

Table – Number of infants with Congenital Zika Syndrome (N = 138), by hearing test status and selected characteristics – Brazil, November 2015-February 2019

Characteristic (number with information available)	Sensorineural hearing loss		p-value
	Yes (N = 8)	No (N = 130)	
	n (%)	n (%)	
Degree of microcephaly	(N = 7)	(N = 108)	
Severe (>3 SD below mean for gestational age)	5 (71,4)	48 (44,4)	0,399 *
Other (<= SD below mean for gestational age)	2 (28,6)	60 (55,6)	
Gestational age at birth	(N = 8)	(N = 116)	
<37 weeks (preterm)	1 (12,5)	14 (12,1)	1,000 *
37-41 weeks (term)	7 (87,5)	101 (87,0)	
>=42weeks (postterm)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Weight x GA	(N = 8)	(N = 116)	
SGA	2 (25,0)	17 (14,7)	0,240 *
AGA	5 (62,5)	93 (80,1)	
LGA	1 (12,5)	6 (5,2)	
Self-reported rash during pregnancy	(N = 8)	(N = 113)	
Yes	7 (87,5)	84 (74,3)	0,678 *
No	1 (12,5)	29 (25,7)	
Timing of rash during pregnancy	(N = 7)	(N = 82)	
First trimester	6 (85,7)	56 (68,3)	1,000 *
Second trimester	1 (14,3)	19 (23,2)	
Third trimester	0 (0,0)	7 (8,5)	
ICU	(N = 6)	(N = 80)	
Yes	0 (0,0)	5 (6,3)	1,000 *
No	6 (100,0)	75 (93,7)	
Infant sex	(N = 8)	(N = 125)	
Female	1 (12,5)	69 (55,2)	0,027 *
Male	7 (87,5)	56 (44,8)	
Death	(N = 8)	(N = 127)	
Yes	0 (0,0)	3 (2,4)	1,000 *
No	8 (100,0)	124 (97,6)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Cephalic perimeter (cm)	29,31 ± 2,90	29,09 ± 2,18	0,783 **

(* Fisher's Exact Test (** Student's t Test)

Abbreviations: SD = standard deviation; GA = gestational age at birth; SGA = small for gestational age; AGA = appropriate for gestational age; LGA = large for gestational age; ICU = intensive care unit

DISCUSSION

The occurrence of SNHL in the general population is of about 1-3:1,000. In this sample of 138 newborns with CZS, this occurrence was of 5.8% (8 of 138), which is higher than the occurrence of hearing loss at birth in the general population. This result is exactly the same as found in our previous 2016 study with a smaller sample (4 of 69) and with only one evaluation in the first year of life.

In the first year of life, there were ten children identified with sensorineural hearing loss, but one of them was considered to be normal after a second and third FS-ABR. The first abnormal responses in this case could be the result of the maturation process of the auditory pathways. The wave V is generated primarily within the inferior colliculus. It is also the most robust ABR wave, used for electrophysiological threshold search when studying auditory function. During the initial years of life, peak latencies become progressively earlier in time and peak amplitude increases becoming more visible at lower intensities.¹⁴ Concerning the wave V, from birth to 3 years of age is the critical period for the development and this can explain the presence of an apparent hearing loss at birth that disappear in subsequent tests.¹⁵ A second child was excluded from the study due to the use of ototoxic, leaving eight cases of SNHL at the conclusion of this study.

No specific pattern was found concerning degree or laterality of the losses. All cases of SNHL have been treated with hearing aids and speech therapy, except to three of them, two that have unilateral hearing loss (Chart – patients 2 and 8) and the other (Chart – patient 1) that received a cochlear implant because of a bilateral profound sensorineural hearing loss.

It is important to say that no child considered normal on the first exam has failed on subsequent exams, which makes us believe that, in respect to its long-term course, Zika infection doesn't appear to present with progressive or late onset hearing loss as could be expected, and this data could support the recommendation of the last CDC guidance for diagnosis, evaluation and management of infants with CZS that no longer recommended a diagnostic ABR in the first year if the hearing screen is passed by automated ABR.¹⁶

However, since complete knowledge about the pathogenesis of Zika virus in the auditory system remains unknown and other viral congenital infections already showed later onset of hearing loss, like rubella syndrome, even if the viral reactivation has not been demonstrated, it would be reasonable to follow these children until at least 30 months of age, once it's already recommended by the Joint Committee on Infant Hearing that children with

risk factors for hearing loss should have a diagnostic auditory assessment by 24 to 30 months of age.^{12, 17,18}

The exact site of the lesions in the auditory system caused by Zika virus is still uncertain, and the data here presented does not allow us to clarify this issue. Audiological tests addressed to central auditory process evaluation, could provide useful information on this, and are being conducted, although the severe neuromotor handicap usually present on these children with CZS represents a major limitation for the investigation depending on behavioral manifestations.¹⁹ Long latency ABR tests also has been used for this purpose, with the advantage of not being affected by the neurological impairment, but definitive results are still not available.

Although more than 70% of the children with sensorineural hearing loss had severe microcephaly, there was no statistical difference between the groups with and without SNHL in this study. In our previous publication, all the affected children where in the severe microcephaly group. Also, in other study with visual impairment, the severity of the microcephaly and the maternal infection in the first trimester of pregnancy appeared to be risk factors for ocular abnormalities.²⁰ Nevertheless, this information should be interpreted with caution due the small sample size in the affected group. The only characteristic that was statistically significant different in relation to sensorineural hearing loss was the infant sex, but there is no known cause to justify such a finding until now.²¹ No other variables were statistically different between the groups.

This is the largest series of hearing evaluation of children with confirmed CZS ever published. However, the small affected group does not allow us to establish a precise presentation pattern of the hearing loss. Moreover, only children with the worst spectrum of the syndrome were studied leaving aside the infected children with a milder form and the asymptomatic cases. A cohort of infected pregnant women is being conducted to determine the general occurrence of SNHL in exposed children.

CONCLUSION

Sensorineural hearing loss is a part of congenital Zika syndrome presentation and it seems to be present since birth with no late-onset or progressive behavior. Aspects of the whole mechanism of hearing impairment like auditory cortex damage and subsequently central hearing processing remain unclear. Further studies are needed to better clarify the topography of hearing loss, using image evaluation and electrophysiological evaluation of the auditory

pathways and the auditory cortex, such as the investigation of the long latency auditory evoked potentials and central auditory processing.

REFERENCES

1. Aragão MFVV, Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901. doi.org/10.1136/bmj.i1901
2. Linden V, Rolim Filho EL, Lins OG, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;354:i3899. doi.org/10.1136/bmj.i3899
3. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection, 1-3. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79. doi.org/10.5935/0004-2749.20160002
4. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection—Brazil, November 2015–May 2016, 917-9. *MMWR*. 2016;65.
5. Linden V, Pessoa A, Dobyns W, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR*. 2016;65(47).
6. Carpio-Orantes L. Congenital Zika syndrome, time to communicate experiences. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018. doi:10.1080/14767058.2018.1465916
7. Ventura CV, Ventura LO. Ophthalmologic manifestations associated with Zika virus infection, 161-6. *Pediatrics*. 2018;141(2). doi: 10.1542/peds.2017-2038E
8. Wheeler AC. Development of Infants With Congenital Zika Syndrome: What do we know and what can we expect? 154-60. *Pediatrics*. 2018;141(2). doi:10.1542/peds.2017-2038D
9. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project, 857-68. *Lancet*. 2014;384(9946). doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6
10. Leal MC, Muniz FL, Neto SC et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus, 30127-6. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;30.
11. Cordeiro MT, Brito CAA, Pena, LJ, et al. Results of a Zika Virus (ZIKV) immunoglobulin M-specific diagnostic assay are highly correlated with detection of

- neutralizing anti-ZIKV antibodies in neonates with congenital disease,1897-904. *The Journal of Infectious Diseases*.2016;214.doi.org/10.1093/infdis/jiw477
12. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs, 898-921. *Pediatrics*.2007;120(4).doi.org/10.1542/peds.2007-2333
 13. Elsayed AM, Hunter LL, Keefe DH. Air and bone conduction click and tone- burst auditory brainstem thresholds using Kalman adaptive processing in nonsedated normal-hearing infants, 471-81. *Ear and Hearing*.2015;36(4).doi10.1097/AUD.000000000000155.
 14. Johnson KL, Nicol T, Zecker SG et al .Developmental plasticity in the human auditory brainstem, 4000-7. *J Neurosci*.2008;28.
 15. Sharma M, Sampan SB, Santosh K. Age-related maturation of wave V latency of auditory brainstem response in children, 97-101. *J Audiol Otol* 2016;20(2).
 16. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, et al. Update: Interim guidance for the diagnosis, evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection – United States, October 2017, 1089-99. *MMWR*.2017; 66.
 17. Dammeyer, J. Congenital rubella syndrome and delayed manifestations, 1067-70. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010; 74(9).
 18. Goderis J, De Leenheer E, Smets K et al. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014;134;972.
 19. Pessoa A, Linden V, Yeargin-Allsopp M, et al. Motor abnormalities and epilepsy in infants and children with evidence of congenital Zika virus infection, 167-79. *Pediatrics*. 2018;141(2).
 20. Ventura CV, Maia M, Travassos SB et al. Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection, 912-8. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(8). doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.1784.
 21. Fowler, Karen B. et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of pediatrics*, v. 130, n. 4, p. 624-630, 1997.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa se propôs a avaliar e acompanhar a audição de crianças com diagnóstico de SCZ durante os primeiros três anos de vida com o intuito de verificar o possível aparecimento de perda auditiva tardia ou progressiva nesta população, de forma semelhante ao que ocorre em outras infecções congênitas.

De fato, na população da nossa pesquisa, foi constatada uma ocorrência maior de perda auditiva ao nascimento nas crianças com SCZ em comparação à encontrada na população geral, sugerindo que o ZIKV é realmente um fator de risco para perda auditiva. No entanto, não observamos perda auditiva progressiva ou de aparecimento tardio. Tais achados ratificam as últimas orientações do *Centers for Disease Control and Prevention* para diagnóstico, avaliação e acompanhamento de crianças com SCZ, que não mais recomendam um PEATE de diagnóstico no primeiro ano de vida se o PEATE-A realizado na triagem auditiva for considerado normal.

Como a SCZ é uma patologia de aparecimento relativamente recente e o completo mecanismo da deficiência auditiva associada à mesma ainda não é inteiramente conhecido, são necessários mais estudos a fim de esclarecer melhor a topografia da perda auditiva utilizando estudos com avaliação por imagem e avaliação eletrofisiológica das vias auditivas e do córtex auditivo, como por exemplo a pesquisa do potencial de longa latência e o processamento auditivo central.

REFERÊNCIAS

- ADEGOKE, Oluwasesan et al. Localized surface plasmon resonance-mediated fluorescence signals in plasmonic nanoparticle-quantum dot hybrids for ultrasensitive Zika virus RNA detection via hairpin hybridization assays. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 94, p. 513-522, 2017.
- ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **Bmj**, v. 353, p. i1901, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil**. Bol. Epidemiológico da SVS/MS [Internet]. 2015;46(34):1–3. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/19/Microcefalia-bol-final.pdf>>. Último acesso em 20 jun. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil-ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>>. Último acesso em: 20 jun. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**. Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Distrito Federal, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>>. Último acesso em: 20 jun. 2019.
- CAUCHEMEZ, Simon et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection**, 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6641a1.htm>>. Último acesso em: 20 jun. 2019.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Zika virus**, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/zika/>>. Último acesso em: 20 jun. 2019.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Zika vírus, Test Specimens – At Time of Birth**, 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html>>. Último acesso em: 20 jun. 2019.

COHEN, Brandon E.; DURSTENFELD, Anne; ROEHM, Pamela C. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. **Trends in hearing**, v. 18, p. 2331216514541361, 2014.

COSTELLO, Anthony et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406, 2016.

DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy—Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, 2016.

EICKMANN, Sophie Helena et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika Zika virus congenital syndrome Síndrome de la infección congénita del virus Zika. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 7, p. e00047716, 2016.

ENFISSI, Antoine et al. Zika virus genome from the Americas. **The Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 227-228, 2016.

FELLNER, Chris. Zika virus: anatomy of a global health crisis. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 41, n. 4, p. 242, 2016.

FOULON, Ina et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. **The Journal of pediatrics**, v. 153, n. 1, p. 84-88, 2008.

FOWLER, Karen B.; BOPPANA, Suresh B. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. **Journal of clinical virology**, v. 35, n. 2, p. 226-231, 2006.

FOWLER, Karen B. et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. **The Journal of pediatrics**, v. 130, n. 4, p. 624-630, 1997.

GODERIS, Julie et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. **Pediatrics**, v. 134, n. 5, p. 972-982, 2014.

HONEIN, Margaret A. Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection during Pregnancy. 2018.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING et al. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, n. 4, p. 898-921, 2007.

KUMAR, Ashutosh et al. A possible mechanism of Zika virus associated Microcephaly: imperative role of retinoic acid response element (RARE) consensus sequence repeats in the viral genome. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 403, 2016.

LANCIOTTI, Robert S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232, 2008.

LEAL, Mariana C. et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection—Brazil, November 2015–May 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016.

LESSLER, Justin et al. Assessing the global threat from Zika virus. **Science**, v. 353, n. 6300, p. aaf8160, 2016.

LEWIS, Doris Ruthy et al. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. **Brazilian Journal of otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, 2010.

LOWE, Rachel et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 1, p. 96, 2018.

LUCEY, Daniel; CUMMINS, Hannah; SHOLTS, Sabrina. Congenital Zika Syndrome in 2017. **Jama**, v. 317, n. 13, p. 1368-1369, 2017.

NEU, Natalie; DUCHON, Jennifer; ZACHARIAH, Philip. TORCH infections. **Clinics in perinatology**, v. 42, n. 1, p. 77-103, 2015.

NGUYEN, Kerrie K.; O'BRIEN, Brigid E.; STEELE, Russell W. Zika Virus: The New Rubella Epidemic. **Clinical pediatrics**, v. 56, n. 3, p. 213-216, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas**, 2015. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=32405>. Acesso em 29 nov. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Zika virus**, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>>. Acesso em: 21 jul. 2017.

PASS, Robert F. et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. **Journal of clinical virology**, v. 35, n. 2, p. 216-220, 2006.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco**. Versão N° 02. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde, 2015.42p. Disponível em: <http://estaticog1.globo.com/2015/12/03/3293a8_cd11af48d2df47aeaf98b9dc1d757485.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2017.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde, Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos, Vigilância das Síndromes Congênicas e Neurológicas Relacionadas às Arboviroses. **Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco**. Pernambuco: Secretaria de Saúde, 2017. 43 p.:(Série A – Normas e Manuais Técnicos). Disponível em:

<https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_af73f07e7a4f4e4e89561c4151748102.pdf>. Último acesso em: 20 jun. 2019.

POSSAS, Cristina. Zika: what we do and do not know based on the experiences of Brazil. **Epidemiology and health**, v. 38, 2016.

RELICH, Ryan F.; LOEFFELHOLZ, Michael. Zika Virus. **Clinics in Laboratory Medicine**, 2017.

ROGERS, Kara. Zika virus. **Britannica Academic, Encyclopædia Britannica**, 2017.

SCHWARTZ, David A. The origins and emergence of Zika virus, the newest TORCH infection: What's old is new again. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 141, n. 1, p. 18-25, 2016.

THE INTERNATIONAL FETAL AND NEWBORN GROWTH CONSORTIUM FOR THE 21st CENTURY. **INTERGROWTH-21st Newborn Size at Birth Chart**, 2015. Disponível em: <<https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-newborn-size-birth-chart/>>. Acesso em: 29 julho 2019.

ZANLUCA, Camila et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

(Para responsável legal pelo menor de 18 anos – Resolução 466/12)

Título da Pesquisa: “**ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**”

1. INTRODUÇÃO

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) _____ (ou menor que está sob sua responsabilidade) para participar, como voluntário (a), da pesquisa "Acompanhamento audiológico de crianças com síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika". Você foi selecionado por intermédio da central de regulação da Secretaria Estadual de Saúde (SES) e sua participação não é obrigatória. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Hospital Agamenon Magalhães. Essa pesquisa é de responsabilidade da pesquisadora Mariana de Carvalho Leal Gouveia, residente na Rua General Abreu e Lima, 65, apto 901, Tamarineira CEP: 52041-040, e-mail marianacleal@hotmail.com, telefone de contato (81) 992331521. Também participam desta pesquisa os pesquisadores Tamires Sales, telefone de contato (81) 999827392, Cristiane Marcela Santos Silva, telefone de contato (81) 999606905, Lilian Muniz, (81) 34161634, Silvio Caldas (81) 34161635 e Rebeqa Jacques (81) 987155318. Se decidir autorizar o menor pelo qual é responsável a participar da mesma, é importante que leia as informações a seguir sobre a pesquisa e o papel do seu filho (a) enquanto participante dela. Neste momento, você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. No caso de você decidir retirar o seu filho (a) do estudo, deverá notificar ao profissional e/ou pesquisador que o estejam atendendo. Caso queira autorizar a participação do seu filho (a) na pesquisa é preciso entender a natureza e os riscos da participação dele e dar, aqui, o seu consentimento livre e esclarecido, rubricando as folhas e assinando ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

2. OBJETIVO

Este estudo tem por objetivo avaliar os possíveis problemas auditivos sofridos pelas crianças nascidas com síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika.

3. PROCEDIMENTO DO ESTUDO

Se concordar em participar, você será submetido a uma entrevista em que responderá a um questionário acerca dos dados do pré-natal, parto, genitora e recém-nascido. Permitirá também que o pesquisador e sua equipe tenham acesso ao prontuário do paciente em questão, a fim de resgatar os resultados dos exames de triagem auditiva neonatal já realizados. Os resultados dos exames serão analisados na consulta de retorno ao ambulatório de Otorrinolaringologia no Hospital Agamenon Magalhães, onde, a depender dos mesmos, cada caso terá a sua condução terapêutica. Os dados serão arquivados junto ao pesquisador responsável por um período de cinco anos. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

4. DESCONFORTOS, INCOVENIÊNCIA, INCÔMODOS E RISCOS

O exame otorrinolaringológico no paciente pode provocar discreto desconforto durante otoscopia, rinoscopia e oroscopia. Serão realizados também exames auditivos, porém não são exames invasivos e não determinam qualquer risco adicional ao paciente.

5. BENEFÍCIOS E DEVOLUÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos serão repassados para os participantes da pesquisa por meio de consultas de acompanhamento no ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital Agamenon Magalhães e Hospital das Clínicas. Nelas, eles serão informados acerca dos próximos passos para o tratamento e condução de cada caso. Desta forma, visamos auxiliar no estabelecimento de ações de promoção de saúde destes pacientes e suas famílias.

6. RELEVÂNCIA DA PESQUISA

A importância desta pesquisa está em proporcionar o conhecimento dos possíveis danos audiológicos sofridos pelas crianças nascidas com síndrome congênita secundária à infecção pelo Vírus Zika. Tais alterações podem trazer repercussões para o desenvolvimento desses indivíduos, então diagnosticá-las o mais precocemente possível se faz essencial para que sejam realizadas medidas terapêuticas eficazes para cada caso específico.

7. CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Todas as informações obtidas mediante a sua participação neste estudo não poderão ser mantidas em estrita confidencialidade, pois algumas delas podem vir a ser solicitadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o projeto deste trabalho. No entanto, você não será identificado quando o conteúdo de suas informações for utilizado, seja para propósitos de

publicação científica ou educativa. Os dados a serem publicados serão impessoais e integrados ao conjunto daqueles dos demais voluntários da pesquisa. A sua identidade e os seus dados de caráter pessoal específico, em tudo que depender da pesquisadora dentro do respeito à lei, serão mantidos em absoluto sigilo.

8. PARA OBTER INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Você deve dar ou não o consentimento para participar da pesquisa, tendo plena liberdade para aceitar participar ou recusar-se a participar da mesma. Tem o direito de continuar até o final da coleta de dados ou desistir da participação a qualquer momento. Caso você venha a ter algum problema diretamente ligado à pesquisa, ou tenha mais perguntas sobre a mesma, pode entrar em contato com a pesquisadora Mariana de Carvalho Leal Gouveia, que é a orientadora responsável por esta pesquisa, pelo telefone (81) 992331521, cujo endereço eletrônico é marianacleal@hotmail.com.

9. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este Termo de Consentimento. Declaro que fui informado sobre o objetivo, os métodos e procedimentos da pesquisa, as inconveniências, riscos, benefícios da mesma. Por isso coloco minha assinatura ao final do documento, logo a seguir. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Estudos do Hospital Agamenon Magalhães que funciona no próprio Hospital Agamenon Magalhães, localizado na ESTRADA DO ARRAIAL, 2723 – CASA AMARELA – 3º ANDAR – CEP 52051-380, RECIFE – PE – BRASIL.

Confirmo também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade na relação com os pesquisadores. Dou o meu consentimento de livre e espontânea vontade e sem reservas, para participar como voluntário desta pesquisa.

Recife, _____ de _____ de 201

Assinatura da pesquisadora Local/Data

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo “Acompanhamento audiológico de crianças com síndrome congênita associada à infecção pelo Vírus Zika”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade para mim ou para o (a) menor em questão.

Recife, ____ de _____ de 201

Assinatura do (da) responsável Local/Data

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (Não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome e Assinatura da testemunha Local/Data

Nome e Assinatura da testemunha Local/Data

APÊNDICE B – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

TELEFONE CONTATO:

PROTOCOLO SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA

Data da entrevista: _____ Origem do encaminhamento: _____

Dados pessoais

Nome da criança:

Genitora: _____ Idade: _____

RG: _____ DN: _____ Sexo: MASCULINO () FEMININO ()

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Idade Gestacional: _____ Perímetro cefálico: _____ Peso ao

nascimento: _____ Altura: _____

PIG ()

AIG ()

GIG ()

Intercorrências no trabalho de parto: SIM () NÃO ()

Se sim, quais? _____

Apgar 1º minuto: () Apgar 5º minuto: ()

Necessidade de intubação na sala de parto SIM () NÃO ()

Necessidade de UTI SIM () NÃO ()

Icterícia neonatal SIM () NÃO ()

Antecedentes pré-natais e maternos

Doenças maternas na gestação:

Exposição a substâncias tóxicas com potencial teratogênico:

drogas ilícitas () _____

álcool () _____

outras _____

Sinais e sintomas sugestivos de infecção SIM () NÃO ()

Presença de rash cutâneo SIM () NÃO ()

Se sim, em que idade gestacional? _____

Antecedentes familiares:

Transtornos genéticos SIM () NÃO () QUAL _____

Microcefalia SIM () NÃO () QUEM: _____

Exame Otorrinolaringológico:• **Otoscopia:**

OD: _____

OE: _____

• **Oroscopia:** NORMAL ()

Se alterações, quais? _____

• **Rinoscopia:** NORMAL ()

Se alterações, quais? _____

Resultados de exames:

- **TAC de crânio sem contraste (/ /):** NORMAL ()

Se alterações, quais? _____

- **Emissões Otoacústicas (/ /):** OD _____ OE _____

- Reflexo cócleo-palpebral PRESENTE () AUSENTE ()

- **BERA Click (/ /):**

OD _____ OE _____

- **BERA Tone Burst (/ /):** NORMAL ()

Se alterações, quais? _____

DISFAGIA

Disfagia: sim () nao ()

Se sim, especificar a queixa: _____

PRINCIPAL SINTOMA: _____

INÍCIO DO SINTOMA _____

Infecção respiratória (N de episódios): _____

Via de alimentação oral exclus (), USO DE ESPESSANTE() sonda exclus () GTT

exclus: ()

TEMPO NECESSÁRIO PARA ALIMENTAR-SE:

IRRITABILIDADE DURANTE A DIETA: () SIM () NÃO

RONCO: () SIM () NÃO

ANEXO A – REQUERIMENTOS PARA SUBMISSÃO À REVISTA JAMA PEDIATRICS

How Do I?

Format My Manuscript

[Manuscript Preparation and Submission Requirements](#)

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted online via the [online manuscript submission and review system](#).

At the time of submission, complete contact information (affiliation, postal/mail address, email address, and telephone numbers) for the corresponding author is required. First and last names, email addresses, and institutional affiliations of all coauthors are also required. After the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an acknowledgment confirming receipt and a manuscript number. Authors will be able to track the status of their manuscripts via the online system. After manuscript submission, all authors of papers under consideration for publication will be sent a link to the Authorship Form to complete and submit (see [sample Authorship Form](#)). See other details in these instructions for additional requirements.^{2,4}

Cover Letter

Include a cover letter and complete contact information for the corresponding author (affiliation, postal/mail address, email address, and telephone number) and whether the authors have published, posted, or submitted any related papers from the same study (see [Previous Publication, Preprint Server Posting, and Related Manuscripts and Reports](#)).

Manuscript Style

Manuscripts should be prepared in accordance with the [AMA Manual of Style](#), 10th edition,² and/or the [ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#).⁴

Manuscript Components

Include in the manuscript file a title page, abstract, text, references, and as appropriate, figure legends and tables. Start each of these sections on a new page, numbered consecutively, beginning with the title page. Figures should be submitted as separate files (1 file per figure) and not included in the manuscript text.

Recommended File Sizes

We recommend individual file sizes of no more than 500 kB and not exceeding 1 MB, with the total size for all files not exceeding 5 MB (not including any video files).

Manuscript File Formats

For submission and review, please submit the manuscript as a Word document. Do not submit your manuscript in PDF format.

Use 10-, 11-, or 12-point font size, double-space text, and leave right margins unjustified (ragged).

Title Page

The title page should be the first page of your manuscript file. It should include a manuscript title; the full names, highest academic degrees, and affiliations of all authors (if an author's affiliation has changed since the work was done, the new affiliation also should be listed); name and complete contact information for corresponding author; and manuscript word count (not including title, abstract, acknowledgment, references, tables, and figure legends).

Title

Titles should be concise, specific, and informative.^{2(p8)} Please limit the length of titles to 150 characters for reports of research and other major articles and 100 characters for Editorials, Viewpoints, Commentaries, and Letters. For scientific manuscripts, do not use overly general titles, declarative titles, titles that include the direction of study results, or questions as titles. For reports of clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews, include the type of study as a subtitle (eg, A Randomized Clinical Trial, A Meta-analysis, A Systematic Review). For reports of other types of research, do not include study type or design in the title or subtitle.

Other Observational Studies

These manuscripts include Cohort Study, Case-Control Study, Cross-sectional Study, Case Series, Economic Evaluation, Decision Analytical Model, Comparative Effectiveness Research, Genetic Association Study, Diagnostic/Prognostic Study, Quality Improvement Study, Survey Study, and Qualitative Study. Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis; the design and methods (including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria and/or participation or response rates, or data sources, and how these were selected for the study); the essential features of any interventions or exposures; the main outcome measures; the main results of the study; a discussion section placing the results in context with the published literature and addressing study limitations; and the conclusions and relevant implications for clinical practice or health policy. Data included in research reports must be original and should be as timely and current as possible (see [Timeliness of Data](#)). Follow [EQUATOR Reporting Guidelines](#).

A structured abstract is required; for more information, see instructions for preparing [Abstracts for Reports of Original Data](#). A list of 3 Key Points is required (see guidance on preparing [Key Points](#)). Maximum length: 3500 words of text (not including abstract, tables, figures, acknowledgments, references, and supplemental material) with no more than a total of 5 tables and/or figures and no more than 50-75 references.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA DE CRIANÇAS COM SUSPEITA INFECÇÃO CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS

Pesquisador: Mariana de Carvalho Leal Gouveia

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54085516.5.0000.5197

Instituição Proponente: Hospital Agamenon Magalhães - HAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.472.742

Apresentação do Projeto:

A fundamentação teórica foi apresentada de forma adequada a ponto de demonstrar a importância do projeto de pesquisa, sendo apresentada como justificativa o número de casos de recém nascidos com microcefalia e de gestantes acometidas por infecção por Zika vírus, notificados no Brasil e no Estado de Pernambuco, atinge proporções maiores a cada dia e a necessidade conhecer as características clínicas desta

nova entidade, que passa a fazer parte do diagnóstico diferencial das infecções congênitas.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos geral e específicos foram apresentados de forma adequada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram apresentados corretamente.

Riscos apresentados: Os pacientes não serão submetidos a nenhum risco adicional.

O benefício do estudo é conhecer melhor as características relacionadas a microcefalia relacionada a provável infecção por Zika vírus. É considerado benefício também a avaliação e seguimento, o que já está previsto pela assistência, possibilitando a identificação precoce de alterações associadas e com isso possibilitando a intervenção adequada e precoce.

Endereço: Estrada do Arraial, 2723

Bairro: Prédio Anexo a Emergência Geral

CEP: 52.051-380

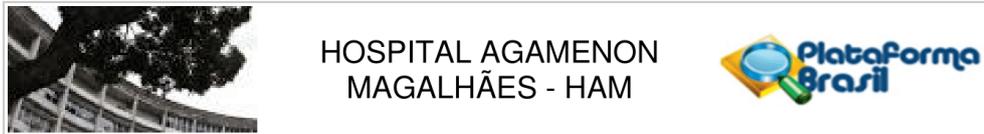
UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1769

Fax: (81)3048-0117

E-mail: cepham@hotmail.com.br



Continuação do Parecer: 1.472.742

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresentação adequada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Preenche as exigências

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em consonância com o Parecer do Relator, Termos apresentados no Projeto são adequados e preenchem as exigências.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_665161.pdf	10/03/2016 23:42:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOZIKA.pdf	10/03/2016 23:42:36	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Outros	LattesCrisMarcela.pdf	10/03/2016 23:40:57	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Confidencialidadecompleto.pdf	09/03/2016 08:59:24	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/03/2016 00:42:02	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	08/03/2016 00:41:43	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMADETALHADO.pdf	08/03/2016 00:29:59	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Outros	lattesTAMIREs.pdf	08/03/2016 00:17:10	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito

Endereço: Estrada do Arraial, 2723

Bairro: Prédio Anexo a Emergência Geral

CEP: 52.051-380

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1769

Fax: (81)3048-0117

E-mail: cepham@hotmail.com.br



Continuação do Parecer: 1.472.742

Outros	LATTESSILVIOCALDAS.pdf	08/03/2016 00:16:49	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Outros	LATTESREBEKA.pdf	08/03/2016 00:16:03	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAOHAM.pdf	08/03/2016 00:09:32	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Outros	LATTESLILIAN.pdf	08/03/2016 00:07:18	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Outros	LATTESMARIANA.pdf	08/03/2016 00:06:16	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_hc.pdf	08/03/2016 00:03:06	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	18/02/2016 22:54:34	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	18/02/2016 22:53:05	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	18/02/2016 04:23:53	Mariana de Carvalho Leal Gouveia	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 31 de Março de 2016

Assinado por:
CARLOS ALBERTO SÁ MARQUES
(Coordenador)

Endereço: Estrada do Arraial, 2723
Bairro: Prédio Anexo a Emergência Geral **CEP:** 52.051-380
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3184-1769 **Fax:** (81)3048-0117 **E-mail:** cepham@hotmail.com.br