



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

NATHÁLIA ANAISSI ROCHA PESSOA

**AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM CRIANÇAS
COM PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS**

Recife,
2020

NATHÁLIA ANAISSI ROCHA PESSOA

**AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM CRIANÇAS
COM PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS**

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: Audição e Linguagem

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Mariana de Carvalho Leal Gouveia.

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª Lilian Ferreira Muniz.

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

P475a Pessoa, Nathália Anaissi Rocha.
Avaliação das imagens da ressonância magnética em crianças com perda auditiva neurosensorial congênita por Zika vírus / Nathália Anaissi Rocha Pessoa. – 2020.
64 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Mariana de Carvalho Leal Gouveia.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Comunicação Humana. Recife, 2020.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Zika vírus. 2. Microcefalia. 3. Perda auditiva neurosensorial. I. Gouveia, Mariana de Carvalho Leal (Orientadora). II. Título.

610 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2020-152)

NATHÁLIA ANAISSI ROCHA PESSOA

**AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM CRIANÇAS
COM PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS**

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: 28/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

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

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

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

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Aragão (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

MEMBROS SUPLENTES

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

Prof^ª. Dr^ª. Mirella Bezerra Rodrigues Vilela (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho ao meu filho, Théo, que me fez pensar várias vezes em desistir, mas também por ele, segui em frente. A ele, que me mostrou o quanto posso ser forte e frágil e a imensidão do amor.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos não serão muito convencionais, não que eu não precise agradecer a Deus, aos meus pais, ao meu marido, aos meus professores e a todos que contribuíram com essa dissertação. Para vocês, o meu muito obrigada.

Mas os meus agradecimentos especiais vão, inicialmente, para mim. A gente nunca se agradece e mesmo pensando em desistir várias vezes, resisti e hoje estou orgulhosa e satisfeita.

E a gradeço a minha orientadora, Dra Mariana, que respeitou os meus primeiros meses de maternidade, deixando que eu os vivesse “sem lembrar” que existia um mestrado para concluir e que fez muito mais que a sua função de orientadora. Utilizou muitos dos seus domingos para conseguirmos terminar esse projeto e eu nunca teria coragem de desistir ao vê-la fazendo isso. Assim, como Dra Fátima que também nos ajudou bastante, sendo fundamental para realização dessa dissertação.

RESUMO

O Zika vírus (ZikV) é um flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes*. Na forma congênita pode ser grave acometendo, principalmente, o sistema nervoso. A vigilância e a avaliação constantes de novos casos são importantes para conhecer e descrever a extensão fenotípica dos seus possíveis danos, assim como suas possíveis repercussões audiológicas. O presente estudo tem como objetivo avaliar os aspectos anatômicos das vias auditivas periférica e central por meio de exame de imagem, relacionando com aspectos funcionais auditivos e da comunicação, em crianças com síndrome congênita relacionada ao ZikV (SCZV). Trata-se de um estudo transversal com dois grupos: A (9 crianças com SCZV e perda auditiva neurosensorial - PANS) e B (27 crianças com SCZV e sem PANS). A avaliação da perda auditiva foi realizada utilizando o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) click e PEATE frequência específica. Todas as crianças realizaram ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e algumas de orelha interna. As imagens foram avaliadas por neurorradiologista e três otorrinolaringologistas. Dos 4 pacientes com PANS que tinham imagem de orelha interna, dois apresentaram hipoplasia do nervo coclear ipsilateral à PANS profunda. Foi encontrada associação entre atraso das habilidades comunicativas e hipoplasias de parênquimas frontal inferior (p 0,022) e temporal (p 0,031). Estudos para acompanhamento das habilidades auditivas e comunicativas dessa população relacionando esses achados de imagem em grupo de pacientes com espectro mais amplo da síndrome são necessários para melhor esclarecimento da influência do dano encefálico sob essas habilidades.

Palavras chave: Zika vírus. Microcefalia. Perda auditiva neurosensorial.

ABSTRACT

The Zika virus (ZikV) is a flavivirus transmitted by the Aedes mosquito. In the congenital form, it can be severe, affecting mainly the nervous system. Constant surveillance and evaluation of new cases is important to know and describe the phenotypic extent of possible congenital infections associated with ZikV, as well as their possible audiological repercussions. The present study aims to evaluate the anatomical aspects of the peripheral and central auditory pathways through image examination, relating to functional auditory and communication aspects, in children with congenital syndrome related to ZikV (SCZV). It is a cross-sectional study with two groups: A (9 children with SCZV and sensorineural hearing loss - SHL) and B (27 children with SCZV and without SHL). The hearing loss assessment was performed using the brainstem auditory evoked potential click and specific frequency. All children underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI) of the skull and some of the inner ear. The images were evaluated by a neuroradiologist and three otorhinolaryngologists. Of the 4 patients with SHL who had an inner ear image, two had hypoplasia of the cochlear nerve ipsilateral to profound hearing loss. An association was found between delayed communication skills and hypoplasia of the lower frontal parenchyma (p 0.022) and hypoplasia of the temporal (p 0.031). Studies to monitor the auditory and communication skills of this population relating these imaging findings in a group of patients with a broader spectrum of the syndrome is necessary to better clarify the influence of brain damage with these skills.

Keywords: Zika virus. Microcephaly. Sensorineural hearing loss

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Imagens de RNM de crânio em cortes axiais em aquisição T2(A e B) e sagitais (C e D) em aquisição T1 de paciente de 2 anos dentro da normalidade utilizadas como referência para avaliação dos pacientes do estudo. 27
- Figura 2 – Graduação da classificação da hipoplasia do tronco encefálico no plano sagital: Imagens de RNM corte sagital baseado em T2 representando (setas brancas) (A) uma hipoplasia leve (B) uma hipoplasia moderada e (C) uma hipoplasia grave de tronco encefálico. (D) Imagem de RNM corte sagital baseado em T1, representando uma hipoplasia gravíssima de tronco encefálico. 28
- Figura 3 – RNM de crânio cortes axiais em aquisição baseado em T2 evidenciando hipoplasia de parênquima temporal (setas brancas) (A) leve/moderada (B) grave e (C) gravíssima. 29
- Figura 4 – RNM de crânio cortes parassagitais aquisição baseado em T1 exemplificando hipoplasia de parênquimas frontal e temporal (A) leve/moderada, (B) grave e (C) gravíssima. 30

ARTIGO 1

- Figura 1 – RNM de crânio cortes axiais em aquisição baseado em T2 evidenciando hipoplasia de parênquima temporal (setas brancas) (A) leve/moderada (B) grave e (C) gravíssima. 42
- Figura 2 – RNM de crânio cortes parassagitais aquisição baseado em T1 exemplificando hipoplasia de parênquimas frontal e temporal (A) leve/moderada, (B) grave e (C) gravíssima. 43

Ressonância magnética, corte axial, aquisição em T2 FIESTA, evidenciando orelha interna e condutos auditivos internos, na seta mostrando nervo coclear esquerdo (setas brancas) (A) com diâmetro normal; (B) nervo coclear hipoplásico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Comparação entre os grupos A (crianças com SCZV e PANS) e B (crianças com SCZV e sem PANS) em relação as variáveis avaliadas na RNM	45
Tabela 2 –	Associação entre as habilidades auditiva e comunicativa e hipoplasias de parênquima frontal inferior e temporal em crianças com SCZV do grupo B	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASI	Aparelho de amplificação sonora individual
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CISS	Constructive Interference Steady State
CMV	Citomegalovírus
COMUSA	Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva
dB	Decibel
DP	Desvios-padrão
ELISA	Ensaio de imunoadsorção enzimática
EOA	Emissões otoacústicas
FIESTA	Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition
IAO	International Archives of Otorhinolaryngology
IgM	Imunoglobulina M
JCIH	Joint Committee on Infant Hearing
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MS	Ministério da Saúde
PANS	Perda auditiva neurossensorial
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
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
RNM	Ressonância nuclear magnética
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
SCZV	Síndrome congênita associada ao Zika vírus
SES/PE	Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TAN	Triagem auditiva neonatal
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TORCHS	Acrônimo que representa algumas infecções congênitas (Toxoplasmose, Rubeola, Citomegalovírus, Herpes simples, Sífilis)
ZikV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1	SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA AO ZIKA VÍRUS.....	16
3.2	CARACTERÍSTICAS NEURORRADIOLÓGICAS DA SCZV	17
3.3	HABILIDADES AUDITIVAS E DE LINGUAGEM.....	18
3.4	ZIKA E PERDA AUDITIVA	19
4	METODOLOGIA	23
4.1	DESENHO DO ESTUDO	23
4.2	LOCAL DO ESTUDO	23
4.3	PERÍODO DE REFERÊNCIA.....	23
4.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	23
4.5	VARIÁVEIS.....	24
4.6	MÉTODO.....	26
4.7	ANÁLISE DE DADOS	32
4.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	32
5	RESULTADOS	34
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	53
	APÊNDICE B – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO	57
	APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DA FUNÇÃO AUDITIVA E DE LINGUAGEM	60
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	62

1 INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZikV) foi inicialmente isolado em 1947 e, em 1952, anticorpos contra ele foram identificados em humanos (DICK, 1952). É um flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes*, que causa um quadro clínico semelhante ao da dengue, incluindo febre, cefaléia, mal-estar, artralgia, mialgia, rash maculopapular e conjuntivite. Após longo período de relatos esporádicos de infecção em humanos, duas grandes epidemias ocorreram em 2007 na Micronésia e em 2013-2014, na Polinésia Francesa, de onde foi espalhado para outros países, incluindo o Brasil, particularmente na região nordeste, onde a afecção tomou maiores proporções no início de 2015 (ZANLUCA et al., 2018).

A síndrome congênita associada à infecção pelo ZikV consiste em uma série de malformações congênitas encontradas em crianças infectadas com o ZikV 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, idade e idade gestacional ao nascimento), desproporção craniofacial, convulsões, espasticidade, hiperreflexia, irritabilidade, disfunção cerebral, disfagia, perda auditiva, danos oculares, contraturas articulares, hipertonia muscular, artrogripose, dentre outros. (Ministério da Saúde, 2017; *Centers for Disease Control and Prevention*, 2019; LEAL, 2016a; ARAGÃO et al., 2016; VENTURA, 2016; SCHULER-FACCINI et al. 2015).

Alguns estudos foram publicados a cerca dessas alterações congênitas que estão sendo possivelmente relacionadas à infecção congênita pelo ZikV. Há também relatos de perda auditiva neurossensorial associada ao ZikV, inclusive incluindo a perda auditiva como uma das manifestações clínicas que compõe a síndrome congênita do Zika vírus (SCZV) (LEAL et al., 2016a). Contudo, há a hipótese que essa perda auditiva não esteja relacionada apenas aos danos periféricos da via auditiva, podendo ser que as alterações neurológicas interfiram nas habilidades auditivas e comunicativas dessas crianças.

Portanto, ainda são necessárias mais pesquisas para esclarecer a etiopatogenia e o topodiagnóstico relacionados a essa perda auditiva, sendo os exames de imagem, como a Ressonância Nuclear Magnética (RNM), uma das maneiras de auxiliar nesse esclarecimento.

O atual estudo foi organizado em capítulos. Este corresponde à apresentação do tema escolhido, o qual foi mais amplamente explorado no terceiro capítulo, onde é abordado o

referencial teórico do mesmo tema. O segundo capítulo traz os objetivos do estudo. O quarto capítulo compreende a metodologia do estudo e explica detalhadamente todos os procedimentos utilizados para a execução deste trabalho. Os resultados foram apresentados no quinto capítulo na forma de um artigo original intitulado: “Avaliação das imagens da Ressonância Magnética em crianças com perda auditiva neurossensorial congênita por Zika vírus”, que será submetido para publicação à revista *American Journal of Neuroradiology* cujo fator de impacto é 3,653. O artigo foi formatado de acordo com as normas da revista para a qual será enviado. Por último, o capítulo seis aborda as considerações finais deste estudo.

Além disso, o presente trabalho já foi aprovado para apresentação oral no Congresso Europeu de Radiologia que ocorrerá em Viena, mas foi adiado devido à pandemia do Coronavírus, e aguarda aprovação para apresentação no Congresso Americano de Radiologia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os aspectos anatômicos da via auditiva periférica e central através de exame de imagem (Ressonância Nuclear Magnética), relacionando com aspectos funcionais auditivos e de comunicação, em crianças com síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus com perda auditiva neurossensorial e sem perda auditiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os achados da RNM nos dois grupos.
- Relacionar os achados de imagem de sítios anatômicos, que integram a via auditiva periférica e tronco encefálico em crianças com SCZV com e sem perda auditiva.
- Relacionar os achados de imagem de estruturas que integram a via auditiva central em crianças com SCZV sem perda auditiva com a habilidade auditiva.
- Relacionar os achados de imagem de estruturas que integram áreas corticais relacionadas a linguagem em crianças com SCZV e sem perda auditiva com a habilidade de comunicação.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA AO ZIKA VÍRUS

Em 2015, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil notificou um aumento de 15 vezes dos casos de microcefalia no estado de Pernambuco. Em 28 de novembro de 2015, com base nos resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, além da identificação do vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia e da identificação de ZikV em tecido de recém-nascido com microcefalia que evoluiu para óbito no estado do Ceará, o MS reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil com a infecção pelo ZikV durante a gestação. (OLIVEIRA; COELHO; FRANÇA, 2015).

A partir de então classificou esse evento como potencial Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, suscitando novos alertas de órgãos internacionais como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) Europeu sobre a possível associação de microcefalia com o recente surto de infecção pelo ZikV. Desde então, as medidas tomadas para controlar o surto viral foram intensificadas e uma força tarefa foi criada para investigar as consequências da infecção por ZikV durante a gravidez (OLIVEIRA; COELHO; FRANÇA, 2015).

Como é difícil confirmar a infecção pelo ZikV retroativamente, uma vez que os testes imunológicos e sorológicos podem apresentar reação cruzada com outros flavivírus, especialmente o vírus da dengue, o relato de uma mãe com erupções cutâneas durante a gestação foi usado como um indicador indireto de uma potencial infecção pelo ZikV (LANCIOTTI; KOSOY; LAVEN, 2007).

Então, o MS desenvolveu um protocolo detalhado de notificação e investigação de todas as crianças com microcefalia (perímetro cefálico igual ou maior que 2 desvios-padrão [DP] abaixo da média para sexo e idade gestacional no nascimento) e todas as mulheres com suspeita de infecção pelo ZikV durante a gestação, implementado nacionalmente e criou um registro de casos incidentes de microcefalia e dos resultados da gravidez entre mulheres com suspeita de terem sido infectadas pelo ZikV durante a gestação.

A microcefalia que foi a manifestação inicialmente mais evidente da SCZV pode ocorrer em outros quadros de infecções congênicas como a toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus - CMV, herpes e sífilis (TORCHS). Moore et al (2017) descreveu características que diferem a SCZV de outras infecções congênicas (TORCHS) pelos seguintes fatores: microcefalia severa

e colapso de crânio; afinamento do córtex cerebral com calcificações subcorticais; cicatriz macular e manchas retinianas pigmentares focais; contraturas congênicas; hipertonia e sintomas extrapiramidais. 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. Dessa forma, a microcefalia nem sempre está presente nas crianças com SCZV, sendo evidenciada principalmente no espectro mais grave da síndrome (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).

Como já mencionado, a SCZV consiste em uma série de malformações congênicas encontradas em crianças infectadas com o ZikV durante a gestação e, embora seu espectro clínico ainda não esteja completamente estabelecido, está associada a uma série de manifestações: microcefalia, desproporção craniofacial, convulsões, espasticidade, hiperreflexia, irritabilidade, disfunção cerebral, disfagia, perda auditiva, danos oculares, contraturas articulares, hipertonia muscular, artrogripose, dentre outros. (Ministério da Saúde, 2017; *Centers for Disease Control and Prevention*, 2019; LEAL, 2016a; ARAGÃO et al., 2016; VENTURA, 2016; SCHULER-FACCINI et al. 2015).

3.2 CARACTERÍSTICAS NEURORRADIOLÓGICAS DA SCZV

O ZikV é um vírus neurotrópico, portanto tem como alvo células progenitoras neurais, levando a um espectro mais grave de anormalidades cerebrais do que é tipicamente observado em outras infecções por TORCHS, enquanto poupa relativamente os órgãos de outros sistemas (LEVINE et al., 2017)

Como a infecção pelo ZikV atinge as células pró-genitoras neurais, quando ela ocorre nos primeiros meses de gestação, os danos ao sistema nervoso central são de grande proporção. As alterações encontradas nos exames de imagem, refletem esse dano importante ao sistema nervoso central (SNC), bem mais grave do que ocorre em outras infecções congênicas, o que já foi descrito como um padrão característico da infecção pelo ZikV com os seguintes achados: calcificações corticais e subcorticais, malformações corticais, lisencefalia, mielinização tardia,

hipoplasia do tronco cerebral e cerebello e ventriculomegalia (ARAGÃO et al., 2016; Ministério da Saúde, 2017; *Centers for Disease Control and Prevention*, 2019).

Enquanto algumas das descobertas associadas à infecção congênita pelo Zika são observadas em pacientes com outras infecções por TORCHS, existem duas imagens extremamente sugestivas do ZikV. Estas são (a) microcefalia grave com um crânio parcialmente colapsado e uma aparência em concha para as suturas e (b) calcificações grosseiras à junção das substâncias cinza e branca que nas outras infecções se apresentam em região periventriculares ou corticais, principalmente na infecção pelo CMV (LEVINE et al. 2017; SZEJNFELD et al. 2016).

A perda de volume parenquimatoso com regiões do córtex cerebral excepcionalmente finas, bem como anormalidades corticais, como lisencefalia, paquigiria e polimicrogiria em pacientes com doença congênita pelo ZikV, são semelhantes ao CMV, mas geralmente são mais extensas quando diagnosticado no útero ou logo após nascimento. Achados do corpo caloso (agenesia, disgenesia) também são bastante comuns, sendo observado em até 94% daqueles com infecção comprovada no útero. Septações nos ventrículos podem ser vistas em cerca de um terço dos fetos e neonatos documentados e infectados com ZikV (SZEJNFELD et al. 2016).

3.3 HABILIDADES AUDITIVAS E DE LINGUAGEM

O ZikV afeta as células neurais humanas, reduz seu crescimento e sua viabilidade, prejudicando a neurogênese durante o desenvolvimento fetal humano (GARCEZ et al. 2017). Considerando os indicativos do neurotropismo do ZikV e sua associação com malformações em fetos afetados, esse vírus é capaz de afetar as vias neurais auditivas ou causar malformações nos órgãos auditivos, levando ao comprometimento do seu desenvolvimento e, conseqüentemente, maior risco de comprometimento auditivo morfológico ou funcional (BARBOSA et al., 2019).

A organização cortical apropriada é a base para funções corticais mais altas, como memória, atenção e linguagem. No cérebro, há um conjunto dinâmico de regiões interconectadas que contribuem para a operação do sistema como um todo. As áreas auditivas corticais consistem principalmente no giro de Heschl (giro temporal transversal anterior), porções laterais do lobo temporal e fissura Silvana que está localizada entre os lobos frontal e temporal anteriores e continua posteriormente ao giro supra-marginal, contendo o sistema auditivo primário. Como a fissura Sylviana inclui a audição e o processamento da linguagem,

uma alteração nessa região pode comprometer essas funções no desenvolvimento infantil (MUSIEK; BARAN, 2007; BOSCARIOL et al., 2010).

Assim, mudanças severas no sistema nervoso central de recém-nascidos são uma possível origem do comprometimento auditivo central, como já demonstrado em outras condições que envolvem as vias auditivas (BOSCARIOL et al., 2011).

A integridade e o funcionamento eficaz das estruturas responsáveis pela audição são pré-requisitos para a aquisição e para o desenvolvimento da linguagem oral. Para que a criança consiga reconhecer e compreender a fala deve, portanto, apresentar-se apta a prestar atenção, detectar, discriminar e localizar sons, além de memorizar e integrar as experiências auditivas (AZEVEDO; VIEIRA; VILANOVA, 2001). As habilidades auditivas são desenvolvidas nos primeiros anos de vida e estão entre elas:

- Detecção: é a habilidade de perceber a presença ou ausência de um som.
- Localização: é a habilidade que o indivíduo tem de localizar auditivamente a origem da fonte sonora. Ocorre inicialmente lateralmente até atingir todos os ângulos.
- Atenção: é a habilidade de acompanhar um estímulo auditivo mesmo que a atenção primária esteja em outro estímulo
- Sensação sonora: é a habilidade de perceber a intensidade, a frequência e a duração de um som.
- Memória: é a habilidade de armazenar diferentes estímulos auditivos.
- Assim como: discriminação auditiva, fechamento, figura-fundo e síntese (ou integração binaural) (RAMOS; ALVAREZ; SANCHEZ, 2007).

A capacidade do indivíduo em interagir a uma sequência de atos de fala está relacionada a sua habilidade comunicativa. Desta forma, a competência comunicativa refere-se à habilidade em fazer uso da linguagem como um instrumento efetivamente interativo com outros contextos sociais. Esta competência envolve a intenção comunicativa, independente dos meios utilizados para a comunicação (MAYOR, 1991; ZORZI, HAGE, 2004).

Assim, comunicação funcional é a capacidade de emitir e compreender uma mensagem de maneira independente e eficiente, qualquer que seja seu modo de apresentação (ASHA, 1990).

3.4 ZIKA E PERDA AUDITIVA

Infecções congênitas podem afetar diferentes sistemas de órgãos e muitas estão associadas a um dano específico do cérebro, incluindo microcefalia, calcificações cerebrais, além especialmente da possibilidade de nessas crianças levar a perda auditiva como já é bem determinado principalmente na rubéola e no CMV (FOWLER; BOPPANA, 2006; FOULON et al., 2008). O que inclusive pode ocorrer de forma isolada sem outros danos evidentes podendo se manifestar como no caso da infecção pelo CMV tardiamente até os 4 anos de idade. (SCHULER-FACCINI et al., 2015; VENTURA et al., 2016; LEAL et al., 2016a).

Com a ocorrência do surto de infecção pelo ZikV no Brasil entre 2014 e 2015, inúmeros estudos demonstraram a associação entre infecção gestacional pelo Zika e várias anomalias congênitas. Entre esses estudos, houve um primeiro relato de perda auditiva neurossensorial congênita em um recém-nascido cuja mãe relatou contrair uma doença exantemática no primeiro trimestre de gravidez. Era uma criança do sexo masculino com perda auditiva neurossensorial profunda bilateral, microcefalia grave (perímetro cefálico inferior a 3 DP do que o esperado para sexo e idade gestacional) e confirmação laboratorial do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) (LEAL et al. 2016b). Logo em seguida, o mesmo grupo verificou a relação entre ZikV e perda auditiva através de um estudo realizado com 70 crianças com SCZV. Neste estudo, as crianças foram avaliadas com uma bateria de testes eletrofisiológicos de rastreamento e diagnóstico. A prevalência de perda auditiva foi de 5,8% dos casos, ocorrência muito maior que a encontrada na população geral, esperada em 1 a 3 em 1.000 nascidos vivos (LEAL et al. 2016a).

Como em outras doenças virais, nenhum padrão definido de perda auditiva neurossensorial foi identificado. Unilateral, bilateral e diferentes graus de surdez estavam presentes. Uma questão ainda não esclarecida é a topografia da lesão responsável pela perda auditiva produzida pela infecção pelo ZikV. Vale ressaltar que a única criança tratada com implante coclear obteve um resultado, relativamente, bom, mostrando-se mais independente, reagindo positivamente aos sons, sorrindo ao ligar o implante, mais atenta à música e detectando sons a 30 dB (LEAL et al, 2018). Isso deve indicar que o nervo auditivo e a função das vias centrais estavam pelo menos parcialmente intactos e, pelo menos nesse caso, o dano principal estava no órgão sensorial.

A prevalência mundial da perda auditiva congênita é de 1/1000 nascidos vivos, sendo maior (2-4%) em crianças com algum fator de risco. O diagnóstico de perda auditiva é baseado em técnicas subjetivas (audiometria, com técnica adequada para a criança) e em testes objetivos (emissões otoacústicas - EOA e avaliações eletrofisiológicas). Eles ajudam a definir o grau e o tipo de comprometimento auditivo, bem como a topografia da lesão, que é crucial para

estabelecer prognóstico e medidas terapêuticas. Nos casos de perda auditiva neonatal, a identificação precoce da perda auditiva é de extrema importância para que a reabilitação precoce possa ser alcançada, com o objetivo de minimizar a repercussão na aquisição de fala e linguagem, na cognição, no desempenho escolar e na socialização. Para que haja essa identificação precoce, a triagem auditiva neonatal é essencial (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

Para crianças com fatores de risco para perda auditiva, a triagem auditiva neonatal deve ser realizada por meio de exame eletrofisiológico - PEATE, uma vez que essa população teria maior risco de neuropatia auditiva não identificada por emissões otoacústicas. Idealmente, todas as crianças deveriam ser submetidas à triagem auditiva no primeiro mês de vida e, até os três meses de idade, as crianças com diagnóstico de perda auditiva deveriam ter a intervenção adequada (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

A perda auditiva pode ser coclear ou retrococlear (comprometendo nervo ou via auditiva central). As de origem coclear se caracterizam na avaliação clínica, por comprometer significativamente as EOA, reduzindo sua amplitude ou mesmo provocando sua ausência (MAIA; BRUSCO, 2018). Já as perdas auditivas retrococleares se caracterizam pela ausência de resposta (sincronismo) no estudo eletrofisiológico através do PEATE com evidência de resposta coclear (EOA presentes ou presença de microfonismo coclear). Além de discrepância entre a resposta eletrofisiológica e o comportamento auditivo.

O PEATE é um potencial evocado auditivo de curta latência gerado em diversos sítios anatômicos. Em indivíduos com exame normal, pode ser caracterizado por cinco a sete picos positivos que ocorrem no período de 1.4 a 8.0 ms depois do estímulo sonoro. Esses podem ser captados desde os primeiros neurônios do sistema auditivo até o tronco encefálico. Permite a avaliação da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, mapeando as sinapses das vias auditivas desde o nervo coclear (ondas I e II), núcleos cocleares (onda III), complexo olivar superior (onda IV) na região da ponte, núcleo do lemnisco lateral ipsilateral (onda IV) e contralateral (onda V) até o colículo inferior (onda VI) em nível do mesencéfalo. A onda VII é gerada no corpo geniculado medial (SOUZA et al., 2018).

Além dos procedimentos já descritos, os métodos de imagem, como a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e a ressonância nuclear magnética (RNM) são algumas vezes úteis para determinar a etiologia e a topografia dos danos do sistema auditivo neonatal. Defeitos de desenvolvimento que afetam o órgão sensorial, o nervo coclear, o tronco cerebral ou o córtex auditivo podem estar presentes em crianças surdas. A RNM ponderada em T2 ou TCAR é a melhor opção para o diagnóstico de malformação da orelha interna. O primeiro

método também é indicado para o estudo de nervos, com diferentes denominações dependendo do equipamento, como FIESTA (Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition) para GE Medical Systems, CISS (Constructive Interference Steady State) para o produto Siemens e FFE balance em equipamentos Philips. Foi considerada a melhor sequência para a cisternografia do líquido cefalorraquidiano para a visualização dos nervos cranianos na base do crânio. A aquisição de um gradiente 3D de alta resolução (SPGR) em T1 também é muito útil para a visualização de nervos cranianos e malformações cerebrais (BORELLI, 2008; CASSELMAN et al., 1993).

Outra questão não respondida é a patogênese da deficiência auditiva. Ainda não sabemos se as lesões são produzidas diretamente pelo próprio vírus ou como resultado de uma reação inflamatória tecidual. Até o momento, nenhum estudo foi direcionado à análise histológica das estruturas sensoriais ou neurais auditivas. O acompanhamento dessas crianças com especial atenção à presença da perda auditiva, ao desenvolvimento das habilidades auditivas e de comunicação e a relação dessa evolução com as repercussões centrais analisadas através de exames de imagem podem nos fazer conhecer melhor e nortear a forma mais adequada de conduzir o tratamento e reabilitação dessa população.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, analítico, de comparação entre dois grupos.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado nos serviços de Otorrinolaringologia e de Fonoaudiologia de hospitais de referência em saúde auditiva e assistência às crianças com SCZV 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.

4.3 PERÍODO DE REFERÊNCIA

A coleta dos dados teve início em novembro de 2015 e término em outubro de 2019. O presente trabalho faz parte de uma pesquisa maior que acompanha as crianças com SCZV desde o surgimento dos primeiros casos da epidemia de microcefalia relacionada ao ZikV, quando foi iniciada uma série de pesquisas realizada por esse grupo dentro do campo de atuação da otorrinolaringologia.

4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A amostra populacional foi não probabilística e selecionada por conveniência de uma população já acompanhada em estudo maior. A população foi composta por 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.

Foram selecionadas as crianças com perda auditiva neurosensorial para compor o grupo A e, entre as crianças já acompanhadas que apresentavam RNM de encéfalo, foram selecionadas as crianças para compor o grupo B, que também possuem SCZV, mas sem perda auditiva. Totalizando 9 participantes no grupo A e 27 no B.

Critérios de inclusão:

- Crianças com alterações clínicas, de imagem e epidemiológicas compatíveis com SCZV¹;
- Crianças com confirmação laboratorial do ZikV por meio de ELISA IgM específica e/ou RT-PCR para ZikV no líquido cefalorraquidiano.
- Para o grupo A, além dos critérios de inclusão citados acima, devia apresentar PANS evidenciada através de PEATE FE.

Critérios de exclusão:

- Crianças com sorologia positiva para outras infecções congênitas, 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 SCZV, 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).

4.5 VARIÁVEIS

Variáveis dependentes

- Alterações anatômicas na RNM do encéfalo e/ou de ouvidos: foram consideradas por comparação com imagens de RNM de criança da mesma faixa etária dentro da normalidade, retiradas do banco de dados, utilizando os mesmos pontos de referência que serão descritos em métodos, sendo classificadas de acordo com a gravidade da hipoplasia das estruturas anatômicas em: 0- normal, 1- leve/moderado, 2- grave/ gravíssimo. As seguintes estruturas anatômicas foram avaliadas e classificadas:

- lobo frontal inferior: 0- normal (quando a espessura do parênquima do paciente com SCZV estava semelhante ao exame do paciente normal de referência), 1- hipoplasia leve/moderada (redução leve a moderada da espessura do parênquima frontal inferior com discreto alargamento dos espaços liquóricos ventricular e/ou espaço subaracnoide), 2- hipoplasia grave/ gravíssima (redução acentuada da espessura do parênquima frontal inferior com acentuado alargamento dos espaços liquóricos ventricular e/ou espaço subaracnoide),
- lobo temporal: 0- normal (quando a espessura do paciente com SCZV estava semelhante ao exame do paciente normal de referência), 1- hipoplasia leve/moderada (redução leve a moderada da espessura do parênquima temporal com discreto alargamento dos espaços liquóricos ventricular e/ou espaço subaracnoide), 2- hipoplasia grave/ gravíssima (redução acentuada da espessura do parênquima temporal com acentuado alargamento dos espaços liquóricos ventricular e/ou espaço subaracnoide).
- tronco: 0- normal (quando a espessura do paciente com SCZV estava semelhante ao exame do paciente normal de referência), 1- hipoplasia leve (redução leve da espessura do tronco e/ou desproporção leve entre mesencéfalo, ponte e bulbo), 2- hipoplasia moderada (redução moderada da espessura do tronco e/ou desproporção moderada entre mesencéfalo, ponte e bulbo), 3- hipoplasia grave (redução grave da espessura do tronco e/ou desproporção grave entre mesencéfalo, ponte e bulbo), 4- hipoplasia gravíssima (redução acentuada da espessura do tronco e/ou desproporção acentuada entre mesencéfalo, ponte e bulbo).

Variáveis independentes

- Presença de perda auditiva sensorineural: foi considerada como 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. (2015) para o percentil 95, considerando perda auditiva neurosensorial a ausência de gap aéreo-ósseo nas frequências pesquisadas.

- Habilidades auditivas: Foi considerado como alteração apresentar pelo menos uma resposta "não" às questões do questionário de Alvarenga et al (2013) indicadas para a idade da criança em relação a esta habilidade.
- Habilidade de comunicação: Foi considerado como alteração apresentar pelo menos uma resposta "não" às questões do questionário de Alvarenga et al (2013) indicadas para a idade da criança em relação a esta habilidade.

4.6 MÉTODO

Os pais ou responsáveis pelos pacientes foram informados da importância e dos objetivos da pesquisa e foram convidados a participar do projeto, confirmando seu intuito por meio do preenchimento e da assinatura 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 foram coletados de formulário específico criado para atendimento desses pacientes, que consta nos prontuários médicos das unidades (APÊNDICE B). Já os dados referentes à avaliação auditiva e dados do questionário de avaliação das habilidades auditivas e de linguagem foram coletados da base de dados do grupo de pesquisa de estudos anteriores. Foram utilizados os questionários aplicados para os participantes do grupo B.

As RNM que foram analisadas já tinham sido realizadas por indicação clínica da neuropediatra no seguimento assistencial das crianças com SCZV. Para as crianças com perda auditiva foi realizada RNM de orelha interna. Entretanto, o grupo de crianças sem perda auditiva tinha apenas a RNM de crânio, não justificando submeter os pacientes a uma nova sedação, considerando que são pacientes com alto risco, para realizar um novo exame de imagem.

A análise da RNM de orelha interna ou de encéfalo foi realizada por neurorradiologista experiente e três otorrinolaringologistas. Foram avaliadas variáveis como parênquima cerebral frontal inferior e temporal, tronco cerebral, cóclea, labirinto e nervos coclear e vestibular. As imagens foram impressas e organizadas em blocos, sendo realizada a classificação das variáveis. Assim, foi avaliado o parênquima frontal inferior e temporal de todos os pacientes, seguido do tronco cerebral e sucessivamente no intuito de diminuir a subjetividade da análise.

Depois de realizada a classificação por dois avaliadores as mesmas imagens foram reclassificadas por mais dois avaliadores, sendo que um deles também havia participado da

primeira classificação, e os casos de discordância foram discutidos para definir a classificação. Exemplos das classificações das estruturas analisadas podem ser vistas nas Figuras 1, 2, 3 e 4. As imagens da Figura 1 foram utilizadas como ponto de referência para haver uma padronização da avaliação das variáveis qualitativas.

Figura 1 - Imagens de RNM de crânio em cortes axiais em aquisição T2(A e B) e sagitais (C e D) em aquisição T1 de paciente de 2 anos dentro da normalidade utilizadas como referência para avaliação dos pacientes do estudo.

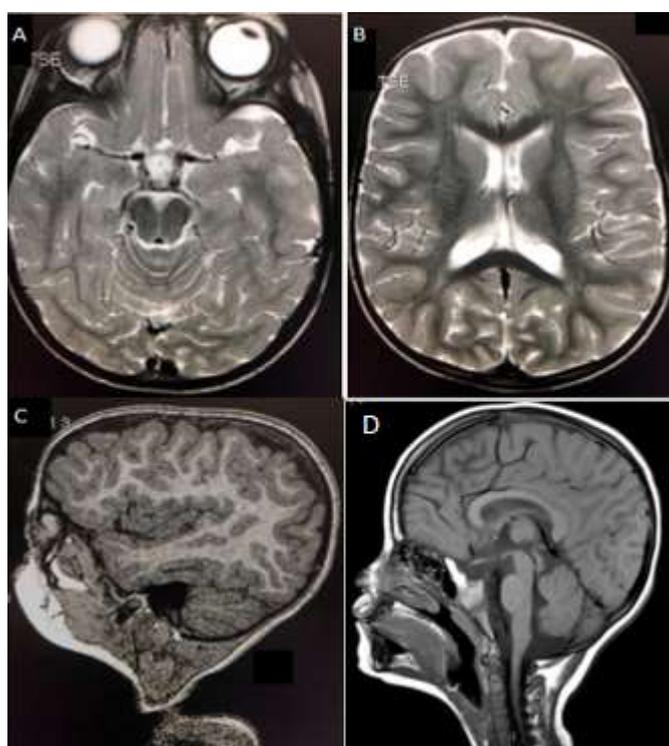
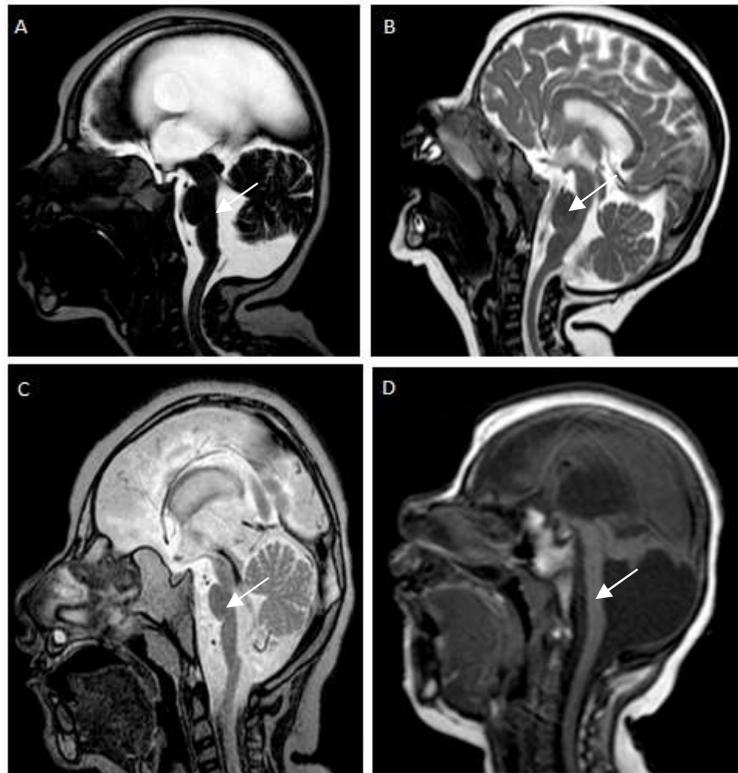


Figura 2 - Graduação da classificação da hipoplasia do tronco encefálico no plano sagital: Imagens de RNM corte sagital baseado em T2 representando (setas brancas) (A) uma hipoplasia leve (B) uma hipoplasia moderada e (C) uma hipoplasia grave de tronco encefálico. (D) Imagem de RNM corte sagital baseado em T1, representando uma hipoplasia gravíssima de tronco encefálico.



Para análise das estruturas de linha média (tronco cerebral) utilizamos o corte sagital T1, na sua ausência era utilizado o corte sagital T2. Assim como para avaliação dos lobos frontal inferior e temporal.

No plano axial em aquisição T2, foi usado como referência os cornos frontais e era avaliada a transição fronto-temporal. Os parênquimas frontal inferior e temporal também foram avaliados no corte axial no nível dos cornos temporais.

Figura 3 - RNM de crânio cortes axiais em aquisição baseado em T2 evidenciando hipoplasia de parênquima temporal (setas brancas) (A) leve/moderada (B) grave e (C) gravíssima.

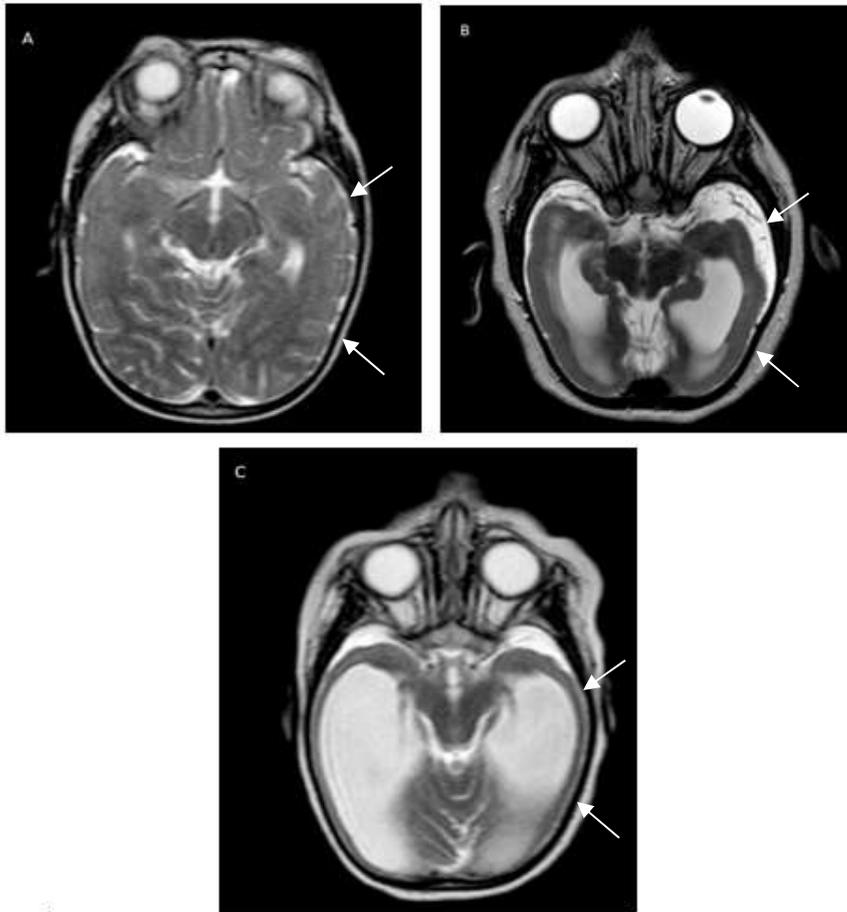


Figura 4 - RNM de crânio cortes parassagittais aquisição baseado em T1 exemplificando hipoplasia de parênquimas frontal e temporal (A) leve/moderada, (B) grave e (C) gravíssima.



Como referido anteriormente, os dados da avaliação audiológica e das habilidades de audição e comunicação foram obtidos do banco de dados do grupo de pesquisa de estudo prévio (dados secundários). Seguimos detalhando o método referente a coleta da avaliação audiológica e de habilidades auditiva e de comunicação:

- 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. 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*).

- A avaliação inicial foi realizada 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. 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 FPz e M1/M2. O fone utilizado foi o de inserção, do tipo descartável, fabricado pela marca 3M. Os parâmetros de aquisição foram: estímulo *Click* filtrado (33 – 1.500 Hz), taxa de estimulação de 27,5 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). 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* com análise automática;
- As crianças que tiveram ausência de resposta para o PEATE *Click*, foram encaminhadas para consulta otorrinolaringológica 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 FE imediatamente após o reteste.
- PEATE FE: os estímulos utilizados foram *tonebursts* 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 27,5 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 *tonebursts* 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*;

- 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. (2015) para o percentil 95;

- Para avaliar as habilidades auditivas e de comunicação foi utilizado um questionário de Alvarenga et al (2013) (APÊNDICE C) validado no Brasil no ano de 2013. É direcionado aos pais e contém perguntas relacionadas às habilidades auditivas e de comunicação de crianças durante os primeiros 12 meses de vida. O questionário inclui três perguntas específicas para o desenvolvimento esperado, a cada mês, das habilidades de comunicação e audição.

- Para o grupo B, foi considerado como atraso das habilidades auditivas se apresentasse pelo menos uma resposta "não" às questões do questionário indicadas para a idade da criança nesta modalidade, sendo o mesmo critério utilizado para avaliação da habilidade de comunicação.

- Também foi realizada EOA transientes nos participantes do grupo A. Todos apresentaram falha no teste do mesmo lado em que apresentavam PANS.

4.7 ANÁLISE DE DADOS

Foram utilizados os Softwares STATA/SE 12.0e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Para verificar a existência de associação foi utilizado o Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas.

4.8 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 A).

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 à Secretaria Estadual de Saúde enquanto centro credenciado pelo Ministério da Saúde em alta complexidade para Saúde auditiva, sendo incluído como centro de referência para as crianças acometidas pela SCZV.

5 RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados a seguir no formato de artigo original, o qual será submetido para publicação à revista American Journal of Neuroradiology.

AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM CRIANÇAS COM PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS

RESUMO

O Zika vírus (ZikV) é um flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes*. Na forma congênita pode ser grave acometendo, principalmente, o sistema nervoso. A vigilância e a avaliação constantes de novos casos são importantes para conhecer e descrever a extensão fenotípica dos seus possíveis danos, assim como suas possíveis repercussões audiológicas. O presente estudo tem como objetivo avaliar os aspectos anatômicos das vias auditivas periférica e central por meio de exame de imagem, relacionando com aspectos funcionais auditivos e da comunicação, em crianças com síndrome congênita relacionada ao ZikV (SCZV). Trata-se de um estudo transversal com dois grupos: A (9 crianças com SCZV e perda auditiva neurosensorial - PANS) e B (27 crianças com SCZV e sem PANS). A avaliação da perda auditiva foi realizada utilizando o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) click e PEATE frequência específica. Todas as crianças realizaram ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e algumas de orelha interna. As imagens foram avaliadas por neurorradiologista e três otorrinolaringologistas. Dos 4 pacientes com PANS que tinham imagem de orelha interna, dois apresentaram hipoplasia do nervo coclear ipsilateral à PANS profunda. Foi encontrada associação entre atraso das habilidades comunicativas e hipoplasias de parênquimas frontal inferior (p 0,022) e temporal (p 0,031). Estudos para acompanhamento das habilidades auditivas e comunicativas dessa população relacionando esses achados de imagem em grupo de pacientes com espectro mais amplo da síndrome são necessários para melhor esclarecimento da influência do dano encefálico sob essas habilidades.

Palavras chave: Zika vírus. Microcefalia. Perda auditiva neurosensorial

1 INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZikV) foi inicialmente isolado em 1947 e, em 1952, anticorpos contra ele foram identificados em humanos¹. É um flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes*, que causa um quadro clínico semelhante ao da dengue, incluindo febre, cefaléia, mal-estar, artralgia, mialgia, rash maculopapular e conjuntivite. Após longo período de relatos esporádicos de infecção em humanos, duas grandes epidemias ocorreram em 2007 na Micronésia e em 2013-2014, na Polinésia Francesa, de onde foi espalhado para outros países, incluindo o Brasil, particularmente na região nordeste, onde a afecção tomou maiores proporções no início de 2015².

Durante o mesmo ano, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil³ notificou um aumento de 15 vezes dos casos de microcefalia no estado de Pernambuco. A partir de então classificou esse evento como potencial Emergência de Saúde Pública de importância internacional.

A síndrome congênita associada à infecção pelo ZikV (SCZV) consiste em uma série de malformações congênitas encontradas em crianças infectadas com o ZikV 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, idade e idade gestacional ao nascimento, desproporção craniofacial, convulsões, espasticidade, hiperreflexia, irritabilidade, disfunção cerebral, disfagia, perda auditiva, danos oculares, contraturas articulares, hipertonia muscular, artrogripose, dentre outro⁴⁻⁹.

A vigilância e a avaliação constantes de novos casos são importantes para conhecer e descrever a extensão fenotípica das possíveis infecções congênitas associadas ao ZikV. Alguns estudos foram publicados na literatura a cerca dessas alterações congênitas que estão sendo possivelmente relacionadas à infecção congênita pelo ZikV, há também relatos de perda auditiva neurossensorial associada ao ZikV, inclusive incluindo a perda auditiva como uma das manifestações clínicas que compõe a SCZV⁶.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar os aspectos anatômicos da via auditiva periférica e central através de exame de imagem (Ressonância Nuclear Magnética), relacionando com aspectos funcionais auditivos e de comunicação, em crianças com síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus com perda auditiva neurossensorial e sem perda auditiva.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, analítico, de comparação entre dois grupos. A coleta dos dados teve início em novembro de 2015 e término em outubro de 2019. O presente trabalho faz parte de uma pesquisa maior que acompanha as crianças com SCZV desde o surgimento dos primeiros casos da epidemia de microcefalia relacionada ao ZikV, quando foi iniciada uma série de pesquisas realizada por esse grupo dentro do campo de atuação da otorrinolaringologia.

A amostra populacional foi não probabilística e selecionada por conveniência de uma população já acompanhada. Foi composta por crianças com SCZV confirmada 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. Foram selecionadas as crianças com perda auditiva neurosensorial para compor o grupo A e, aleatoriamente, foram selecionadas as crianças para compor o grupo B, que também possuem SCZV, mas sem perda auditiva. Totalizando 9 participantes no grupo A e 27 no B.

Foram excluídas as crianças com sorologia positiva para outras infecções congênicas, como citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, herpes vírus, sífilis e outras arboviroses, como dengue e chikungunya; e as crianças que apresentassem algum fator de risco para perda auditiva, como hipóxia perinatal grave e uso de drogas ototóxicas.

Todas as crianças fizeram PEATE click automático, para sua realização foi utilizado o equipamento *Titan* da marca *Interacoustics*. As crianças que tiveram ausência de resposta para o PEATE *Click* 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.

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, considerando como normalidade os dados de Elsayed et al¹⁰ para o percentil 95. Também foram realizadas emissões otoacústicas nos participantes do grupo A, que falharam nas orelhas que apresentavam perda auditiva.

Para avaliar as habilidades auditivas e de comunicação foi utilizado um questionário de Alvarenga et al¹¹ validado no Brasil no ano de 2013. Ele é direcionado aos pais e contém perguntas relacionadas às habilidades auditivas e de comunicação de crianças durante os

primeiros 12 meses de vida. Foi considerado como atraso das habilidades se apresentasse pelo menos uma resposta "não" às questões do questionário indicadas para a idade da criança em cada modalidade.

Para as crianças com perda auditiva foi realizada RNM de orelha interna. Entretanto, o grupo de crianças sem perda auditiva tinha apenas a RNM de crânio, não justificando submeter os pacientes a uma nova sedação, considerando que são pacientes com alto risco, para realizar um novo exame de imagem.

A análise da RNM de orelha interna ou de encéfalo foi realizada por neurorradiologista experiente e três otorrinolaringologistas. Foram avaliadas variáveis como parênquima cerebral frontal inferior e temporal, tronco cerebral, cóclea, labirinto e nervos coclear e vestibular. As imagens foram impressas e organizadas em blocos, sendo realizada a classificação das variáveis. Assim, foi avaliado o parênquima frontal inferior e temporal de todos os pacientes, seguido do tronco cerebral e sucessivamente no intuito de diminuir a subjetividade da análise.

Depois de realizada a classificação por dois avaliadores as mesmas imagens foram reclassificadas por mais dois avaliadores, sendo que um deles também havia participado da primeira classificação, e os casos de discordância foram discutidos para definir a classificação.

Para análise das estruturas de linha média (tronco cerebral) utilizamos o corte sagital T1, na sua ausência era utilizado o corte sagital T2. Assim como para avaliação dos lobos frontal inferior e temporal.

No plano axial em aquisição T2, foi usado como referência os cornos frontais e era avaliada a transição fronto-temporal. Os parênquimas frontal inferior e temporal também foram avaliados no corte axial no nível dos cornos temporais. Nas figuras 1 e 2 há imagens ilustrando a classificação dos parênquimas.

As hipoplasias de parênquimas frontal e temporal foram classificadas em 0- normal, 1- leve/moderado, 2- grave/ gravíssimo; já a hipoplasia de tronco foi classificada em: 0- normal, 1- leve, 2 moderado, 3- grave, 4 gravíssimo.

Para análise dos dados foram utilizados os Softwares STATA/SE 12.0 e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Para verificar a existência de associação foi utilizado o Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas.

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.

Os pais ou responsáveis pelos pacientes foram informados da importância e dos objetivos da pesquisa e foram convidados a participar do projeto, confirmando seu intuito por meio do preenchimento e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 36 pacientes, sendo 9 com PANS e 27 sem perda auditiva. No grupo total são 58,3% do sexo feminino e 41,7% do sexo masculino. Já no grupo A essa frequência é de 22,2% do sexo feminino e 77,8% do sexo masculino. Enquanto no grupo B é de 70,4% e 29,6% respectivamente.

Quanto à avaliação de hipoplasia do tronco cerebral, no grupo A, 11,2% foi classificado como leve, 22,2% moderado, 44,4% grave e 22,2% gravíssimo. Já no grupo B essa classificação foi de 18,5%, 25,9%, 44,4% e 11,2% na mesma ordem. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto à comparação desta variável em relação à condição auditiva.

Em relação à hipoplasia de parênquima frontal inferior, 22,2% foi classificado como leve/moderado e 75% como grave/gravíssimo. Apenas um participante foi considerado normal, representando 2,8%. Para hipoplasia de parênquima temporal, 30,6% foi considerado leve/moderado e 66,6% grave/gravíssimo. Também apenas um participante foi classificado como normal. Na tabela 1 está demonstrada a comparação entre os dois grupos em relação as variáveis mencionadas.

Dos 9 pacientes com algum grau de perda auditiva, 4 tinham RNM com cortes volumétricos para orelha interna. Desses, em dois evidenciamos hipoplasia do nervo coclear do mesmo lado que apresentavam perda auditiva profunda, comparando com o nervo contralateral normal. Uma dessas crianças apresentava audição normal e a outra apresentava perda auditiva sensorineural moderada contralateral a hipoplasia do nervo (Figura 3).

Quanto à habilidade auditiva não foi encontrada diferença estatisticamente significativa associando à hipoplasia de parênquimas frontal inferior e temporal (p 0,824 e p 0,422). Já para habilidade de comunicação foi verificada relação, encontrando um p 0,022 para hipoplasia de parênquima frontal inferior e p 0,031 para hipoplasia de temporal (Tabela 2).

4 DISCUSSÃO

Evidenciamos na população estudada, uma frequência grande de alterações graves vistas na análise da RNM, sendo a hipoplasia de tronco encontrada em 100% dos participantes da pesquisa, com 58,3% grave ou gravíssima. Apenas uma criança não foi evidenciada com hipoplasia cortical, sendo que 75% apresentam hipoplasia grave ou gravíssima do parênquima frontal inferior e 66,6% apresentam hipoplasia grave ou gravíssima do parênquima temporal. Isso mostra que a população avaliada representa, principalmente, o espectro mais grave da SCZV, uma vez que foram identificadas e incluídas através da identificação da microcefalia.

Não foi evidenciada associação entre a perda auditiva sensorineural identificada através do PEATE FE e a gravidade da hipoplasia de tronco encefálico, isso pode nos levar à hipótese que o dano provocado nessas crianças com PANS realmente deve estar no nível da cóclea ou do nervo auditivo, e que mesmo com hipoplasias graves de tronco encefálico, o registro do potencial evocado auditivo nas estruturas que estão relacionadas no tronco não foi suficiente para interferir na formação das ondas do PEATE. Outro aspecto que nos chama atenção foi a presença de hipoplasia do nervo ipsilateral à perda auditiva profunda, sendo esse achado o primeiro relatado na literatura envolvendo crianças infectadas pelo ZikV e perda auditiva.

Utilizamos para avaliação das habilidades auditivas e comunicativas um questionário para acompanhamento dessas habilidades, sendo um instrumento validado no Brasil para avaliação até o final do primeiro ano de vida, porém como a maioria das crianças avaliadas apresentava um espectro mais grave da síndrome com grave comprometimento, utilizamos o mesmo para avaliação das crianças até 2 anos sem perda auditiva (crianças que não apresentaram alteração de limiar no PEATE) e mesmo assim encontramos 44,4% com atraso das habilidades auditivas e 88,8% com atraso das habilidades de comunicação, fazendo pensar que o comprometimento maior para justificar esse achado seria mais relacionado ao comprometimento central.

Quando realizada a análise de associação desses achados com a gravidade da hipoplasia cortical, encontramos relação com significância estatística entre as habilidades de comunicação e as hipoplasias de parênquimas temporal e frontal inferior. Não foi evidenciada a mesma relação entre os achados das habilidades auditivas e as alterações temporais, o que pode estar relacionada à pequena amostra que foi coletada com esse instrumento e também pela característica do grupo estudado, que não apresentava todos os espectros da SCZV, não sendo avaliados nessa amostra casos com espectro mais leve da síndrome.

Outro ponto a ser considerado é a técnica utilizada para obtenção dos exames de imagem. Foram utilizados exames já realizados pelos participantes, como explicado na

metodologia, então nem todos apresentavam as mesmas aquisições e os mesmos cortes. Inclusive a espessura maior de alguns cortes pode deixar passar despercebidas alterações mais sutis.

Essa pesquisa foi o primeiro estudo a relacionar exames de imagem com perda auditiva em crianças com SCZV, sendo uma população que apresenta diagnóstico confirmado através de ELISA - imunoglobulina M (IgM) específica e/ou reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) para vírus Zika no líquido cefalorraquidiano. Mais estudos para acompanhamento das habilidades de comunicação e das habilidades auditivas são necessários em um grupo de pacientes com espectro mais amplo da síndrome para melhor esclarecimento da influência do dano encefálico com essas habilidades, assim como com crianças mais velhas para melhor avaliação das habilidades comunicativas.

5 CONCLUSÃO

Analisando as imagens de RNM da orelha interna identificamos a hipoplasia do nervo colear em dois pacientes como provável causa da perda profunda ipsilateral. Nas imagens das estruturas da via auditiva não foi identificada associação entre a perda auditiva sensorineural e hipoplasia de tronco e seus componentes. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre hipoplasia de parênquima frontal e temporal e habilidade de comunicação.

REFERÊNCIAS

1. Dick, G.W.; Kitchen, S.F.; Haddow, A.J. Zika virus I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med MedHyg* 1952;46(5):509-20.
2. Zanoluca, C.; Melo, V.C.A.; Mosimann, A.L.P.; Santos, G.I.V.; Santos, C.N.D.; Luz, K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol. 110(4): 569-572, 2018.
3. 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 out. 2019.

4. 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 out. 2019.
5. 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 out. 2019.
6. Leal, M.C.; Muniz, L.F.; Ferreira, T.S. et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(34): 917–9.
7. Aragao, M.F.V. 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.
8. Ventura, C.V.; Belfort, J.R.; Maia, M.; et al. Ophthalmologic assessment of ten infants with microcephaly and presumable intra-uterus zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016.
9. Schuler-Faccini, L.; Ribeiro, E.M.; Feitosa, I.M., et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59–62. Available at: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.
10. Elsayed, A.M.; Hunter, L.L.; Keefe, D.H. 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).
11. Alvarenga, K. F.; Araújo, E. S.; Melo, T. M.; Martinez, M. A. N.; Bevilacqua, M. C. Questionário para monitoramento do desenvolvimento auditivo e de linguagem no primeiro ano de vida. *CoDAS*, 2013, vol.25, n.1, p. 16-21.

FIGURAS

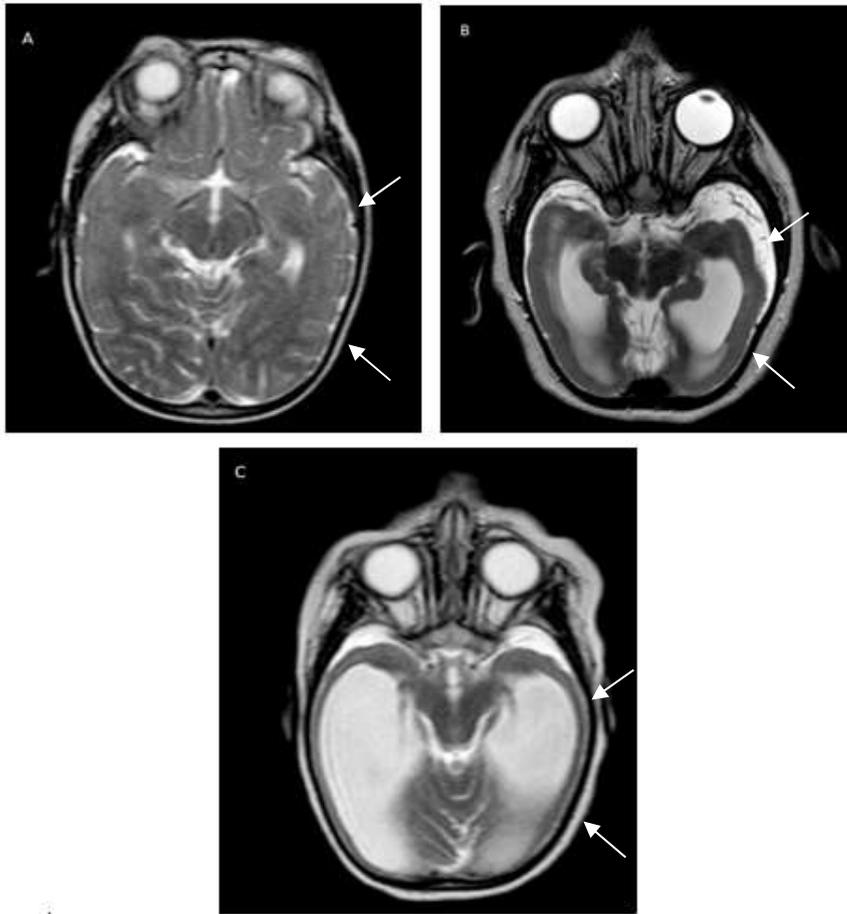


Figura 1 - RNM de crânio cortes axiais em aquisição baseado em T2 evidenciando hipoplasia de parênquima temporal (setas brancas) (A) leve/moderada (B) grave e (C) gravíssima.



Figura 2 - RNM de crânio cortes parassagitais aquisição baseado em T1 exemplificando hipoplasia de parênquimas frontal e temporal (A) leve/moderada, (B) grave e (C) gravíssima.

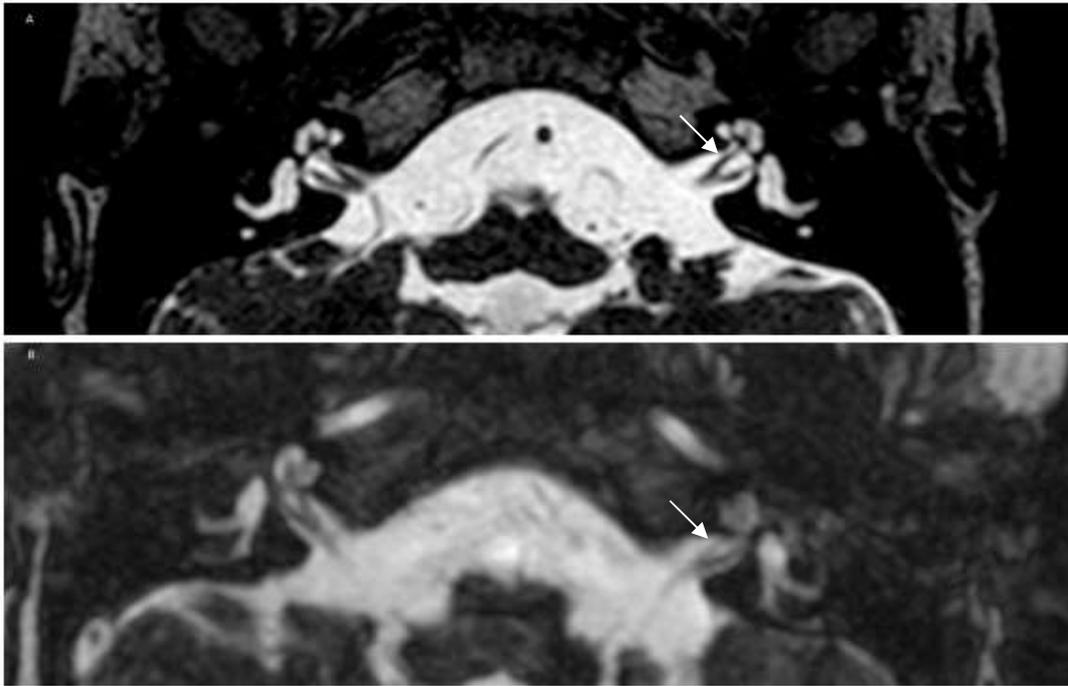


Figura 3 - Ressonância magnética, corte axial, aquisição em T2 FIESTA, evidenciando orelha interna e condutos auditivos internos, na seta mostrando nervo coclear esquerdo (setas brancas) (A) com diâmetro normal; (B) nervo coclear hipoplásico

TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre os grupos A (crianças com SCZV e PANS) e B (crianças com SCZV e sem PANS) em relação as variáveis avaliadas na RNM

Variáveis	Perda Auditiva		p-valor *
	Sim	Não	
	n (%)	n (%)	
Hipoplasia de parênquima frontal inferior			
Normal	0 (0,0)	1 (3,7)	0,736
Leve/moderado	1 (11,1)	7 (25,9)	
Grave / gravíssimo	8 (88,9)	19(70,4)	
Hipoplasia de parênquima temporal			
Normal	0 (0,0)	1 (3,7)	0,413
Leve/moderado	1 (11,1)	10 (37,0)	
Grave / gravíssimo	8 (88,9)	16 (59,3)	
Hipoplasia de tronco			
Leve	1 (11,2)	5 (18,5)	0,849
Moderado	2 (22,2)	7 (25,9)	
Grave	4 (44,4)	12 (44,4)	
Gravíssimo	2 (22,2)	3 (11,2)	

(*) Teste Exato de Fisher

Tabela 2 - Associação entre as habilidades auditiva e comunicativa e hipoplasias de parênquima frontal inferior e temporal em crianças com SCZV do grupo B

Variáveis	Hipoplasia de parênquima frontal inferior			p-valor
	Normal	Leve/moderada	Grave/gravíssima	
Habilidade auditiva				
Normal	1	3	10	0,824
Alterada	0	4	8	
Habilidade comunicativa				
Normal	1	1	0	0,022
Alterada	0	6	18	
Variáveis	Hipoplasia de parênquima temporal			p-valor
	Normal	Leve/moderada	Grave/gravíssima	
Habilidade auditiva				
Normal	1	4	9	0,422
Alterada	0	6	6	
Habilidade comunicativa				
Normal	1	1	0	0,031
Alterada	0	9	15	

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando as imagens de RNM da orelha interna identificamos a hipoplasia do nervo colear em dois pacientes como provável causa da perda profunda ipsilateral. Nas imagens das estruturas da via auditiva não foi identificada associação entre a perda auditiva sensorineural e hipoplasia de tronco e seus componentes. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre hipoplasia de parênquima frontal e temporal e habilidade de comunicação. Não foi encontrada relevância estatística para habilidade auditiva.

REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, K. F.; ARAÚJO, E. S.; MELO, T. M.; MARTINEZ, M. A. N.; BEVILACQUA, M. C. **Questionário para monitoramento do desenvolvimento auditivo e de linguagem no primeiro ano de vida.** CoDAS, 2013, vol.25, n.1, p. 16-21.
- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Advisory report, functional communication measures project.** Rockville (MD). 1990.
- ARAGAO, M.F.V. 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.
- AZEVEDO, M.F. **Desenvolvimento Auditivo de crianças normais e de Alto Risco [tese].** São Paulo (SP). Universidade Federal de São Paulo; 1993.
- AZEVEDO MF, VIEIRA RM, VILANOVA, LCP. **Desenvolvimento auditivo de crianças normais e de alto risco.** São Paulo: Plexus; 2001.
- BARBOSA, M.H.M.; BARBOSA, M.C.M.; ROBAINA, J.R.; BARBOSA, A.P.; LIMA, M.A.M.T.; CUNHA, A.J.L.A. **Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review.** *Braz J Otorhinolaryngol.* 85(5): 642-663. 2019.
- BORELLI, A.J. **Non-contrast MR artograms generate exquisite images.** GE Signa Pulse, Spring, 2008; 54-55.
- BOSCARIOL, M.; GUIMARÃES, C.A.; HAGE, S.R. et al. **Auditory processing disorder in patients with language-learning impairment and correlation with malformation of cortical development.** *Brain Dev.* 2011; 33 (10): 824-31.
- 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 out. 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 out. 2019.
- CASSELMAN, J.; KUHWEIDE, R.; DEIMLIN, M.; et al. **Constructive Interference in Steady State-3DFT MR imaging of the innerear and cerebello pontine angle.** *AJNR Am J Neuradiol* 1993; 14: 47-57.
- CAUCHEMEZ, S. 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. **Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico.** CDC Health Advisory. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>.

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 out. 2019.

COHEN, B.E.; DURSTENFELD, A.; ROEHM, P.C. **Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals.** Trends Hear. 2014; 18:1-17.

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

DICK, G.W. **Zika virus II. Pathogenicity and physical properties.** Trans R Soc Trop Med Med Hyg 1952;46 (5):521-34.

DICK, G.W.; KITCHEN, S.F.; HADDOW, A.J. **Zika virus I. Isolations and serological specificity.** Trans R Soc Trop Med Med Hyg 1952;46(5):509-20.

EICKMANN, S. H. et al. **Zika virus congenital syndrome.** Cad. Saúde Pública. v. 32, n. 7, p. e00047716, 2016.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic.** Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.

ELSAYED, A.M.; HUNTER, L.L.; KEEFE, D.H. **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).

FOULON, I.; NAESSENS, A.; FOULON, W.; et al. **A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus.** Infection. J Pediatr 2008; 153:84–88.

FOWLER, K.B.; BOPPANA, S.B. **Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit.** J Clin Virol 2006; 35:226–231

FOWLER, K.B.; MCCOLLISTER, F.P.; DAHLE, A.J.; et al. **Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection.** Journal of Pediatrics. 1997; 130(4):624–630.

GARCEZ, P.P.; NASCIMENTO, J.M.; DE VASCONCELOS, J.M.; MADEIRO DA COSTA, R.; DELVECCHIO, R.; TRINDADE, P. et al. **Zika virus disrupts molecular fingerprinting of human neurospheres.** Sci Rep. 2017.

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20629-ministerio-da-saude-investiga-aumento-de-casos-de-microcefalia-em-pernambuco>. Acessado em 12 de outubro de 2018.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2019 **Position Statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs**. *Pediatrics*. 2019;120(4):898-921.

LANCIOTTI, R.S.; KOSOY, O.L.; LAVEN, J.J.; et al. **Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic**, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232–9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.080287>.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646?dopt=Abstract>

LEAL, M.C.; MUNIZ, L.F.; FERREIRA, T.S. et al. **Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection** - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016a; 65(34): 917–9.

LEAL, M.C.; MUNIZ, F.L.; NETO, S.C. et al. **Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus**. 30127-6. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016b; 30.

LEAL M.C.; CALDAS NETO, S.S.; MUNIZ, L.F.; et al. **Cochlear implant in a child with microcephaly for congenital Zika virus syndrome: a case report**. *JSM PediatrSurg*. 2018;2(1): 1008.

LEVINE, D. et al. **How Does Imaging of Congenital Zika Compare with Imaging of Other TORCH Infections?** *Radiology*: Volume 285: Number 3—December 2017.

LUCEY, D.; CUMMINS, H.; SHOLTS, S. **Congenital Zika Syndrome in 2017**. *Jama*. v. 317, n. 13, p. 1368-1369, 2017.

MAIA, F.C.Z.; BRUSCO, T.R. **Emissões otoacústicas**. In: *Tratado de otorrinolaringologia*. Cap.6. 3ª ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2018.

MAYOR, A. La pragmática del lenguaje: consideraciones para la intervención. *Leng Comun*. 1991;7:17-21.

MOORE, C.A.; STAPLES, J.E.; DOBYNS, W.B., et al. **Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians**. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288-295

MUSIEK, F.E.; BARAN, J.A. **The auditory system: anatomy, physiology, and clinical correlates**. Boston: Allyn & Bacon; 2007.

OLIVEIRA, W.K.; COELHO, G.E.; FRANÇA, G.V.A. **Boletim Epidemiológico - Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil**, 2015. *Bol Epidemiológico da SVS/MS*[Internet]. 2015; 46(34):1–3. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/19/Microcefalia-bol-final.pdf>

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the**

Americas—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.

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. 2018.

RAMOS, B.D.; ALVAREZ, A.M.; SANCHEZ, M.L. **Neuroaudiologia e processamento auditivo: novos paradigmas.** RBM/ORL Controvérsias & Interfaces.2007; 2(1): 51-8.

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E.M.; FEITOSA, I.M., et al. **Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:59–62. Available at: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.

SOUZA, L.C.A.; AMORIM, N.E.Z.; BRAGA, D.O. **Avaliação Eletrofisiológica da Audição: Eletrococleografia, Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico, Resposta Auditiva de Estado Estável e P300.** In: Tratado de otorrinolaringologia. Cap.7. 3ª ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2018.

SZEJNFELD, P.S.O.; LEVINE D.; MELO, A.S. et al. **Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally.** Radiology 2016;281(1):203–218.

VENTURA, C.V.; BELFORT, J.R.; MAIA, M.; et al. **Ophthalmologic assessment of ten infants with microcephaly and presumable intra-uterus zika virus infection.** Arq Bras Oftalmol. 2016.

VENTURA, C.V.; MAIA, M.; BRAVO-FILHO, V.; GOIS, A.L.; BELFORT JR, R. **Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly.** Lancet. 2016. Published Online: 07 January 2016. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00006-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00006-4/abstract)

WEBSTER, W.S. **Teratogen update: Congenital rubella.** Teratology. 1998;58(1), 13–23.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas.** Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en

ZANLUCA, C.; MELO, V.C.A.; MOSIMANN, A.L.P.; SANTOS, G.I.V.; SANTOS, C.N.D.; LUZ, K. **First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 110(4): 569-572, 2018.

ZORZI, J.L.; HAGE, S.R.V. **PROC: Protocolo de observação comportamental: avaliação de linguagem e aspectos cognitivos infantis.** São José dos Campos (SP): Pulso Editorial, 2004

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 Rebeca 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 laringoscopia. 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 é 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

**APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DA FUNÇÃO
AUDITIVA E DE LINGUAGEM**

Nome:

Data de nascimento: __/__/__

1º dia a 30/31 dias de vida

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho assusta com sons fortes? () sim () não

1º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho assusta com sons fortes? () sim () não

2º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho presta atenção ao som? () sim () não
3. Seu filho reconhece a sua voz? () sim () não

3º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho acalma com sua voz, com música de ninar? () sim () não
3. Seu filho fala vogais como a, u ? () sim () não

4º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho tenta virar a cabeça procurando o som? () sim () não
3. Seu filho fala mais sons que no mês anterior, por exemplo, como fff, oooo?
() sim () não

5º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho procura os sons? () sim () não
3. Fala vários sons como se quisesse conversar? () sim () não

6º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
- 2 Seu filho olha quando você chama? () sim () não
- 3.Fala bababa, mamama querendo conversar? () sim () não

7º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Seu filho reconhece alguns nomes da família? () sim () não
3. Seu filho fala várias sílabas diferentes? Por exemplo: dada, papa () sim () não

8º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
- 2 Vira rapidamente quando chamam? () sim () não
3. Gosta de brincar com brinquedos que fazem barulhos? () sim () não

9º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Compreende quando falam “não”? () sim () não

10º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
- 2 Tenta imitar os sons que fazem para ele? () sim () não

11º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Dá tchau quando ouve alguém falar tchau? () sim () não
3. Fala enrolado como se estivesse conversando? () sim () não

12º mês

1. Seu filho ouve bem? () sim () não
2. Fala as primeiras palavras? () sim () não
3. Entende ordens como “cadê” e “dá”? () sim () não

ANEXO A – 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