



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

ALINE BEZERRA LEITE DE OLIVEIRA ANGELIM

**CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO CONGÊNITA AO ZIKA VÍRUS E PERDA
AUDITIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Recife

2021

ALINE BEZERRA LEITE DE OLIVEIRA ANGELIM

**CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO CONGÊNITA AO ZIKA VÍRUS E PERDA
AUDITIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Comunicação Humana do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde da Comunicação Humana.

Área de concentração: Fonoaudiologia.

Orientadora: Profa. Dra: Mariana de Carvalho Leal Gouveia

Co-orientadora: Profa. Dra: Lilian Ferreira Muniz

Recife

2021

ALINE BEZERRA LEITE DE OLIVEIRA ANGELIM

**CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO CONGÊNITA AO ZIKA VÍRUS E PERDA
AUDITIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

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

Aprovada em: 13/09/2021.

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof^ª. Dr^ª. Silvana Maria Sobral Griz (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Karina Paes Advíncula (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho ao meu filho Leonardo, minha luz divina. Maior fonte de inspiração e amor, me fez repensar o que realmente é necessário e importante nesta caminhada tão árdua que é ser exemplo para alguém. Obrigada por tantos ensinamentos, Léo! Te amo muito, minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente aos meus pais, Denize e Normando, que sempre fizeram e fazem tudo por mim. Confiam em mim, até quando nem eu mesma confio. Amo vocês.

Agradeço aos meus meninos, João e Léo por todo carinho e amor! João, meu amor e companheiro de longas datas e deliciosos passeios, obrigada por estar presente na minha vida e ser parceiro. Amo vocês!

Agradeço aos meus sogros, Salete e Carlos, por tanto carinho e atenção!

Agradeço à minha orientadora, prof. Dra Mariana Leal que mesmo com tantos compromissos profissionais, encontrava tempo para me ajudar, aconselhar e orientar.

Agradeço à minha co-orientadora, prof. Dra Lilian Muniz por ter me incentivado a me inscrever neste mestrado e por seus ensinamentos ao longo da caminhada.

Agradeço aos colegas de turma que tornaram as aulas bem mais agradáveis.

Agradeço à prof. Eduarda Moretti por riquíssimas contribuições em todas as etapas da revisão sistemática.

Agradeço à Gabriela Teixeira, que tanto me ajudou na seleção dos artigos e no apoio emocional.

RESUMO

Com a infecção por ZIKV em mulheres grávidas foi observado um aumento de relatos no número de casos de abortos espontâneos, restrições fetais de crescimento intrauterino e de neonatos nascidos com microcefalia. A repercussão dessa infecção congênita tornou-se uma grande preocupação para a saúde coletiva. O primeiro relato de associação entre a perda auditiva e a infecção materna por ZIKV foi em 2016, em uma criança com perda auditiva profunda bilateral de nascimento gemelar. A partir desse estudo, outros com maior número de casos foram publicados. O objetivo desta revisão sistemática foi estimar a prevalência da perda auditiva em crianças com exposição congênita ao ZIKV. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas em saúde: MEDLINE/ via PubMed, LILACS, Embase, Web of Science, CINAHL e na Cochrane Library e na literatura cinzenta: Repositório Institucional da Fiocruz (ARCA) e a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDBTD). A seleção dos artigos, extração de dados e análise do risco de viés foram realizadas por dois revisores independentes e com cegamento. Foram incluídos estudos observacionais que envolveram mãe ou criança (de 0 a 6 anos de vida) com confirmação laboratorial e avaliação da ocorrência de perda auditiva decorrente da infecção congênita pelo ZIKV, através do exame do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) diagnóstico. De 213 artigos e 104 teses e dissertações selecionados na primeira fase (leitura dos títulos e resumos), restaram 4 artigos originais e 1 dissertação que entraram nos critérios de inclusão. Não foi realizada a metanálise para estimar frequência de perda auditiva por não refletir a real prevalência na população de crianças expostas ao ZIKV, uma vez que apenas um estudo detectou perda auditiva sensorineural em 5,8% em crianças sintomáticas. Entre os assintomáticos, não foi identificado em nenhum estudo crianças com perda auditiva.

Palavras-chaves: perda auditiva; Zika vírus; microcefalia; revisão sistemática;

ABSTRACT

With ZIKV infection in pregnant women, an increase in the number of cases of spontaneous abortions, intrauterine fetal growth restrictions and newborns born with microcephaly has been observed. The repercussion of this congenital infection has become a major concern for public health. The first report of an association between hearing loss and maternal ZIKV infection was in 2016, in a twin-born child with profound bilateral hearing loss. From this study, others with a larger number of cases were published. The aim of this systematic review was to estimate the prevalence of hearing loss in children with congenital exposure to ZIKV. The research was carried out in electronic health databases: MEDLINE/ PubMed, LILACS, Embase, Web of Science, CINAHL and Cochrane Library and in gray literature: Repositório Institucional da Fiocruz (ARCA) and Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDBTD). Article selection, data extraction and risk of bias analysis were performed by two independent and blinded reviewers. Observational studies involving mothers or children (0 to 6 years of life) with laboratory confirmation and evaluation of the occurrence of hearing loss due to congenital ZIKV infection, through the examination of the diagnostic brainstem auditory evoked potential (BAEP) were included. From 213 articles and 104 theses and dissertations selected in the first phase (reading the titles and abstracts), 4 original articles and 1 dissertation remained that met the inclusion criteria. A meta-analysis was not performed to estimate the frequency of hearing loss as it does not reflect the real prevalence in the population of children exposed to ZIKV, since only one study detected sensorineural hearing loss in 5.8% in symptomatic children. Among the asymptomatic ones, children with hearing loss were not identified in any study.

Keywords: hearing loss; Zika virus; microcephaly; systematic review.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ZIKV	Zika vírus
TORCHS	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
JCIH	<i>Joint Committee on Infant Hearing</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
AASI	Aparelho de Amplificação Sonora Individual
IC	Implante Coclear
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
SGB	Síndrome de <i>Guillan-Barré</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
EOA	Emissões Otoacústicas
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
MOOSE	<i>Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
ARCA	Repositório Institucional da Fiocruz
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
QCRI	<i>Qatar Computing Research Institute</i>
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	PERDA AUDITIVA CONGÊNITA	14
3.2	ZIKA VÍRUS (ZIKV)	17
3.2.1	Infecção Congênita pelo ZIKV	19
3.3	INFEÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKV E PERDA AUDITIVA	21
4	MÉTODOS	24
4.1	DESENHO DO ESTUDO	24
4.2	REGISTRO DO PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA	24
4.3	PERÍODO DO ESTUDO	25
4.4	PERGUNTA NORTEADORA	25
4.5	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	25
4.6	BASES DE DADOS	25
4.7	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
4.8	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	27
4.9	ANÁLISE DOS DADOS	28
4.10	ASPECTOS ÉTICOS	28
5	RESULTADOS	29
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE A – TABELA COM OS ARTIGOS EXCLUÍDOS E OS MOTIVOS	60

ANEXO A - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO <i>BRAZILIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY</i>.....	64
ANEXO B - <i>PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES PROTOCOLS (PRISMA-P)</i>	79
ANEXO C – COMPROVANTE DO REGISTRO NO INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS (PROSPERO)	80
ANEXO D - <i>CHECKLIST DO META-ANALYSES OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY (MOOSE)</i>	91
ANEXO E - <i>CHECKLIST DO JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI) PARA ANÁLISE CRÍTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS</i>	93

1 INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) foi isolado pela primeira vez em 1947, em um macaco rhesus na floresta da Uganda. Casos esporádicos em humanos começaram a ser relatados a partir de 1954 em países da África e Ásia (PLOURDE; BLOCH, 2016; ZANLUCA et al., 2015). A primeira epidemia ocorreu em 2007 na Micronésia e outros grandes surtos surgiram entre 2013 e 2014 nas ilhas do Pacífico (MARTINS et al., 2017). No Brasil, os primeiros relatos surgiram em 2015, com maior concentração na região Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Entre os casos de infecções por ZIKV, o que mais tem preocupado os profissionais de saúde é a infecção durante a gestação, uma vez que várias manifestações clínicas de anormalidades do sistema nervoso central foram encontradas em fetos e em recém-nascidos de mães infectadas (BARBOSA et al., 2019). Os bebês podem apresentar lesões cerebrais que comprometem as funções motoras, visuais, auditivas e cognitivas (GARCEZ et al., 2016).

A infecção congênita é um importante fator de risco para a perda auditiva sensorineural (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019). Convencionou-se agregar algumas infecções na sigla TORCHS, referindo-se à toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis (TORCHS) (CALKOEN et al., 2019). Em 2019, a infecção congênita pelo ZIKV foi incluída como fator de risco para a perda auditiva, junto às TORCHS (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

O primeiro relato de associação entre a perda auditiva e a infecção materna por ZIKV foi em 2016, por meio de um relato de caso de uma criança de nascimento gemelar com perda auditiva profunda bilateral (LEAL et al., 2017). Posteriormente, um estudo realizado na cidade do Recife alertou para este achado, quando avaliou a audição de 70 crianças com microcefalia e evidências laboratoriais de infecção congênita pelo ZIKV e destacou a presença de perda auditiva sensorineural profunda em 5,8% delas (LEAL et al., 2016). A partir desse estudo, vários outros foram realizados, tanto em crianças já acometidas pela infecção congênita pelo ZIKV como estudos prospectivos com gestantes infectadas (BRASIL et al., 2016; FRANÇA et al., 2016; HOLTZMAN; GOLDEN; SHEFFIELD, 2018), na tentativa de conhecer melhor o acometimento auditivo relacionado a exposição congênita ao ZIKV.

O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência da perda auditiva em crianças com exposição congênita ao ZIKV, fundamentado na hipótese de que a prevalência de perda auditiva nesta população seja mais alta quando comparado à prevalência de perda auditiva em recém-nascidos sem indicador de risco para a perda auditiva. O estudo foi motivado pela premissa do

diagnóstico o mais cedo possível para perda auditiva e possibilitar o foco na reabilitação auditiva, a fim de minimizar os efeitos negativos da perda auditiva.

A presente dissertação está vinculada à linha de pesquisa Audição e Linguagem: desenvolvimento, diagnóstico e intervenção fonoaudiológica do Programa de Pós-graduação em Saúde da Comunicação Humana-UFPE. O tema da dissertação está diretamente ligado a um dos objetos principais de estudo do grupo de pesquisa, que são as alterações audiológicas relacionadas à infecção pelo ZIKV.

O Nordeste brasileiro, especialmente Pernambuco, estava no epicentro da epidemia da Zika congênita, em 2015, e desde então o grupo de pesquisa que envolve a orientadora e coorientadora da presente dissertação vem produzindo pesquisas nesse tema, as quais tem contribuído para a construção dos conhecimentos nessa área (ALMEIDA et al., 2020; LEAL et al., 2016, 2017; LEAL; RAMOS; CALDAS NETO, 2019). Para o atual produto da dissertação do mestrado, tendo em vista os impactos em pesquisa desencadeados pela pandemia do COVID 19 e a impossibilidade de continuar com pesquisa de campo, propusemo-nos a preencher uma lacuna da literatura nessa mesma área de estudo, através de uma revisão sistemática. Iniciamos a apresentação com o referencial teórico, dividido em subtópicos para melhor explanação. Em seguida, a metodologia adotada foi detalhada e os resultados encontrados deram origem ao artigo científico original, que será submetido ao periódico *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, sob o título PREVALÊNCIA DE PERDA AUDITIVA EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO CONGÊNITA AO ZIKA VÍRUS: REVISÃO SISTEMÁTICA. As regras de submissão da revista podem ser consultadas no ANEXO A. A dissertação finaliza com o capítulo de considerações finais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Estimar a prevalência da perda auditiva em crianças com exposição congênita ao ZIKV.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Caracterizar os artigos selecionados de acordo com país de origem, desenho de estudo, exame laboratorial utilizado e avaliação auditiva;

- Identificar a prevalência da perda auditiva em pacientes expostos ao vírus Zika separadamente por estudo e estimar a prevalência geral da amostra incluída dos artigos selecionados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PERDA AUDITIVA CONGÊNITA

A audição é um requisito fundamental para a aquisição adequada da fala e da linguagem oral. Nas crianças, a perda auditiva pode trazer grande repercussão na qualidade de vida além de poder interferir negativamente no desempenho acadêmico. Na população adulta pode ocasionar baixo nível educacional, menor inserção no mercado de trabalho podendo levar a dificuldades econômicas, situação de subemprego ou desemprego (BROWN et al., 2018).

As perdas auditivas podem ser classificadas quanto ao tipo, baseado no topodiagnóstico da alteração e quanto ao grau, baseado nos limiares auditivos encontrados no exame audiométrico. Elas podem ser do tipo condutiva, sensorineural ou mista. As perdas auditivas condutivas apresentam uma dificuldade na transmissão das vibrações sonoras pela orelha média devido à presença de líquidos, membrana timpânica perfurada ou erosão dos ossículos da orelha. As perdas auditivas sensorineurais alteram a capacidade de processar e discriminar a fala por alterações na cóclea, nervo auditivo ou via auditiva. Quando há alteração condutiva e sensorineural na mesma orelha, é denominada perda auditiva mista (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2021).

O grau da perda auditiva baseia-se pela média dos valores dos limiares auditivos das frequências de 500, 1000, 2000, 4000 Hz. As perdas auditivas podem ter grau leve (média dos limiares auditivos entre 20 a 35 dB NA), moderada (40 a 50 dB NA), moderadamente severa (55 a 65 dB NA), severa (70 a 80 dB NA), profunda (85 a 95 dB NA) e perda auditiva total (a partir de 100 dB NA) (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2021).

Mais de 1,5 bilhão de pessoas apresentam algum grau de alteração auditiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2021). De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 9,7 milhões de brasileiros possuem alguma dificuldade auditiva (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2010). A perda auditiva sensorineural congênita é um dos distúrbios congênitos mais prevalentes em recém-nascidos, ela afeta 2 crianças por 1.000 nascidas vivas (CALKOEN et al., 2019).

Nos últimos 20 anos, houve um número crescente de estudos para investigar as perdas auditivas em bebês ou crianças com qualquer grau de perda auditiva. Os programas de triagem auditiva neonatal evoluíram e conseguem rastrear desde perdas auditivas leves a profundas.

Antes, as perdas auditivas eram identificadas na presença de atrasos de fala ou dificuldades na escolarização. O sucesso dos programas de triagens auditivas neonatais deve-se aos constantes estudos e publicações de comitês auditivos que lançam princípios e diretrizes para a avaliação auditiva infantil direcionadas para identificação e intervenção o mais cedo possível (COMUSA, 2020; LIEU et al., 2020; THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019). Em 2019, o Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) fortaleceu a necessidade de esforços para que o diagnóstico auditivo seja realizado até os 2 meses e a intervenção auditiva ocorra até os 3 meses de idade (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

Além dessas mudanças quanto ao tempo ideal para diagnóstico e intervenção o JCIH (2019) também atualizou os indicadores de risco para perda auditiva na criança, sendo eles: história familiar de perda auditiva congênita; as infecções congênitas TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis) e, por último, foi incluída entre as infecções intrauterinas associada à perda auditiva, a infecção por Zika vírus durante a gestação; internação em UTI neonatal por mais de 5 dias; hiperbilirrubinemia (níveis séricos indicativos de exsanguineotransfusão); administração de aminoglicosídeos por mais de 5 dias; asfixia ou hipóxia perinatal; uso de ventilação mecânica; malformações craniofaciais (anomalias de pavilhão auricular, meato acústico externo, ausência de filtro nasal, implantação baixa da raiz do cabelo); meningite ou encefalopatias bacterianas e/ou virais; e/ ou presença de sinais ou síndromes associadas à perda auditiva condutiva e sensorineural (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

Entre as infecções congênitas, a infecção por citomegalovírus (CMV) é a de maior prevalência e, por isso, a mais estudada. A CMV é a principal causa não genética de perda auditiva congênita em países desenvolvidos. Em crianças que apresentam perda auditiva, essa infecção deve ser investigada, mesmo que as crianças sejam saudáveis e assintomáticas (KORVER et al., 2017). A perda auditiva em bebês infectados com CMV também é caracterizada por piora progressiva dos limiares auditivos em mais de 50% dos bebês que apresentam perda auditiva ao nascer (DEDHIA; GRAHAM; PARK, 2018).

A prevalência da perda auditiva na toxoplasmose congênita acredita-se ser maior do que a descrita, uma vez que a maior parte das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento (KORVER et al., 2017). Uma revisão da literatura sobre as deficiências auditivas na toxoplasmose congênita enfatizou a dificuldade de ter uma prevalência coerente para a perda auditiva, pois os estudos utilizaram diferentes protocolos. Assim, foram encontradas taxas que

variam entre 3,8% a 30% da perda auditiva sensorineural (DE CASTRO CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2018).

A sífilis congênita também está relacionada à perda auditiva sensorineural (KORVER et al., 2017). A sífilis congênita tardia também está relacionada à perda auditiva sensorineural principalmente quando não tratada com antibióticos recomendados, a prevalência da perda auditiva nesta população varia de 3 a 14% das crianças com sífilis congênita tardia (CHAU et al., 2009).

A rubéola adquirida em adultos geralmente costuma ser leve ou até assintomática. No entanto, as consequências podem ser danosas quando derivadas de uma infecção congênita, sendo assim, a maior preocupação é a infecção em mulheres grávidas principalmente no primeiro trimestre da gravidez. A rubéola congênita é conhecida por uma tríade de sintomas clássicos que estão presentes em quase todos os casos, são eles: problema visual, problema cardíaco e problema auditivo. A única forma de prevenção da rubéola materna é por meio da vacina e, após a implementação da vacina, o índice de infecção congênita reduziu globalmente (KENNA, 2015; LEUNG et al., 2020).

A infecção congênita pelo vírus do herpes simples também está associada à perda auditiva, podendo ser logo após a infecção ou na reativação da infecção. Também apresenta uma tríade de sintomas típicos neste grupo de crianças, com achados cutâneos, do sistema nervoso central (SNC) e oftálmicos. Há uma certa dificuldade para encontrar a prevalência da perda auditiva nestas crianças e os valores variam entre 0 a 33% de perda auditiva associada à infecção intrauterina e geralmente vem acompanhado de doença grave do SNC (KENNA, 2015; LEUNG et al., 2020).

A importância da identificação o mais cedo possível para perda auditiva está relacionada diretamente ao impacto da reabilitação auditiva rápida e eficaz para que possa estimular as vias auditivas e consequentemente permitir o desenvolvimento da memória auditiva e linguagem oral (BROWN et al., 2018). Na busca para minimizar os danos da perda auditiva sensorineural, a reabilitação auditiva é realizada com uso de dispositivos eletrônicos auxiliares da audição, como o aparelho de amplificação sonora individual (AASI) ou o implante coclear (IC). Quanto antes uma criança com perda auditiva receber intervenção e reabilitação, menor será o prejuízo nas habilidades de leitura, cognição e desenvolvimento socioemocional, quando comparado à uma criança da mesma idade com audição normal. A falta de uma intervenção rápida, pode resultar em menor escolarização, dificuldade no desenvolvimento da comunicação oral e

consequentemente na inserção social (ALMEIDA; RIBAS; ATAÍDE, 2017; KORVER et al., 2017).

3.2 ZIKA VÍRUS (ZIKV)

Em 1947 na Uganda, na floresta Zika, havia uma área de estudo para febre amarela com os macacos sentinelas rhesus. Por três dias seguidos, um macaco rhesus apresentou febre e foi levado ao laboratório para análises. Após estudos do seu sangue, foi isolado pela primeira vez o Zika vírus (ZIKV). Posteriormente, identificaram a presença da cepa do vírus Zika no mosquito *Aedes africanus*, relacionando esses insetos como vetores (DICK G, 1952).

Alguns casos de infecção humana foram relatados na África e na Ásia, mas caracterizados como manifestações raras (MARTINS et al., 2017). Em meados de 2007, um surto foi registrado na Ilha de Yap, na Micronésia, com quase 70% da população infectada (CHIMELLI et al., 2017; PLOURDE; BLOCH, 2016). Neste surto, houve a confirmação da transmissão pelos mosquitos *Aedes aegypti* (MUSSO; KO; BAUD, 2019). Outros surtos em grande escala ocorreram entre final de 2013 e meados de 2014 em várias ilhas do Pacífico, incluindo a Polinésia Francesa (MARTINS et al., 2017).

Seu genoma foi inteiramente sequenciado pela primeira vez em 2007 (MUSSO; GUBLER, 2016) e o primeiro estudo filogenético do ZIKV foi conduzido em 2008 com a codificação completa resultante em três linhagens diferentes de ZIKV: duas Africanas, uma proveniente do Leste Africano (cepa protótipo de Uganda), e outra do Oeste Africano (cepas do Senegal) e uma Asiática (cepa ZIKV 2007 Yap) (LANCIOTTI et al., 2008). A linhagem asiática originou-se durante a migração do vírus da África para o Sudeste Asiático, onde foi detectado pela primeira vez na Malásia. A partir daí, o vírus Zika se espalhou para as Ilhas do Pacífico, separadamente para a Ilha de Yap e Polinésia Francesa, e depois para a Nova Caledônia, Ilhas Cook, Ilha de Páscoa, e as Américas (PLOURDE; BLOCH, 2016).

O Zika vírus tem um período de incubação de 3 a 10 dias, podendo permanecer assintomático em até 80% dos casos adquiridos (LEONHARD et al., 2018). A infecção sintomática pelo ZIKV é uma doença considerada leve pois as complicações são raras, mas quando ocorrem, são graves e podem até serem fatais (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

O ZIKV é um vírus transmitido por artrópodes (arbovírus) do gênero *Flavivirus* e da família *Flaviviridae* (CHIMELLI et al., 2017; MUSSO; GUBLER, 2016). A transmissão pelo

mosquito *Aedes aegypti* é o principal mecanismo de disseminação da Zika em humanos. No entanto, o vírus da Zika também pode ser transmitido por transfusão sanguínea ou durante a relação sexual. Há também a transmissão materno-fetal que pode ocorrer em qualquer período da gestação, com a mãe sintomática ou assintomática (MUSSO; KO; BAUD, 2019). Em um estudo realizado na Guiana Francesa, estima-se que a taxa de transmissão vertical seja de 10% (POMAR et al., 2017).

O diagnóstico laboratorial de suspeita de infecções por ZIKV baseia-se na detecção de RNA viral pela RT-PCR em fluídos biológicos, como soro, urina, sêmen ou também na detecção da imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), em amostras de sangue, através da técnica ELISA (ensaio imunoenzimático), seguido pela confirmação pelo teste de neutralização de redução de placas (PRNT) (LANCIOTTI et al., 2008; MARTINS et al., 2017; SILVA; SPALDING, 2018).

O teste do RNA viral deve ser realizado entre os primeiros dias da doença e 2 semanas. Um resultado positivo mostra a presença de RNA do ZIKV, mas não indica necessariamente a presença de vírus ativo. A detecção da IgM e IgG é recomendada de 2 a 12 semanas após o início da doença. Mediante resultados inconclusivos, recorre-se ao teste de neutralização de redução de placas (PRNT) (MUSSO; KO; BAUD, 2019). No entanto, um diagnóstico de certeza nem sempre é possível devido à possibilidade de reatividade cruzada de anticorpos produzidos anteriormente em indivíduos que já foram expostos a infecções por outros flavivírus, como o vírus da dengue (CALVERT et al., 2018). A RT-PCR quantitativa pode ser utilizada para diagnóstico diferencial de arboviroses em regiões com ocorrência simultânea de Zika, Dengue e Chikungunya. Apesar de ter um custo financeiro mais elevado, este exame tem alta sensibilidade e especificidade com diminuição de resultados falso-positivos (SILVA; SPALDING, 2018).

No final de 2014, profissionais de saúde de vários estados da Região Nordeste do Brasil relataram o aparecimento de casos de uma doença leve, que causava muito prurido, dores de cabeça, dor retroorbital, sem conjuntivite purulenta, vertigem, mialgia, artralgia, manchas no corpo e podendo causar febre. O desaparecimento dos sintomas ocorria sem tratamento, em quatro ou cinco dias. Em abril de 2015, a partir de amostras de indivíduos com as queixas acima citadas, foi identificado o vírus da Zika pelos laboratórios de referência da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Carlos Chagas e pelo Instituto Adolfo Lutz (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; ZANLUCA et al., 2015).

Apesar de ser uma doença, na grande maioria das vezes, com manifestações clínicas leves ou mesmo assintomática, observa-se na literatura a relação entre infecção pelo ZIKV e o acometimento do sistema nervoso central e periférico, assim como em outras arboviroses (BARBI et al., 2018; CALVERT et al., 2018; FERREIRA et al., 2020; LEONHARD et al., 2018). Com a epidemia da dengue, associaram encefalites, paralisia periférica múltipla, paralisia facial periférica e a síndrome de Guillain-Barré (SGB) à infecção pelo arbovírus (MALTA et al., 2017). Posteriormente, também associaram estas doenças à infecção por ZIKV e Chikungunya (BRITO FERREIRA et al., 2020; CALVERT et al., 2018). Evidências crescentes relacionaram o ZIKV a uma série de distúrbios neurológicos em adultos, principalmente distúrbios periféricos como a SGB. É uma doença que pode ter complicações graves, com altas taxas de disfunção respiratória e admissão à UTI, com prevalência de 1,23% dos casos de infecção em adultos pelo ZIKV, (BARBI et al., 2018; FERREIRA et al., 2020; LEONHARD et al., 2020).

3.2.1 Infecção Congênita pelo ZIKV

Apesar da grande maioria das infecções adquiridas pelo ZIKV serem assintomáticas ou pouco sintomáticas, foi a infecção por ZIKV em mulheres grávidas que se destacou e surgiu como uma grande preocupação global. Com o enorme surto de ZIKV ocorrido no Nordeste do Brasil em 2015, houve relato de um aumento substancial no número de casos de abortos espontâneos, restrições fetais de crescimento intrauterino e de neonatos nascidos com microcefalia (BRASIL et al., 2016; MYSOREKAR et al., 2016). O aumento súbito dos casos especialmente de recém-nascidos com microcefalia no mesmo período alertou clínicos e pesquisadores que logo levantaram a possibilidade de estarem relacionados a infecção materna pelo vírus Zika, hipótese que foi confirmada posteriormente por estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Um estudo (CUGOLA et al., 2016) realizado em camundongas grávidas reforçou tal hipótese. Nele, foi injetado na roedora, via intravenosa, uma dose alta da cepa brasileira do ZIKV e observou-se restrição de crescimento intrauterino e nascimento de filhotes menores. A análise dos cérebros fetais e neonatais resultou em uma quantidade reduzida de neurônios corticais e redução da espessura da camada cortical. Também foram observadas anormalidades oculares semelhantes às que foram encontradas em neonatos humanos. Outros pesquisadores (MYSOREKAR et al., 2016) analisaram os resultados encontrados no estudo anteriormente

citado e reforçaram a hipótese de que a infecção por ZIKV durante a gravidez causa infecção e lesão placentária e que acomete o cérebro fetal e leva à morte células progenitoras neuronais, o que muito provavelmente gera a microcefalia e outras malformações congênitas. Eles também alertaram para as diferenças entre a gestação de roedores e de humanos, mas finalizaram afirmando que os processos de desenvolvimento neuronal em roedores e humanos são notavelmente paralelos e semelhantes.

A associação entre a infecção pelo ZIKV e anomalias cerebrais fetais também foi observada por achados na microscopia eletrônica com a detecção do vírus no cérebro fetal (MLAKAR et al., 2016).

Com a análise e detecção de RNA ou antígeno do ZIKV no líquido amniótico da placenta de mulheres grávidas cujos fetos confirmaram a microcefalia ou que o cérebro apresentava anormalidades do sistema nervoso central (SNC), houve maior confiança para associar a infecção vertical, ou seja, a infecção congênita pelo ZIKV (BRASIL et al., 2016; CALVET et al., 2016; MYSOREKAR et al., 2016).

Após relatos de danos neurológicos e perda importante de volume intracraniano, a terminologia da Síndrome Congênita do Zika Vírus foi proposta para identificar bebês expostos ao ZIKV no útero materno com características clínicas que a diferenciava de outras infecções congênitas (TORCHS). As principais características encontradas são: microcefalia grave com colapso parcial do crânio, córtices cerebrais delgados com calcificações subcorticais, cicatriz macular e manchas retinianas pigmentares focais, contraturas congênitas e hipertonia precoce com evidência de envolvimento extrapiramidal (BRITT, 2018; FRANÇA et al., 2016; MOORE et al., 2017).

Com o crescente aumento de casos de microcefalia relacionada à infecção do vírus Zika, especialmente no Brasil, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em fevereiro de 2016, emergência de saúde pública de interesse internacional, a qual perdurou por 18 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; TREVISAN; PINTO; SIEBRA, 2017). A microcefalia foi uma das primeiras anormalidades relatadas em bebês com infecção congênita pelo ZIKV, e parece ser a mais comum nas crianças sintomáticas. Entretanto, na síndrome congênita do Zika há outros achados, podendo apresentar alterações como a diminuição da pressão hidrostática intracraniana, calcificações subcorticais, alterações piramidais e extrapiramidais, retinopatia pigmentada, atrofia coriorretiniana, hipoplasia do disco óptico, anormalidades no corpo caloso, malformações corticais, atrofia cerebral, artrogripose, ventriculomegalia, hidrocefalia e déficits

auditivos. Essas anormalidades podem estar presentes mesmo na ausência de microcefalia (BRITT, 2018; CAROLINA; FONTES; PINHEIRO, 2018; HENDRIXSON; NEWLAND, 2018; HOLTZMAN; GOLDEN; SHEFFIELD, 2018; MUSSO; KO; BAUD, 2019; SANZ CORTES et al., 2018). As alterações cerebrais podem ser detectadas ainda no útero por exames de imagens (BRASIL et al., 2016).

A ausência de anormalidades clínicas e radiológicas indicativas de síndrome congênita do ZIKV ao nascimento não exclui o risco de surgimento tardio de manifestações como convulsões, perda auditiva, deficiência visual, disfagia ou atraso no desenvolvimento global (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Os casos mais graves de acometimento congênito estão geralmente associados à infecção materna ZIKV no início da gestação, porém podem ocorrer em qualquer momento da gravidez e não diferem entre mães sintomáticas ou assintomáticas (HENDRIXSON; NEWLAND, 2018).

3.3 INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKV E PERDA AUDITIVA

Entre as várias etiologias da perda auditiva congênita, as diferentes infecções virais são ainda uma das etiologias mais implicadas, principalmente em países mais pobres (MITTAL; FIFER; LIU, 2018). Essas infecções são causadoras de até 40% de todas as perdas auditivas congênitas, e podem acarretar, também, perdas auditivas de início tardio (NOGUEIRA et al., 2020).

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura (BARBOSA et al., 2019) para descrever as alterações auditivas associada à ZIKV reunindo os estudos publicados até então na literatura, porém bastante heterogêneos quanto à população estudada, protocolo de avaliação e tipo de estudo. Os dados apresentados mostraram uma grande variação da ocorrência de acometimento auditivo incluindo adultos e crianças, porém de caráter apenas descritivo com o resumo dos achados da literatura evidente até o momento da publicação.

Uma questão que ainda não foi totalmente esclarecida é a topografia da lesão responsável pela perda auditiva produzida pela infecção pelo ZIKV. Pode envolver apenas a cóclea (no ouvido interno), o nervo auditivo ou originar-se do sistema nervoso central (SNC), especialmente em casos de malformações do SNC (LEAL; RAMOS; CALDAS NETO, 2019).

A identificação da perda auditiva congênita deve ser realizada o mais cedo possível e isso é possível através da triagem auditiva neonatal que deve ser realizada em todas as crianças ao nascimento com atenção especial para as crianças de risco que devem ter um acompanhamento mais próximo. Os exames utilizados para a realização da triagem auditiva neonatal são as emissões otoacústicas (EOA) e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) (MITTAL; FIFER; LIU, 2018). Em crianças com algum indicador de risco para perda auditiva, a triagem deve ser realizada preferencialmente com o PEATE tendo em vista a possível ocorrência de neuropatia auditiva que não seria identificada se a triagem for realizada através das EOA. (COMUSA, 2020).

Organizações (COMUSA, 2020; THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019) que emitem diretrizes para a avaliação auditiva em crianças, preconizam a realização do PEATE diagnóstico com avaliação específica por frequência para conclusão diagnóstica em casos suspeitos de alteração na triagem auditiva. Sem esta avaliação detalhada e precisa, é inadequado definir perda auditiva.

A ausência de EOA indica disfunção coclear, enquanto que o PEATE pode ser utilizado para caracterizar o tipo da perda auditiva e identificar alterações retrococleares (MITTAL; FIFER; LIU, 2018).

Foi realizado um estudo em adultos, após a infecção pelo ZIKV, com avaliação auditiva o qual demonstrou a presença de perda auditiva unilateral ou bilateral, zumbido e tontura. Os sintomas otológicos foram transitórios e persistiram por até 28 dias. Na conclusão, o estudo indica que a deficiência auditiva transitória pode ser uma manifestação específica da doença adquirida pelo ZIKV (VINHAES et al., 2017).

Entretanto, quando a infecção pelo ZIKV é congênita, não há relatos de perda auditiva transitória. O estudo publicado da avaliação auditiva completa de 70 crianças com microcefalia e evidências laboratoriais de infecção congênita pelo ZIKV constatou a presença de perda auditiva neurosensorial em 5,8% das crianças avaliadas (LEAL et al., 2016b). E após acompanhar por 3 anos essas crianças, a presença da perda auditiva se manteve, não havendo identificação de perda auditiva tardia ou progressiva. (MACIEL, 2019).

Ressalta-se, por fim, a necessidade de acompanhamento auditivo das crianças com evidência de infecção congênita pelo ZIKV e testes auditivos normais pela possibilidade de início tardio ou perda auditiva progressiva (FANDINO-CARDENAS et al., 2019). Porém, até

o presente momento não foi detectado estudos que demonstrem essa suposta evolução ou acometimento tardio da perda auditiva nas infecções congênitas pelo ZIKV.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, no qual foram incluídos estudos do tipo observacional transversal e de coorte.

Preconiza-se usar o desenho de estudo observacional do tipo corte transversal para identificar prevalência de uma condição clínica na população (MIGLIAVACA et al., 2020). Porém, foi verificada escassez desse tipo de estudo com o objetivo de verificar prevalência da perda auditiva em crianças com exposição congênita ao ZIKV. Foram identificados, principalmente, estudos de coorte materna a partir de genitoras expostas ao vírus zika que se propuseram a identificar não só a perda auditiva, mas as diferentes características clínicas como manifestações oftalmológicas, neurológicas, ortopédicas que configuram a infecção congênita pelo ZIKV. Dessa forma, consideramos também a inclusão de estudos de coortes maternas que avaliassem a ocorrência de perda auditiva das crianças expostas ao vírus Zika no primeiro ano de vida. No estudo de coorte, é realizada uma avaliação inicial da população (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003) e esta pode ser semelhante a um estudo transversal, onde a exposição e a condição de saúde são observadas no mesmo momento histórico (BORDALO, 2006). Assim, foi desconsiderado o período de acompanhamento e utilizados apenas os dados iniciais.

4.2 REGISTRO DO PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

O protocolo da revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) (ANEXO B) e foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (ANEXO C), sob o número CRD42021232126.

A escrita da revisão foi guiada pelas recomendações dos itens do checklist do *Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (ANEXO D) (STROUP et al., 2000). O fluxograma do processo de seleção dos estudos foi estruturado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 para revisões sistemáticas que incluíram pesquisas em bancos de dados, registros e outras fontes.

4.3 PERÍODO DO ESTUDO

O período de coleta e seleção dos estudos para a revisão sistemática ocorreu entre março e maio de 2021.

4.4 PERGUNTA NORTEADORA

Qual a prevalência de perda auditiva em crianças com exposição congênita ao Zika vírus?

4.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram definidos como critérios de inclusão dos artigos nesta revisão: (1) estudos observacionais ou coorte que envolveram gestantes ou crianças (de 0 a 6 anos de vida) com confirmação laboratorial de infecção por ZIKV; (2) com avaliação da ocorrência de perda auditiva decorrente da infecção congênita pelo ZIKV utilizando o potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) diagnóstico para confirmação da perda auditiva.

Como critérios para exclusão, foram considerados: (1) artigos que utilizaram apenas a fase de triagem auditiva, sem conclusão de diagnóstico; (2) artigos que não excluía crianças que apresentam outro indicador de risco para perda auditiva, recomendado pelo JCIH (2019), concomitantemente à ZIKV.

Para confirmação da infecção por ZIKV, foram considerados os critérios laboratoriais por meio da confirmação positiva da mãe ou da criança pelos exames de *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), por meio da detecção de RNA viral em fluídos biológicos ou da sorologia, na detecção da imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) em amostras de sangue.

Foi considerada perda auditiva as respostas do PEATE para o estímulo clique com limiares eletrofisiológicos superiores a 25 dB NAn ou para o estímulo *tone burst* para a frequência de 500 Hz, limiares eletrofisiológicos superiores a 35 dB NAn, e para as frequências de 1000, 2000 e 4000 Hz, limiares eletrofisiológicos superiores a 30 dB NAn.

4.6 BASES DE DADOS

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas em saúde: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, Literatura Latino-

Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase, *Web of Science*, Índice cumulativo para enfermagem e (CINAHL) e na Cochrane Library, sem restrição de idioma ou período de publicação. Como fontes alternativas de estudos, foi utilizado o Repositório Institucional da Fiocruz (ARCA) e a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD).

As estratégias de busca (Quadro 1), assim como as buscas, foram feitas por uma bibliotecária com experiência em bases de dados em saúde, sendo a última pesquisa no dia 31 de março de 2021. Quando possível, foram considerados os descritores do MeSH, DECs e Emtree. Para a organização das estratégias de busca, os termos foram associados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Quadro 1 – Estratégias de buscas em cada base de dados eletrônicas

Base de dados	Estratégia de buscas
MEDLINE/ PUBMED	(Deafness[mh] OR Deafness*[tiab] OR "Deaf Mutism"[tiab] OR "Deaf-Mutism"[tiab] OR "Hearing Loss"[mh] OR "Hearing Loss"[tiab] OR "Hearing Impairment"[tiab] OR Hypoacus*[tiab] OR hearing[tiab]) AND ("Child, Preschool"[mh] OR Pediatrics[mh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab] OR child[mh] OR paediatric*[tiab] OR pediatry[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]) AND ("Zika Virus"[mh] OR "Zika Virus Infection"[mh] OR zika[tiab] OR zikav[tiab] OR Zikv[tiab] OR zikavirus[tiab])
EMBASE	('hearing impairment'/exp OR Deafness*:ti,ab OR 'Deaf Mutism':ti,ab OR 'Deaf-Mutism':ti,ab OR 'Hearing Loss':ti,ab OR 'Hearing Impairment':ti,ab OR Hypoacus*:ti,ab OR hearing:ti,ab) AND (Child/exp OR Pediatrics/exp OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR pediatry:ti,ab OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab) AND ('Zika Virus'/exp OR 'zika fever'/exp OR zika:ti,ab OR vzika:ti,ab OR zikav:ti,ab OR Zikv:ti,ab OR zikavirus:ti,ab)
LILACS	(mh:Deafness OR mh:"Hearing Loss" OR tw:(surdez OR "perda auditiva" OR sordera OR "perda da audição" OR "Pérdida Auditiva" OR Hipoacusia OR "deficiencia auditiva" OR "Pérdida de la Audición" OR "Pérdida de la Capacidad Auditiva" OR Deafness* OR "Deaf Mutism" OR "Deaf-Mutism" OR "Hearing Loss" OR "Hearing Impairment" OR Hypoacus* OR hearing)) AND (mh:"Child, Preschool" OR mh:Pediatrics OR mh:child OR tw:(pediatric* OR child* OR paediatric* OR pediatry OR baby OR babies OR "pré-escolar" OR "pre-escolares" OR Preescolar* OR infant* OR niño* OR pediatria OR crianca* OR ninã OR bebe OR bebes)) AND (mh:"Zika Virus" OR mh:"Zika Virus Infection" OR tw:(zika OR zikav OR Zikv OR zikavirus OR "Zika virus" OR vzika))
WEB OF SCIENCE	TS=(Deafness OR "Hearing Loss" OR hearing) AND TS=("Child, Preschool" OR Pediatric OR child OR baby) AND TS=("Zika Virus" OR "Zika Virus Infection")
COCHRANE LIBRARY	#1 hearing #2 deafness #3 #1 OR #2 #4 "Child, Preschool" #5 Pediatrics #6 #4 OR #5 #7 "ZIKA VIRUS" #8 "Zika Virus Infection" #9 #7 OR #8 #10 #3 AND #6 AND #9
CINAHL	TX zika virus AND TX hearing loss AND TX children

ARCA FIOCRUZ	(surdez OR "perda auditiva" OR sordera OR "perda da audição" OR "Pérdida Auditiva" OR Hipoacusia OR "deficiencia auditiva" OR "Pérdida de la Audición" OR "Pérdida de la Capacidad Auditiva" OR Deafness* OR "Deaf Mutism" OR "Deaf-Mutism" OR "Hearing Loss" OR "Hearing Impairment" OR Hypoacus* OR hearing) AND (pediatric* OR child* OR paediatric* OR pediatry OR baby OR babies OR "pré-escolar" OR "pre-escolares" OR Preescolar* OR infant* OR niño* OR pediatria OR criança* OR ninã OR bebe OR bebes) AND (zika OR zikav OR Zikv OR zikavirus OR "Zika virus" OR vzika)
BDTD	Zika AND "perda auditiva"

4.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para melhor detalhamento do processo de seleção dos estudos, utilizou-se as etapas do fluxograma do PRISMA, que consistem em quatro diferentes fases de uma revisão sistemática, abordando a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos encontrados (MOHER et al., 2015).

Para a seleção dos artigos, foi utilizado o aplicativo da web *Rayyan*, desenvolvido pelo QCRI (*Qatar Computing Research Institute*) (OUZZANI et al., 2016), que permite uma revisão ser analisada por dois pesquisadores independentes na identificação de artigos duplicados e leitura dos títulos e resumos com sua classificação de inclusão ou exclusão com possibilidade de anotação da justificativa. Duas avaliadoras (A.B.L.O.A. e G.S.T.C) realizaram todo o processo de seleção dos artigos, de extração dos dados e avaliação do risco de viés, de maneira independente. Uma terceira avaliadora (E. M.) foi requisitada para resolver divergências entre as duas avaliadoras principais.

Após processo de seleção dos artigos, os dados foram extraídos e organizados em uma planilha padronizada do Microsoft Excel, contendo as variáveis selecionadas para extração dos dados como autores, ano de publicação, país e estado do estudo, desenho do estudo, quantidade de participantes avaliados, exame laboratorial utilizado e quais os exames auditivos foram realizados e se apresentou perda auditiva; para os dois avaliadores independentes.

4.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

As mesmas pesquisadoras (A.B.L.O.A. e G.S.T.C) que realizaram a seleção dos estudos, realizaram a análise do risco de viés de maneira independente. Quando necessário, a terceira

avaliadora (E. M.) foi consultada para solucionar as discordâncias. Para tanto, foi utilizada a ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (ANEXO E), específica para estudos de prevalência (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2020). Esta consiste em oito perguntas a serem respondidas com sim, não, pouco claro ou não aplicável. Para cada pergunta, analisou-se a porcentagem de respostas “sim” de cada estudo, e cada “sim” representava 20%, podendo chegar até o total de 100% em cada questão.

4.9 ANÁLISE DOS DADOS

A síntese qualitativa foi exposta em dois quadros, um (quadro 2) com a caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática e o outro (quadro 3) com a análise do risco de viés.

Para síntese quantitativa dos resultados encontrados nos estudos, foi realizada por meio de uma metanálise de braço único, realizada no software estatístico R (versão 3.6.1) na interface R Studio (versão 1.4.1106). Para análise da homogeneidade dos estudos, foi considerado o teste de heterogeneidade, que sugere que os estudos são homogêneos quando $p > 0,05$ e o índice de heterogeneidade (I^2), que indica uma baixa heterogeneidade quando os valores são abaixo de 30%.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

Em relação aos aspectos éticos, a presente revisão sistemática da literatura não foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), entretanto seguimos os preceitos éticos no que se refere a zelar pela legitimidade das informações.

5 RESULTADOS

Os resultados encontrados deram origem ao artigo científico original que será submetido ao periódico *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*.

PREVALÊNCIA DE PERDA AUDITIVA EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO CONGÊNITA AO ZIKA VÍRUS: REVISÃO SISTEMÁTICA

INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) foi isolado pela primeira vez em 1947, em um macaco rhesus na floresta da Uganda. Casos esporádicos em humanos começaram a ser relatados a partir de 1954 em países da África e Ásia (PLOURDE; BLOCH, 2016; ZANLUCA et al., 2015). A primeira epidemia ocorreu em 2007 na Micronésia e outros grandes surtos surgiram entre 2013 e 2014 nas ilhas do Pacífico (MARTINS et al., 2017). No Brasil, os primeiros relatos surgiram em 2015, com maior concentração na região Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A infecção adquirida em adultos é geralmente assintomática ou com sintomas brandos, sendo os mais comuns febre, erupção cutânea, conjuntivite não purulenta e artralgia com duração de até uma semana (LEONHARD et al., 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Entretanto, em 2015, houve um aumento importante de nascimentos de crianças com microcefalia em algumas regiões do Brasil, especialmente em alguns estados do Nordeste. Um estudo, realizado no estado brasileiro da Paraíba, com duas gestantes com sintomas de infecção por ZIKV, identificou, por meio de análise do líquido amniótico, a presença do vírus da Zika na placenta de ambas (CALVET et al., 2016). Com estes achados, foi reforçada a ideia de o vírus cruzar a barreira placentária e confirmada a associação entre a infecção materna com o ZIKV e o nascimento de crianças com microcefalia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Nesse contexto, em associação ao ZIKV, foi observado um aumento substancial de relatos no número de casos de abortos espontâneos, restrições fetais de crescimento intrauterino e de neonatos nascidos com microcefalia em outras regiões do Brasil e do mundo (BENAVIDES-LARA et al., 2021; BRASIL et al., 2016; FANDINO-CARDENAS et al., 2019; MYSOREKAR et al., 2016). A infecção por ZIKV em mulheres grávidas e a repercussão com a infecção congênita tornou-se, então, uma grande preocupação global.

A partir dos primeiros relatos de danos neurológicos e perda severa de volume intracraniano, a terminologia da Síndrome Congênita do Zika Vírus foi proposta para identificar bebês com alterações congênitas estruturais e funcionais. Estes bebês expostos ao ZIKV no útero materno apresentavam características clínicas que diferenciavam de outras infecções congênitas. Embora não existam critérios padronizados para o diagnóstico, as características que aparecem com frequência e podem ser isoladas ou sobrepostas são: microcefalia grave com colapso parcial do crânio, córtices cerebrais delgados com calcificações subcorticais, cicatriz macular e manchas retiniais pigmentares focais, contraturas congênitas e hipertonia precoce com evidência de envolvimento extrapiramidal (BRITT, 2018; MOORE et al., 2017; XIMENES et al., 2021).

É conhecido que infecções congênitas são importantes fatores de risco para a perda auditiva sensorineural. As principais relacionadas ao acometimento auditivo são a toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis, as quais formam o acrônimo TORCHS (CALKOEN et al., 2019; THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019). Nesse sentido, sugere-se uma possível associação entre a infecção congênita por ZIKV e perda auditiva. Recentemente, o *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) atualizou sua última recomendação para a inclusão da infecção congênita por ZIKV como indicador de risco para perda auditiva (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

Motivado pela premissa do diagnóstico o mais cedo possível para perda auditiva e o foco na reabilitação auditiva para minimizar os efeitos negativos da privação auditiva, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura científica a fim de estimar a prevalência da perda auditiva em crianças com exposição congênita ao ZIKV.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática, cujo protocolo seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) (SHAMSEER et al., 2015), e foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42021232126. A escrita da revisão foi guiada pelas recomendações dos itens do checklist do *Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (STROUP et al., 2000).

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas em saúde: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase, *Web of Science*, Índice cumulativo para enfermagem e Allied Health Literature (CINAHL) e na *Cochrane Library*, sem restrição de idioma ou período de publicação. Como fontes alternativas de estudos, foi utilizado o Repositório Institucional da Fiocruz (ARCA) e a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD).

As estratégias de busca, assim como as buscas, foram feitas por uma bibliotecária com experiência em bases de dados em saúde, sendo a última pesquisa no dia 31 de março de 2021. O quadro 1 apresenta as estratégias de busca utilizadas em cada base de dados. Ressalta-se que, quando possível, foram considerados os descritores do Medical Subject Headings (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Embase Subject Headings (Emtree terms). Ademais, para organização das estratégias de busca, os termos foram associados por meio dos operadores booleanos AND e OR, sem restrição de idiomas ou ano de publicação.

Quadro 1 – Estratégias de busca para cada base de dados

Base de dados	Estratégia de buscas
MEDLINE/ PUBMED	(Deafness[mh] OR Deafness*[tiab] OR "Deaf Mutism"[tiab] OR "Deaf-Mutism"[tiab] OR "Hearing Loss"[mh] OR "Hearing Loss"[tiab] OR "Hearing Impairment"[tiab] OR Hypoacus*[tiab] OR hearing[tiab]) AND ("Child, Preschool"[mh] OR Pediatrics[mh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab] OR child[mh] OR paediatric*[tiab] OR pediatry[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]) AND ("Zika Virus"[mh] OR "Zika Virus Infection"[mh] OR zika[tiab] OR zikav[tiab] OR Zikv[tiab] OR zikavirus[tiab])
EMBASE	('hearing impairment'/exp OR Deafness*:ti,ab OR 'Deaf Mutism':ti,ab OR 'Deaf-Mutism':ti,ab OR 'Hearing Loss':ti,ab OR 'Hearing Impairment':ti,ab OR Hypoacus*:ti,ab OR hearing:ti,ab) AND (Child/exp OR Pediatrics/exp OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR pediatry:ti,ab OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab) AND ('Zika Virus'/exp OR 'zika fever'/exp OR zika:ti,ab OR vzika:ti,ab OR zikav:ti,ab OR Zikv:ti,ab OR zikavirus:ti,ab)
LILACS	(mh:Deafness OR mh:"Hearing Loss" OR tw:(surdez OR "perda auditiva" OR sordera OR "perda da audição" OR "Pérdida Auditiva" OR Hipoacusia OR "deficiencia auditiva" OR "Pérdida de la Audición" OR "Pérdida de la Capacidad Auditiva" OR Deafness* OR "Deaf Mutism" OR "Deaf-Mutism" OR "Hearing Loss" OR "Hearing Impairment" OR Hypoacus* OR hearing)) AND (mh:"Child, Preschool" OR mh:Pediatrics OR mh:child OR tw:(pediatric* OR child* OR paediatric* OR pediatry OR baby OR babies OR "pré-escolar" OR "pre-escolares" OR Preescolar* OR infant* OR niño* OR pediatria OR crianca* OR ninã OR bebe OR bebes)) AND (mh:"Zika Virus" OR mh:"Zika Virus Infection" OR tw:(zika OR zikav OR Zikv OR zikavirus OR "Zika virus" OR vzika))
WEB OF SCIENCE	TS=(Deafness OR "Hearing Loss" OR hearing) AND TS=("Child, Preschool" OR Pediatric OR child OR baby) AND TS=("Zika Virus" OR "Zika Virus Infection")

COCHRANE LIBRARY	#1 hearing #2 deafness #3 #1 OR #2 #4 "Child, Preschool" #5 Pediatrics #6 #4 OR #5 #7 "ZIKA VIRUS" #8 "Zika Virus Infection" #9 #7 OR #8 #10 #3 AND #6 AND #9
CINAHL	TX zika virus AND TX hearing loss AND TX children
ARCA FIOCRUZ	(surdez OR "perda auditiva" OR sordera OR "perda da audição" OR "Pérdida Auditiva" OR Hipoacusia OR "deficiencia auditiva" OR "Pérdida de la Audición" OR "Pérdida de la Capacidad Auditiva" OR Deafness* OR "Deaf Mutism" OR "Deaf-Mutism" OR "Hearing Loss" OR "Hearing Impairment" OR Hypoacus* OR hearing) AND (pediatric* OR child* OR paediatric* OR pediatry OR baby OR babies OR "pré-escolar" OR "pre-escolares" OR Preescolar* OR infant* OR niño* OR pediatria OR criança* OR ninã OR bebe OR bebes) AND (zika OR zikav OR Zikv OR zikavirus OR "Zika virus" OR vzika)
BDTD	Zika AND "perda auditiva"

Foram definidos como critérios de inclusão dos artigos nesta revisão: (1) estudos observacionais ou coorte que envolveram mãe ou criança (de 0 a 6 anos de vida) com confirmação laboratorial (através de exame de PCR ou imunoglobulina IgG e IgM no sangue ou LCR) de infecção por ZIKV. Para confirmação da infecção por ZIKV, foram considerados os critérios laboratoriais por meio da confirmação positiva da mãe ou da criança pelos exames de *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), por meio da detecção de RNA viral em fluídos biológicos, ou da sorologia, na detecção da imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) em amostras de sangue; (2) avaliação da ocorrência de perda auditiva decorrente da infecção congênita pelo ZIKV, através da utilização do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) diagnóstico.

Como critérios para exclusão, foram considerados: (1) artigos que utilizaram apenas a fase de triagem auditiva, sem conclusão de diagnóstico; (2) artigos que não excluía crianças que apresentam outro indicador de risco para perda auditiva recomendado pelo JCIH (2019) (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019), concomitantemente à ZIKV.

Foi considerada perda auditiva as respostas do PEATE para o estímulo clique com limiares eletrofisiológicos superiores a 25 dB NAn ou para o estímulo *tone burst* para a frequência de 500 Hz, limiares eletrofisiológicos superiores a 35 dB NAn, e para as frequências de 1000, 2000 e 4000 Hz, limiares eletrofisiológicos superiores a 30 dB NAn.

Sabe-se que o único desenho de estudo capaz de identificar prevalência de uma condição clínica na população é o estudo observacional do tipo corte transversal (MIGLIAVACA et al., 2020). Entretanto, em levantamento prévio antes do início da revisão, foi verificada escassez desse tipo de estudo para verificar prevalência da perda auditiva em crianças com exposição congênita ao ZIKV. Dessa forma, consideramos também a inclusão de estudos de coortes maternas que avaliassem a ocorrência de perda auditiva das crianças expostas ao vírus Zika no primeiro ano de vida. No estudo de coorte, é realizada uma avaliação inicial da população (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003) e esta pode ser semelhante a um estudo transversal, onde a exposição e a condição de saúde são observadas no mesmo momento histórico (BORDALO, 2006). Assim, foi desconsiderado o período de acompanhamento e utilizados apenas os dados iniciais.

Para a primeira fase de seleção dos artigos, foi utilizado o aplicativo da web Rayyan (OUZZANI et al., 2016). Duas avaliadoras (A.B.L.O.A. e G.S.T.C) realizaram todo o processo de seleção dos artigos, de extração dos dados e avaliação do risco de viés de maneira independente. Ademais, uma terceira avaliadora (E. M.) foi requisitada para resolver divergências entre as duas avaliadoras principais.

Após processo de seleção dos artigos, os dados foram extraídos e organizados de maneira independente em uma planilha padronizada do Microsoft Excel (autores, ano de publicação, país e estado do estudo, desenho do estudo, quantidade de participantes avaliados, exame laboratorial utilizado e quais os exames auditivos foram realizados e se apresentou perda auditiva) para os dois avaliadores. Em seguida, também de maneira independente entre as mesmas pesquisadoras (A.B.L.O.A. e G.S.T.C), foi realizada a análise do risco de viés por meio do preenchimento do checklist para estudos observacionais da ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2020), que consiste em oito perguntas a serem respondidas com sim, não, pouco claro ou não aplicável. Para cada pergunta, analisou-se a porcentagem de respostas “sim” de cada estudo, e cada “sim” representava 20%, podendo chegar até o total de 100% em cada questão.

Em dois estudos selecionados (COUTINHO et al., 2020; FARIA et al., 2020), foram utilizados apenas uma parte dos dados publicados. Em um estudo com 4 subgrupos (FARIA et al., 2020), apenas o grupo 1 (n = 36) entrou para a presente revisão por ser o único que atendeu aos critérios de elegibilidade. O outro estudo (COUTINHO et al., 2020), fez parte dos dados referentes ao grupo de 244 crianças assintomáticas, sem microcefalia ou alterações neurológicas ao exame clínico inicial.

A síntese qualitativa foi exposta em dois quadros, um com a caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática e o outro com a análise do risco de viés. A síntese quantitativa dos resultados encontrados nos estudos por meio de uma metanálise de braço único, realizada no software estatístico R (versão 3.6.1) na interface R Studio (versão 1.4.1106). Para análise da homogeneidade dos estudos, foi considerado o teste de heterogeneidade, que sugere que os estudos são homogêneos quando $p > 0,05$, e o índice de heterogeneidade (I^2), que indica uma baixa heterogeneidade quando os valores são abaixo de 30%.

RESULTADOS

Na identificação dos artigos, foram encontrados 213 estudos. Atendendo aos critérios de elegibilidade e consenso entre os dois revisores, 34 artigos foram relacionados para leitura do texto na íntegra. Ao final, 4 artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão (COUTINHO et al., 2020; FARIA et al., 2020a; LEAL et al., 2016b; NOGUEIRA et al., 2020b). Os artigos excluídos pela leitura completa foram listados e os motivos relacionados à exclusão podem ser vistos no apêndice A.

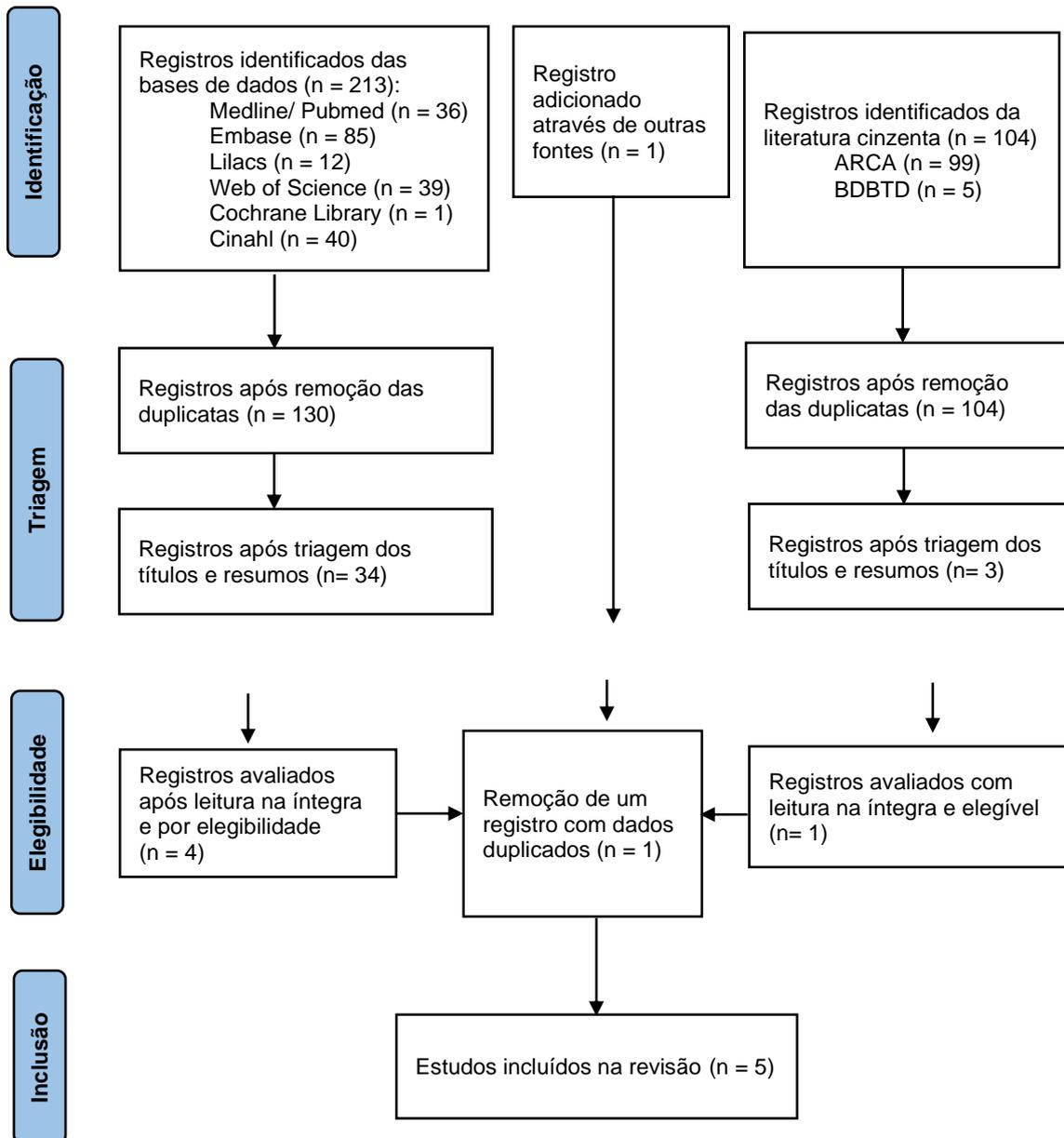
Somou-se às buscas, um artigo (XIMENES et al., 2021) oriundo de uma indicação de um pesquisador da área, publicado em plataforma on-line após o período de buscas nas bases de dados eletrônicas do presente estudo.

Entre a literatura cinzenta, 104 teses e dissertações foram encontradas com o tema. Após leitura dos títulos e resumos, 99 foram excluídas e 2 dissertações e 1 tese foram selecionadas para leitura do estudo na íntegra. Apenas uma dissertação foi incluída para a presente revisão sistemática. Inicialmente, esta dissertação (MACIEL, 2019) parecia apresentar os mesmos dados de um dos artigos selecionados, porém com mais detalhes (de forma ampliada). Ao entrar em contato por e-mail com a autora, tal informação foi confirmada. Dessa forma, o artigo

(LEAL et al., 2016) foi descartado por duplicidade e foram utilizados os dados ampliados da dissertação.

Totalizam-se, então, 4 artigos e 1 dissertação para compor a presente revisão sistemática, estando todo o processo de seleção dos estudos exposto na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 para revisões sistemáticas que incluam pesquisas em bancos de dados, registros e outras fontes

As principais informações dos estudos incluídos estão expostas no Quadro 2.

Quadro 2 – Síntese dos estudos incluídos na presente revisão

Autor (ano)	País e estado do estudo	Desenho do estudo	Exame laboratorial da genitora	Exame laboratorial da criança	Exame para avaliação auditiva	Perda auditiva (N/total ; %)
Nogueira et al. (2020)	Brasil - Mato Grosso	Estudo de coorte	-	RT-PCR e sorologia	PEATE estudo de latência e pesquisa de limiar com click	(0/ 20) Não observada perda auditiva. Todos os exames normais.
Ximenes et al. (2021)	Brasil - Pernambuco	Estudo de coorte	RT-PCR e sorologia	-	PEATE automático	(0/ 199) Não observada perda auditiva. Dos 10 que foram alterados, 9 foram retestados e com resultado normal. Um não retornou para reavaliação.
Coutinho et al. (2020)	Brasil - São Paulo	Estudo de coorte prospectivo de base populacional	RT-PCR	-	EOA transientes e PEATE automático	(0/ 244) Não observada perda auditiva. Todos os exames normais.
Faria et al. (2020)	Brasil - Rio de Janeiro	Estudo de coorte	RT-PCR	-	PEATE automático com CE-Chirp e PEATE pesquisa de limiar com click e frequência específica com CE-Chirp	(0/ 36) Não observada perda auditiva sensorineural, compatível com infecção congênita.
Maciel (2019)	Brasil - Pernambuco	Estudo observacional transversal	-	RT-PCR e sorologia	PEATE automático com click e PEATE frequência específica com tone burst	(138/8 ; 5,8%) apresentaram perda auditiva sensorineural

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction;

PEATE: potencial evocado auditivo de tronco encefálico.

Foram quatro artigos publicados em periódicos entre os anos de 2020 e 2021 (COUTINHO et al., 2020; FARIA et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2020; XIMENES et al., 2021) e uma dissertação de mestrado (MACIEL, 2019) do ano de 2019, encontrada na BDTD e gentilmente cedida para o estudo, após contato com a autora. Todos os estudos foram realizados no Brasil.

O tamanho amostral dos estudos incluídos variou entre 20 crianças (NOGUEIRA et al., 2020) e 244 crianças (COUTINHO et al., 2020).

Todos os estudos utilizaram o PEATE para avaliação auditiva. Um estudo (NOGUEIRA et al., 2020) utilizou PEATE estudo de latência e pesquisa de limiar com estímulo click. Quatro deles utilizaram o PEATE automático na triagem auditiva, utilizado em associação com o exame de emissões otoacústica transientes em apenas um artigo (COUTINHO et al., 2020). Nos estudos em que houve identificação de falha na triagem auditiva, as crianças foram avaliadas com PEATE para diagnóstico da perda auditiva, em um estudo (FARIA et al., 2020) utilizou PEATE para pesquisa de limiar eletrofisiológico com estímulo click e PEATE de frequência específica com estímulo CE-Chirp e no outro estudo (MACIEL, 2019) utilizou PEATE de frequência específica utilizando estímulo *tone burst*. O último estudo selecionado para integrar esta revisão (XIMENES et al., 2021) não identificou crianças com falha nas duas etapas da triagem, não sendo necessário portanto a realização do PEATE para diagnóstico.

Com a conclusão dos exames, dois estudos identificaram crianças com perda auditiva. Em um dos artigos (FARIA et al., 2020), foi relatado perda auditiva condutiva e não foi considerada na presente revisão por este tipo de alteração auditiva não ser relacionada à infecção congênita. O outro estudo (MACIEL, 2019) encontrou a perda auditiva sensorineural em 5,8% das crianças avaliadas.

Em relação à análise do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão, duas questões (Q2 e Q3) receberam respostas positivas (“sim”) em todos os estudos analisados. Apenas uma única questão (Q1), referente a clareza do critério de inclusão da amostra teve menos de 50% dos artigos incluídos avaliados positivamente. Sugerindo que os artigos incluídos apresentavam de uma forma geral um baixo risco de viés. O detalhamento dessa análise utilizando o instrumento da JBI para estudos observacionais pode ser visto no quadro 3.

Quadro 3 - Análise de Risco de viés dos estudos selecionados utilizando o instrumento do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos observacionais.

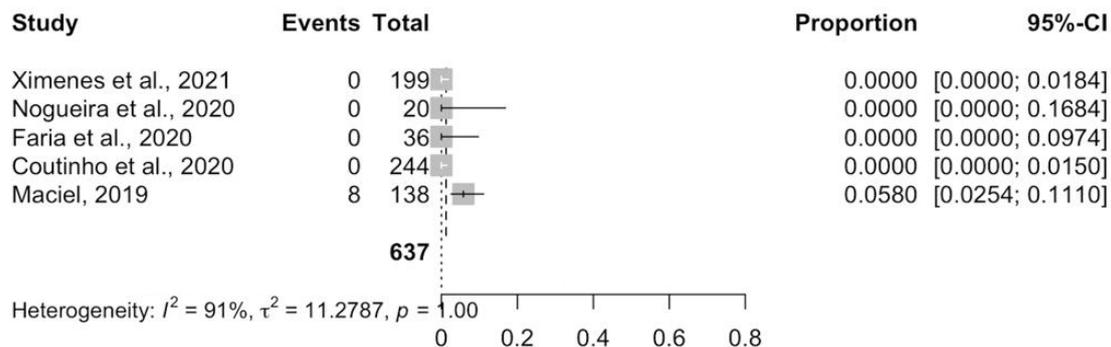
Estudos (autor, ano)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
Coutinho et al., 2020	N	S	S	N	S	S	S
Faria et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S
Maciel, 2019	S	S	S	S	S	S	S
Nogueira et al, 2020	U	S	S	S	N	N	S
Ximenes et al., 2021	N	S	S	S	N	N	U

Total Y em %	40%	100%	100%	80%	60%	60%	80%
--------------	-----	------	------	-----	-----	-----	-----

S- sim; N- não; U- sem clareza; NA- não se aplica. Q1: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined? (Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?) Q2: Were the study subjects and the setting described in detail? (Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?) Q3: Was the exposure measured in a valid and reliable way? (A exposição foi medida de forma válida e confiável?) Q4: Were objective, standard criteria used for measurement of the condition? (Foram usados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição?) Q5: Were confounding factors identified? (Foram identificados fatores de confusão?) Q6: Were strategies to deal with confounding factors stated? (Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?) Q7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way? (Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?)

A metanálise não foi realizada diante da alta heterogeneidade dos estudos encontrados. Abaixo foi mantido o forest plot, exposto na Figura 2, para facilitar a visualização dos estudos.

Figura 2 – Forest plot dos cinco estudos inseridos na presente revisão sistemática



DISCUSSÃO

Foram incluídos para a revisão sistemática 5 estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando 637 crianças analisadas.

Foi observado que apenas um estudo (MACIEL, 2019) identificou crianças com perda auditiva. Foi um estudo realizado em Pernambuco, na cidade do Recife e detectou perda auditiva em 5,8% das crianças avaliadas. Sendo um estudo robusto com 138 crianças, todas com confirmação laboratorial e alterações compatíveis com a síndrome congênita pela ZIKV, sendo o único estudo que relatou a presença de casos mais graves da infecção congênita, das 138 crianças avaliadas, 38,4% eram de pacientes com espectro mais grave da síndrome com microcefalia.

Nos outros 4 estudos (COUTINHO et al., 2020; FARIA et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2020; XIMENES et al., 2021) incluídos nenhum encontrou perda auditiva na população estudada.

O primeiro relato de associação entre a perda auditiva e a infecção congênita por ZIKV foi em 2016. O estudo foi realizado na cidade do Recife, e avaliou a audição de 70 crianças com microcefalia e evidências laboratoriais de infecção congênita pelo ZIKV (LEAL et al., 2016). Tal estudo teve continuidade e a população estudada foi expandida para 138 crianças avaliadas. Manteve-se a frequência de perda auditiva encontrada no estudo anterior (5,8%) (MACIEL, 2019).

Outros estudos que incluíram crianças com microcefalia (FARIA et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2020), tiveram um número muito pequeno de crianças avaliadas. Provavelmente por se tratar de um acometimento pouco frequente, a perda auditiva não foi encontrada pela restrição do tamanho da população.

No estudo incluído de maior casuística (COUTINHO et al., 2020), com 244 crianças, avaliaram crianças de mães expostas e as crianças eram assintomáticas. Dessa forma, pode-se levantar a hipótese de que a perda auditiva estaria associada aos quadros mais graves da síndrome congênita, e raro ou infrequente nas crianças assintomáticas filhos de mães expostas ao vírus.

No planejamento do presente estudo, a proposta inicial seria a análise da população estudada de acordo com os critérios laboratoriais e clínicos das crianças, se fossem sintomáticas com presença de microcefalia e/ou outras alterações neurológicas ou assintomáticas. Entretanto, os estudos disponíveis não analisam esses diferentes subgrupos separadamente e por esse motivo, não foi possível fazer esse tipo de análise.

Apenas um estudo (COUTINHO et al., 2020) analisou separadamente crianças sintomáticas das assintomáticas e para esta revisão, foi incluído apenas o grupo de crianças assintomáticas, por critérios de elegibilidade, sem detecção de perda auditiva na população estudada. No grupo do estudo com crianças sintomáticas e potencial relação com a infecção congênita por ZIKV, houve uma criança com falha na triagem auditiva, porém não foi realizada a etapa de diagnóstico audiológico e por isso esse grupo não pode ser incluído no presente estudo.

Não foi realizada a metanálise pela grande heterogeneidade dos estudos incluídos, como também foi verificado um amplo intervalo de confiança, reflexo da imprecisão dos dados encontrados.

Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde, no Brasil, admitiu a associação de microcefalia e a infecção congênita pelo ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Imediatamente, a temática instigou pesquisadores a avaliar possíveis associações da ZIKV a outras alterações físicas e funcionais. Atualmente, há vários estudos sobre a temática da síndrome congênita do ZIKV, muitos relacionados à perda auditiva. Porém, vários estudos que se propõem avaliar essa associação apresentam limitações metodológicas, como a avaliação apenas da etapa de triagem auditiva, mesmo em casos de falhas na triagem, onde seria indicado uma avaliação auditiva completa para diagnóstico de perda auditiva, como também estudos que não excluam outros indicadores de risco para perda auditiva.

A perda auditiva condutiva encontrada em um estudo (FARIA et al., 2020) incluído nesta revisão não foi relacionada à infecção congênita por ZIKV. Outro estudo (MACIEL, 2019) também encontrou crianças com perda auditiva condutiva e relacionou tal achado à efusão na orelha média, sendo uma causa frequente de falha nos testes de triagem auditiva e não devem ser relacionadas diretamente a infecção congênita pelo ZIKV. As infecções congênitas estão relacionadas a perda auditiva sensorineural decorrente de lesão viral direta ou indireta no órgão Corti, nervo auditivo ou via auditiva. (LEAL; RAMOS; CALDAS NETO, 2019; SILVA et al., 2019).

Comparando-se a outros agentes relacionados a perda auditiva de etiologia infecciosa congênita, como o vírus da rubéola, citomegalovírus entre outros, a perda auditiva relacionada a infecção congênita pelo vírus Zika apresenta uma ocorrência relativamente baixa, 5,8% em crianças com infecção congênita (MACIEL, 2019). Porém, quando comparada à prevalência de perda auditiva na população geral, que é de 1-2 crianças a cada mil nascidas vivas (CALKOEN et al., 2019), percebe-se que essas crianças apresentam uma frequência muito maior de apresentar tal evento. A partir dessa identificação a infecção materna pelo vírus da ZIKA passou a ser reconhecida como fator de risco para perda auditiva por órgãos de competência internacional que orientam e regem as questões relacionadas à triagem auditiva e ao diagnóstico audiológico em crianças (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019).

A ausência de comprometimento periférico da audição, dada a avaliação auditiva normal, não exclui a chance de comprometimento da via auditiva e córtex auditivo com

possibilidade de alteração nas habilidades auditivas com consequente prejuízo na comunicação (BARBOSA et al., 2020).

O instrumento utilizado no presente estudo para avaliação crítica de risco de viés, desenvolvido pelo *Joanna Briggs Institute's* (JBI) possibilitou a análise e verificação de aspectos importantes para classificação dos artigos incluídos em relação ao risco de viés, levando em consideração aspectos relacionados a seleção da amostra, ao método utilizado para definição da condição em estudo, a adequação da análise estatística utilizada. Esse instrumento tem se mostrado adequado, de fácil utilização e fidedigno como demonstrado em pesquisa de enquete com pesquisadores experientes nessa área de saúde (MUNN et al., 2014).

Duas questões do instrumento de avaliação de risco de viés do JBI (Q2 e Q3) obtiveram 100% de respostas positivas para cada artigo, a primeira (Q2) relacionada à amostra do estudo, incluindo dados demográficos, localização e período do estudo. Este detalhamento é importante e necessário para comparações corretas de populações entre estudos. A outra questão (Q3), foi relacionada ao método de análise da exposição, para a presente revisão esta questão foi critério de inclusão, a confirmação laboratorial da infecção pelo ZIKV, da mãe ou da criança.

Apenas uma questão (Q1) apresentou resultado positivo em menos da metade dos artigos (40%). Refere-se aos critérios de inclusão e exclusão da amostra, estes critérios devem ser claros e suficientes para caracterizar a população incluída no estudo. Para esta revisão, houve necessidade de entrar em contato por e-mail com alguns autores para esclarecimento de dúvidas.

As questões Q5 e Q6 tratam de fatores de confusão, se foram identificados e se houve estratégias para resolver a situação, e ambas obtiveram a mesma pontuação (60%). Espera-se que um estudo de alta qualidade identifique e contorne esses fatores, caso não seja tratado corretamente, estes fatores podem modificar os resultados principais do estudo.

Finalizando a avaliação do JBI, as questões Q4 e Q7 obtiveram 80% de respostas positivas. A Q4 preconiza a utilização de critérios objetivos e padronizados de diagnóstico, visando reduzir o risco de viés. Já a Q7 versa sobre os critérios de diagnóstico. Apenas um estudo citou o PEATE utilizado, sem detalhar os métodos utilizados, sendo necessário contato com os autores para esclarecimentos. A utilização do PEATE para definição diagnóstica foi critério de inclusão para seleção dos estudos pois trata-se de um método fidedigno e confiável de avaliação diagnóstica para essa faixa etária.

Quanto às limitações do estudo, não foram esgotadas todas as plataformas de bases de dados e literatura cinzenta *on-line* disponíveis, porém as principais bases de dados foram incluídas além de importantes fontes de literatura cinzenta minimizando o possível viés seleção.

Além disso, foram excluídos estudos por falta de critérios de diagnóstico bem definidos, com auxílio de exames que confirmem o ZIKV laboratorialmente, além de falha no seguimento de protocolos já bem definidos para diagnóstico da perda auditiva. Como resultado, um pequeno número de artigos pôde ser analisado, entretanto com boa confiabilidade dos resultados.

Apesar de existir estudo de revisão sobre perda auditiva e infecção pelo ZIKV (BARBOSA et al., 2019) esse é o primeiro a abordar, como uma revisão sistemática, a frequência da perda auditiva em crianças expostas ao ZIKV, com critérios rígidos de inclusão e exclusão, favorecendo uma estimativa mais precisa, minimizando fatores de confusão que podem superestimar essa frequência.

Conhecer o comportamento da perda auditiva nessa população de pacientes expostos a infecção congênita pelo vírus Zika é importante, principalmente para guiar políticas públicas, além de orientar clínicos, pediatras e especialistas na avaliação e acompanhamento, com o intuito de favorecer o diagnóstico e intervenção da perda auditiva destas crianças o mais cedo possível.

CONCLUSÃO

Diante da grande heterogeneidade dos estudos encontrados, não foi possível estabelecer uma prevalência geral de perda auditiva em crianças com exposição ao ZIKV.

O único estudo que relatou perda auditiva, também foi o único estudo que informou o grau de severidade dos acometimentos da síndrome congênita. Todas as crianças diagnosticadas com perda auditiva tinham microcefalia e 71,4% de grau severo, o que propõe a hipótese que a perda auditiva em crianças expostas ao ZIKV pode relacionar-se às crianças com acometimento mais grave pela infecção congênita.

A infecção congênita pelo ZIKV deve ser considerada um fator de risco para perda auditiva, principalmente com a presença da microcefalia. Entretanto todos os bebês devem ser avaliados e acompanhados, independentemente de microcefalia.

Estudos com maior população e avaliando separadamente os grupos de assintomáticos e sintomáticos e pela gravidade do comprometimento clínico são importantes para conhecer melhor o impacto da perda auditiva no contexto do grande espectro que é a infecção congênita pelo Zika vírus.

Estudos com maior casuística e definição criteriosa do diagnóstico da exposição ao vírus da Zika, com avaliação diagnóstica adequada da perda auditiva, além de identificação e exclusão de outros fatores de risco, são necessários para corroborar com os estudos que já estão disponíveis.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Lucianna Cabral De et al. Hearing and communicative skills in the first years of life in children with congenital Zika syndrome. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, D.S. Ramos, Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brazil, n. xx, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006903212&from=export>>
- ALMEIDA, Gleide Viviani Maciel; RIBAS, Angela; ATAÍDE, André Luiz De. Reabilitação de perdas auditivas unilaterais por próteses auditivas implantáveis: revisão sistemática. **Audiology - Communication Research**, [s. l.], v. 22, n. 0, 2017.
- BARBI, Ludovica et al. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 137–141, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.02.005>>
- BARBOSA, M. H. D. M. Maria Helena de Magalhães et al. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, M.H.D.M. Barbosa, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, v. 85, n. 5, p. 642–663, 2019. a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjorlp.2019.05.014>>
- BARBOSA, Maria Helena de Magalhães et al. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review TT - Achados auditivos associados à infecção pelo Zika vírus: uma revisão integrativa. **Braz. j. otorhinolaryngol. (Impr.)**, [s. l.], v. 85, n. 5, p. 642–663, 2019. b. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&>
- BARBOSA, Maria Helena Magalhães et al. Normal Hearing Function in Children Prenatally Exposed to Zika Virus. **INTERNATIONAL ARCHIVES OF OTORHINOLARYNGOLOGY**, M.H. Magalhães Barbosa, Department of Otorhinolaryngology, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, 255 Ilha do Governador, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, v. 24, n. 3, p. 299–307, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007373739&from=export>>
- BENAVIDES-LARA, Adriana et al. Zika Virus – Associated Birth Defects, Costa Rica, 2016 - 2018. [s. l.], v. 27, n. 2, p. 2016–2018, 2021.
- BORDALO, Alípio Augusto. Estudo transversal e/ou longitudinal. **Revista Paraense de Medicina**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 2006, 2006.
- BRASIL, Patrícia et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 375, n. 24, p. 2321–2334, 2016.
- BRITO FERREIRA, Maria Lúcia et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 826–839, 2020.
- BRITT, William J. Adverse Outcomes of Pregnancy Associated Zika Virus Infection. **Semin Perinatol.**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 155–167, 2018.
- BROWN, Clifford Scott et al. Global Hearing Loss Prevention. **Otolaryngologic Clinics of**

North America, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 575–592, 2018.

CALKOEN, E. A. van Beeck et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 178, n. 8, p. 1195–1205, 2019.

CALVERT, Amanda E. et al. Incorporation of IgG depletion in a neutralization assay facilitates differential diagnosis of Zika and dengue in secondary flavivirus infection cases. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1–13, 2018.

CALVET, Guilherme et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 653–660, 2016.

CAROLINA, Ana; FONTES, Lucena; PINHEIRO, Italla Maria. Descrição de padrão atípico de gemelares com Zika congênita presumida e sem microcefalia - Relato de Caso. **Journal of Human Growth and Development**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 348–355, 2018.

CHAU, Justin et al. A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 787–792, 2009.

CHIMELLI, Leila et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 133, n. 6, p. 983–999, 2017.

COMUSA. Triagem Auditiva Neonatal Universal Em Tempos De Pandemia. **Nota Técnica SBP**, [s. l.], n. 26 de Maio, p. 1–4, 2020.

COUTINHO, C. M. et al. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 128, n. 2, p. 317–326, 2020.

CUGOLA, Fernanda R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, [s. l.], v. 534, p. 267–271, 2016.

DE CASTRO CORRÊA, Camila; MAXIMINO, Luciana Paula; WEBER, Silke Anna Theresa. Hearing disorders in congenital toxoplasmosis: A literature review. **International Archives of Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 330–333, 2018.

DEDHIA, Kavita; GRAHAM, Elise; PARK, Albert. Hearing Loss and Failed Newborn Hearing Screen. **Clinics in Perinatology**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 629–643, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.004>>

DICK G. Zika isolation and serological specificity. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 509–520, 1952.

EMMETT, AND FRANCIS, Howard W. The Socioeconomic Impact of Hearing Loss in US Adults. **Otol Neurotol.**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 545–550, 2015.

FANDINO-CARDENAS, Marcela et al. Zika virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. **Journal of Tropical Pediatrics**, J.L. Alvarado-Socarras, Calle 115 A No 23-58. Sector Bosque, Floridablanca, Santander, Colombia, v. 65, n. 4, p. 328–335, 2019. Disponível em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629850291&from=export>>

FARIA, Armanda de Oliveira Pache De et al. Audiological Findings in Children Suspected to Have Been Exposed to the Zika Virus in the Intrauterine Period. **Otology & Neurotology**, School of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil, v. 41, n. 7, p. e848–e853, 2020. a. Disponível em:

<<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=145179072&>>

FARIA, Armanda O. P. De Oliveira Pache De et al. Audiological Findings in Children Suspected to Have Been Exposed to the Zika Virus in the Intrauterine Period. **Otology and Neurotology**, School of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil, v. 41, n. 7, p. e848–e853, 2020. b. Disponível em:

<<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=145179072&>>

FERREIRA, Maria Lucia Brito et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **Lancet Neurology**, [s. l.], v. 19, n. January, p. 826–39, 2020.

FRANÇA, Giovanny V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10047, p. 891–897, 2016.

GARCEZ, Patricia P. et al. Zika virus: Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, [s. l.], v. 352, n. 6287, p. 816–818, 2016.

HENDRIXSON, David Taylor; NEWLAND, Jason G. Zika Virus Infection in Children. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 215–224, 2018.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.003>>

HOLTZMAN, Meghan; GOLDEN, William C.; SHEFFIELD, Jeanne S. Zika Virus Infection in the Pregnant Woman. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 177–185, 2018.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Critical Appraisal Checklist for Case Reports - Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. **Jbi**, [s. l.], p. 1–5, 2020. Disponível em:

<https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools>

KENNA, Margaret A. Acquired Hearing Loss in Children. **Otolaryngologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 933–953, 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2015.07.011>>

KORVER, Anna M. H. H. et al. Congenital hearing loss. **NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS**, [s. l.], v. 3, 2017.

LANCIOTTI, Robert S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 1232–1239, 2008.

LEAL, M. C. et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016. a. Disponível em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616541077&from=export>>

LEAL, Mariana C. et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016. b. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616541077&from=export>>

LEAL, Mariana de Carvalho et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, M.D.C. Leal, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Cirurgia, Serviço de Otorrinolaringologia, Recife, PE, Brazil, v. 86, n. 4, p. 513–515, 2017. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613450509&from=export>>

LEAL, Mariana de Carvalho; RAMOS, Danielle Seabra; CALDAS NETO, Silvio S. Hearing Loss From Congenital Zika Virus Infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 19–22, 2019.

LEONHARD, Sonja E. et al. Guillain-barré syndrome related to zika virus infection: A systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1–24, 2020.

LEONHARD, Sonja Emily et al. Zika virus infection in the returning traveller: What every neurologist should know. **Practical Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 271–277, 2018.

LEUNG, Karen K. Y. Y. et al. Congenital infections in Hong Kong: An overview of TORCH. **Hong Kong Medical Journal**, K.L. Hon, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, The Hong Kong Children's Hospital, Kowloon Bay, Hong Kong, v. 26, n. 2, p. 127–138, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004242443&from=export>>

LIEU, Judith E. C. et al. Hearing Loss in Children: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 324, n. 21, p. 2195–2205, 2020.

LIMA-COSTA, Maria Fernanda; BARRETO, Sandhi Maria. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 189–201, 2003.

MACIEL, Rebeqa Jacques. **ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**. 2019. Universidade Federal de Pernambuco, [s. l.], 2019.

MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. **Epidemiologia e serviços de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 9–18, 2017.

MARTINS, Odailza Rosa et al. Achados otológicos em pacientes pós-infecção pelo zika vírus: estudos de caso. **Audiology - Communication Research**, [s. l.], v. 22, n. 0, p. 1–9, 2017.

MIGLIAVACA, Celina Borges et al. How are systematic reviews of prevalence conducted? A methodological study. [s. l.], v. 3, p. 1–9, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de Vigilância e Resposta À Microcefalia Relacionada À Infecção Pelo Vírus Zika. **Versão 1.2 - 09/12/2015**, [s. l.], p. 70, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vírus Zika no Brasil**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://sistemas.mre.gov.br/kitweb/datafiles/SaoFrancisco/pt-br/file/Fact_Sheet_Zika_Virus_Marco16.pdf>

MITTAL, Rahul; FIFER, Robert C.; LIU, Xue Zhong. A Possible Association Between Hearing Loss and Zika Virus Infections. **JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, Department of Otolaryngology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, v. 144, n. 1, p. 3–4, 2018. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=127450455&am>>

MLAKAR, Jernej et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

MOHER, D. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015.

MOORE, Cynthia A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 288–295, 2017.

MUNN, Zachary et al. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. **International Journal of Health Policy and Management**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 123–128, 2014.

MUSSO, Didier; GUBLER, Duane J. Zika virus. **American Society for Microbiology**, [s. l.], v. 29, p. 487–527, 2016.

MUSSO, Didier; KO, Albert I.; BAUD, David. Zika Virus Infection — After the Pandemic. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 381, n. 15, p. 1444–1457, 2019.

MYSOREKAR, Indira U. et al. Modeling Zika Virus Infection in Pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], p. 481–484, 2016.

NOGUEIRA, Raquel Fátima Arruda et al. Caracterização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascidos infectados pelo Zika vírus TT - Characterization of auditory brainstem response in newborns infected by Zika virus. **Audiol., Commun. res**, [s. l.], v. 25, p. e2309–e2309, 2020. a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&am>

NOGUEIRA, Raquel Fátima Arruda et al. Caracterização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascidos infectados pelo Zika vírus. **Audiology - Communication Research**, [s. l.], v. 25, p. 1–9, 2020. b.

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 13643, 2016.

PLOURDE, Anna R.; BLOCH, Evan M. A literature review of zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1185–1192, 2016.

POMAR, L. et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 729–736,

2017.

RUSSELL, Kate et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, August 2016. **MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report**, Epidemic Intelligence Service, CDC, v. 65, n. 33, p. 870–878, 2016. Disponível em:

<<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=117748833&am>>

SANZ CORTES, Magdalena et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 218, n. 4, p. 440.e1-440.e36, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.012>>

SHAMSEER, L. et al. Prisma-P 2015. **BMJ: British Medical Journal**, [s. l.], v. 349, p. g7647, 2015.

SILVA, Antônia Letícia Pesenti e; SPALDING, Silvia Maria. Zika virus - Epidemiology and laboratory diagnosis. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s. l.], v. 28, 2018.

SILVA, Ozair Argente et al. Brainstem Evoked Response Audiometry Reveals Integrity of the Retrocochlear Pathway in Children with Microcephaly. In: (AV CostaFelix, R and Machado, JC and Alvarenga, Ed.)XXVI BRAZILIAN CONGRESS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, CBEB 2018, VOL. 2 2019, **Anais...** [s.l: s.n.]

STAPLES, J. Erin et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. **MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report**, Division of Vector-Borne Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC, v. 65, n. 3, p. 63–67, 2016. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=112938633&am>>

STROUP, DF et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in Epidemiology. **JAMA**, [s. l.], v. 283, n. 15, p. 2008–2012, 2000.

THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2019 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **The Journal of Early Hearing Detection and Intervention**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 9–29, 2019.

TREVISAN, Carla; PINTO, Joselice; SIEBRA, Sandra. **Atenção Integral Às Crianças Com Alterações Do Crescimento E Desenvolvimento Relacionadas Às Infecções Zika E Storch Atenção À Criança**. [s.l: s.n.].

VINHAES, Eriko S. et al. Transient hearing loss in adults associated with Zika virus infection. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 64, n. 5, p. 675–677, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on Hearing**. [s.l: s.n.].

XIMENES, Ricardo Arraes de Alencar et al. Zika-related adverse outcomes in a cohort of pregnant women with rash in Pernambuco, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 1–20, 2021.

ZANLUCA, Camila et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 569–572, 2015.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção congênita pelo ZIKV desafiou profissionais de Saúde e pesquisadores, com objetivo de melhor compreender esta síndrome.

Pode-se observar que muitas lacunas na literatura ainda existem. Como a infecção congênita pelo ZIKV atingiu com mais frequência algumas regiões específicas, como o Nordeste Brasileiro, e alguns países da América Latina, como Colômbia e Costa Rica, poucos estudos conseguiram avaliar populações mais numerosas e em diferentes regiões. Sendo assim, a maioria dos estudos encontrados avalia populações restritas, o que limita a compreensão dos achados sobre perda auditiva em diferentes subgrupos.

A prevalência de perda auditiva parece estar relacionada a casos de maior gravidade da síndrome congênita. Não foi detectada perda auditiva em crianças expostas que se apresentaram assintomáticas.

Deve-se ser reforçada a importância de realizar o acompanhamento dessas crianças, com equipe multiprofissional, envolvendo áreas médicas e sociais, visando favorecer o diagnóstico e intervenção o mais cedo possível da perda auditiva.

Estudos futuros com populações maiores, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, bem como a utilização de um protocolo para diagnóstico para perda auditiva mais completo, ampliarão o conhecimento acerca da ocorrência de perda auditiva em crianças expostas ao ZIKV.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Lucianna Cabral De et al. Hearing and communicative skills in the first years of life in children with congenital Zika syndrome. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, D.S. Ramos, Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brazil, n. xx, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006903212&from=export>>
- ALMEIDA, Gleide Viviani Maciel; RIBAS, Angela; ATAÍDE, André Luiz De. Reabilitação de perdas auditivas unilaterais por próteses auditivas implantáveis: revisão sistemática. **Audiology - Communication Research**, [s. l.], v. 22, n. 0, 2017.
- BARBI, Ludovica et al. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 137–141, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.02.005>>
- BARBOSA, M. H. D. M. Maria Helena de Magalhães et al. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, M.H.D.M. Barbosa, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, v. 85, n. 5, p. 642–663, 2019. a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjorlp.2019.05.014>>
- BARBOSA, Maria Helena de Magalhães et al. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review TT - Achados auditivos associados à infecção pelo Zika vírus: uma revisão integrativa. **Braz. j. otorhinolaryngol. (Impr.)**, [s. l.], v. 85, n. 5, p. 642–663, 2019. b. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&>
- BARBOSA, Maria Helena Magalhães et al. Normal Hearing Function in Children Prenatally Exposed to Zika Virus. **INTERNATIONAL ARCHIVES OF OTORHINOLARYNGOLOGY**, M.H. Magalhães Barbosa, Department of Otorhinolaryngology, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, 255 Ilha do Governador, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, v. 24, n. 3, p. 299–307, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007373739&from=export>>
- BENAVIDES-LARA, Adriana et al. Zika Virus – Associated Birth Defects, Costa Rica, 2016

- 2018. [s. l.], v. 27, n. 2, p. 2016–2018, 2021.

BORDALO, Alípio Augusto. Estudo transversal e/ou longitudinal. **Revista Paraense de Medicina**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 2006, 2006.

BRASIL, Patrícia et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 375, n. 24, p. 2321–2334, 2016.

BRITO FERREIRA, Maria Lúcia et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 826–839, 2020.

BRITT, William J. Adverse Outcomes of Pregnancy Associated Zika Virus Infection. **Semin Perinatol.**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 155–167, 2018.

BROWN, Clifford Scott et al. Global Hearing Loss Prevention. **Otolaryngologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 575–592, 2018.

CALKOEN, E. A. van Beeck et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 178, n. 8, p. 1195–1205, 2019.

CALVERT, Amanda E. et al. Incorporation of IgG depletion in a neutralization assay facilitates differential diagnosis of Zika and dengue in secondary flavivirus infection cases. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1–13, 2018.

CALVET, Guilherme et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 653–660, 2016.

CAROLINA, Ana; FONTES, Lucena; PINHEIRO, Italla Maria. Descrição de padrão atípico de gemelares com Zika congênita presumida e sem microcefalia - Relato de Caso. **Journal of Human Growth and Development**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 348–355, 2018.

CHAU, Justin et al. A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 787–792, 2009.

CHIMELLI, Leila et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 133, n. 6, p. 983–999,

2017.

COMUSA. Triagem Auditiva Neonatal Universal Em Tempos De Pandemia. **Nota Técnica SBP**, [s. l.], n. 26 de Maio, p. 1–4, 2020.

COUTINHO, C. M. et al. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 128, n. 2, p. 317–326, 2020.

CUGOLA, Fernanda R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, [s. l.], v. 534, p. 267–271, 2016.

DE CASTRO CORRÊA, Camila; MAXIMINO, Luciana Paula; WEBER, Silke Anna Theresa. Hearing disorders in congenital toxoplasmosis: A literature review. **International Archives of Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 330–333, 2018.

DEDHIA, Kavita; GRAHAM, Elise; PARK, Albert. Hearing Loss and Failed Newborn Hearing Screen. **Clinics in Perinatology**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 629–643, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.004>>

DICK G. Zika isolation and serological specificity. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 509–520, 1952.

EMMETT, . AND FRANCIS, Howard W. The Socioeconomic Impact of Hearing Loss in US Adults. **Otol Neurotol.**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 545–550, 2015.

FANDINO-CARDENAS, Marcela et al. Zika virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. **Journal of Tropical Pediatrics**, J.L. Alvarado-Socarras, Calle 115 A No 23-58. Sector Bosque, Floridablanca, Santander, Colombia, v. 65, n. 4, p. 328–335, 2019. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629850291&from=export>>

FARIA, Armanda de Oliveira Pache De et al. Audiological Findings in Children Suspected to Have Been Exposed to the Zika Virus in the Intrauterine Period. **Otology & Neurotology**, School of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil, v. 41, n. 7, p. e848–e853, 2020. a. Disponível em:

<<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=145179072&>>

FARIA, Armanda O. P. De Oliveira Pache De et al. Audiological Findings in Children Suspected to Have Been Exposed to the Zika Virus in the Intrauterine Period. **Otology and Neurotology**, School of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil, v. 41, n. 7, p. e848–e853, 2020. b. Disponível em:

<<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=145179072&>>

FERREIRA, Maria Lucia Brito et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **Lancet Neurology**, [s. l.], v. 19, n. January, p. 826–39, 2020.

FRANÇA, Giovanny V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10047, p. 891–897, 2016.

GARCEZ, Patricia P. et al. Zika virus: Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, [s. l.], v. 352, n. 6287, p. 816–818, 2016.

HENDRIXSON, David Taylor; NEWLAND, Jason G. Zika Virus Infection in Children. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 215–224, 2018.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.003>>

HOLTZMAN, Meghan; GOLDEN, William C.; SHEFFIELD, Jeanne S. Zika Virus Infection in the Pregnant Woman. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 177–185, 2018.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Critical Appraisal Checklist for Case Reports - Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. **Jbi**, [s. l.], p. 1–5, 2020. Disponível em: <https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools>

KENNA, Margaret A. Acquired Hearing Loss in Children. **Otolaryngologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 933–953, 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2015.07.011>>

KORVER, Anna M. H. H. et al. Congenital hearing loss. **NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS**, [s. l.], v. 3, 2017.

LANCIOTTI, Robert S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with

an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 1232–1239, 2008.

LEAL, M. C. et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016. a. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616541077&from=export>>

LEAL, Mariana C. et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016. b. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616541077&from=export>>

LEAL, Mariana de Carvalho et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, M.D.C. Leal, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Cirurgia, Serviço de Otorrinolaringologia, Recife, PE, Brazil, v. 86, n. 4, p. 513–515, 2017. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613450509&from=export>>

LEAL, Mariana de Carvalho; RAMOS, Danielle Seabra; CALDAS NETO, Silvio S. Hearing Loss From Congenital Zika Virus Infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 19–22, 2019.

LEONHARD, Sonja E. et al. Guillain-barré syndrome related to zika virus infection: A systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1–24, 2020.

LEONHARD, Sonja Emily et al. Zika virus infection in the returning traveller: What every neurologist should know. **Practical Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 271–277, 2018.

LEUNG, Karen K. Y. Y. et al. Congenital infections in Hong Kong: An overview of TORCH. **Hong Kong Medical Journal**, K.L. Hon, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, The Hong Kong Children's Hospital, Kowloon Bay, Hong Kong, v. 26, n. 2, p. 127–138, 2020. Disponível em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004242443&from=export>>

LIEU, Judith E. C. et al. Hearing Loss in Children: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 324, n. 21, p. 2195–2205, 2020.

LIMA-COSTA, Maria Fernanda; BARRETO, Sandhi Maria. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 189–201, 2003.

MACIEL, Rebeka Jacques. **ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**. 2019. Universidade Federal de Pernambuco, [s. l.], 2019.

MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. **Epidemiologia e serviços de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 9–18, 2017.

MARTINS, Odailza Rosa et al. Achados otológicos em pacientes pós-infecção pelo zika vírus: estudos de caso. **Audiology - Communication Research**, [s. l.], v. 22, n. 0, p. 1–9, 2017.

MIGLIAVACA, Celina Borges et al. How are systematic reviews of prevalence conducted ? A methodological study. [s. l.], v. 3, p. 1–9, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de Vigilância e Resposta À Microcefalia Relacionada À Infecção Pelo Vírus Zika. **Versão 1.2 - 09/12/2015**, [s. l.], p. 70, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vírus Zika no Brasil**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://sistemas.mre.gov.br/kitweb/datafiles/SaoFrancisco/pt-br/file/Fact_Sheet_Zika_Virus_Marco16.pdf>

MITTAL, Rahul; FIFER, Robert C.; LIU, Xue Zhong. A Possible Association Between Hearing Loss and Zika Virus Infections. **JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, Department of Otolaryngology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, v. 144, n. 1, p. 3–4, 2018. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=127450455&>>

MLAKAR, Jernej et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

MOHER, D. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015.

MOORE, Cynthia A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 288–295, 2017.

MUNN, Zachary et al. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. **International Journal of Health Policy and Management**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 123–128, 2014.

MUSSO, Didier; GUBLER, Duane J. Zika virus. **American Society for Microbiology**, [s. l.], v. 29, p. 487–527, 2016.

MUSSO, Didier; KO, Albert I.; BAUD, David. Zika Virus Infection — After the Pandemic. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 381, n. 15, p. 1444–1457, 2019.

MYSOREKAR, Indira U. et al. Modeling Zika Virus Infection in Pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], p. 481–484, 2016.

NOGUEIRA, Raquel Fátima Arruda et al. Caracterização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascidos infectados pelo Zika vírus TT - Characterization of auditory brainstem response in newborns infected by Zika virus. **Audiol., Commun. res.**, [s. l.], v. 25, p. e2309–e2309, 2020. a. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&>

NOGUEIRA, Raquel Fátima Arruda et al. Caracterização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em recém-nascidos infectados pelo Zika vírus. **Audiology - Communication Research**, [s. l.], v. 25, p. 1–9, 2020. b.

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 13643, 2016.

PLOURDE, Anna R.; BLOCH, Evan M. A literature review of zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1185–1192, 2016.

POMAR, L. et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 729–736, 2017.

RUSSELL, Kate et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, August 2016. **MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report**, Epidemic Intelligence Service, CDC, v. 65, n. 33, p. 870–878, 2016. Disponível em:

<<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=117748833&am>>

SANZ CORTES, Magdalena et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 218, n. 4, p. 440.e1-440.e36, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.012>>

SHAMSEER, L. et al. Prisma-P 2015. **BMJ: British Medical Journal**, [s. l.], v. 349, p. g7647, 2015.

SILVA, Antônia Letícia Pesenti e; SPALDING, Silvia Maria. Zika virus - Epidemiology and laboratory diagnosis. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s. l.], v. 28, 2018.

SILVA, Ozair Argente et al. Brainstem Evoked Response Audiometry Reveals Integrity of the Retrocochlear Pathway in Children with Microcephaly. In: (AV CostaFelix, R and Machado, JC and Alvarenga, Ed.)XXVI BRAZILIAN CONGRESS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, CBEB 2018, VOL. 2 2019, **Anais...** [s.l: s.n.]

STAPLES, J. Erin et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. **MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report**, Division of Vector-Borne Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC, v. 65, n. 3, p. 63–67, 2016. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=112938633&am>>

STROUP, DF et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in Epidemiology. **JAMA**, [s. l.], v. 283, n. 15, p. 2008–2012, 2000.

THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2019 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **The Journal**

of **Early Hearing Detection and Intervention**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 9–29, 2019.

TREVISAN, Carla; PINTO, Joselice; SIEBRA, Sandra. **Atenção Integral Às Crianças Com Alterações Do Crescimento E Desenvolvimento Relacionadas Às Infecções Zika E Storch Atenção À Criança**. [s.l: s.n.].

VINHAES, Eriko S. et al. Transient hearing loss in adults associated with Zika virus infection. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 64, n. 5, p. 675–677, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on Hearing**. [s.l: s.n.].

XIMENES, Ricardo Arraes de Alencar et al. Zika-related adverse outcomes in a cohort of pregnant women with rash in Pernambuco, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 1–20, 2021.

ZANLUCA, Camila et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 569–572, 2015.

APÊNDICE A - TABELA COM OS ARTIGOS EXCLUÍDOS E OS MOTIVOS

Título e autores	Motivo da exclusão
Monitoring Hearing Loss in Patients Affected by Zika. Marin, R. S.; Sideris, I. A.	Não realizou avaliação auditiva
Zika Virus Infection during Pregnancy and Sensorineural Hearing Loss among Children at 3 and 24 Months Post-Partum Fandiño-Cárdenas, M.; Idrovo, A. J.; Velandia, R. et al.	Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV
Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection — U.S. Territories and Freely Associated States, 2018 Rice, M. E.; Galang, R. R.; Roth, N. M. et al.	Não realizou avaliação auditiva
Population-Based Surveillance for Birth Defects Potentially Related to Zika Virus Infection - 22 States and Territories, January 2016-June 2017. Smoots, A. N.; Olson, S. M.; Cragan, J. et al.	Não realizou avaliação auditiva
Auditory electrophysiological assessment in neonates with zika virus congenital syndrome...XXV INTERNATIONAL EVOKED RESPONSE AUDIOMETRY STUDY GROUP BIENNIAL SYMPOSIUM, 21-25 MAY 2017, WARSAW. Capra, D.; Sanfins, M.; Fialho, F. et al.	Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV
Zika virus-associated birth defects, Costa Rica, 2016-2018 Benavides-Lara, A.; Barboza-Arguello, M.D.L.P.; González-Elizondo, M. et al.	Não inclui a etapa de diagnóstico da perda auditiva, avaliou apenas a fase de triagem
Normal hearing function in children prenatally exposed to zika vírus Barbosa, M. H. M.; Garcia, C. F. D.; Barbosa, M. C. M. et al.	Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV
Early clinical infancy outcomes for microcephaly and/or small for gestational age zika-Exposed infants Adachi, K.; Romero, T.; Nielsen-Sains, K. et al.	Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV
Pregnancy and infant outcomes post-Zika virus infection in Nicaragua Gajewski, A.; Ortega, O.; Llufrío, L. et al.	Não realizou avaliação auditiva

<p>Follow-up of children with confirmed perinatal zika virus exposure: The first 2-year experience in The Costa Rican tertiary pediatric hospital</p> <p>Brenes-Chacon, H.; Avila-Aguero, M. L.; Camacho-Badilla, K. et al.</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children</p> <p>Nielsen-Saines, K.; Brasil, P.; Kerin, T. et al.</p>	<p>Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV</p>
<p>Cohort of infected Zika Vírus pregnant women from central Brazil: Preliminary report</p> <p>Rosado, L.; Gomes, M. B. F.; Lacerda, F. A. et al.</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Neurological assessment of children born to pregnant women returning from Zika affected areas: Results from surveillance in a non-endemic área</p> <p>Marbán-Castro, E.; Salvia, D.; Goncé, A et al.</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Neonatal surveillance among asymptomatic Zika-exposed infants through 6 months of life.</p> <p>Adhikari, E. H.; McKiever, M.; Nelson, D. B. et al.</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Health and Development at Age 19-24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak - Brazil, 2017</p> <p>Satterfield-Nash, A.; Kotzky, K.; Allen, J. et al.</p>	<p>Não relata qual exame utilizado para avaliar a audição.</p>
<p>Analysis of the effect of zika virus infection during pregnancy on placental development and birth outcomes</p> <p>Gajewski, A.; Burger-Calderon, R.; Llufrío, L. et al.</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Study of the infants' hearing whose mothers had suspected infection by virus zika: Preliminary results</p> <p>Sideri, K. P.; Dos Santos, M. F. C.; Sanfins, M. D. et al</p>	<p>Estudo não encontrado para leitura na íntegra, nem contato com autor.</p>

<p>Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016</p> <p>Reynolds, M. R.; Jones, A. M.; Petersen, E. E. et al</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Pediatric hearing loss: From cytomegalovirus to zika</p> <p>Grasel, S. S.; Beck, R. M. D. O.; Fortes, S. M. R. et al.</p>	<p>Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV</p>
<p>Audiological evaluation of children with infection by congenital zika vírus</p> <p>Ferreira, T. S. A.; Silva, C. M. S.; Neto, S. S. C. et al.</p>	<p>Os dados publicados são parte do artigo publicado e elegível para revisão: Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016</p>
<p>Resultados audiológicos em um grupo de crianças com microcefalia pela síndrome congênita do Zika virus</p> <p>Rosa, B. C. R.; Lewis, D. R.</p>	<p>Não excluiu crianças com outros indicadores de risco para perda auditiva, além da infecção congênita por ZIKV</p>
<p>Características epidemiológicas, clínicas e imagenológicas en pacientes con microcefalia y sospecha de infección por el virus del zika. Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga</p> <p>Sáez, R; Rojas, C.</p>	<p>Não realizou avaliação auditiva</p>
<p>Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós zika vírus: um estudo transversal</p> <p>Avelino, M. O. A.; Ferraz, P. C. S.</p>	<p>Não relata qual exame utilizado para avaliar a audição.</p>
<p>Clinical Outcomes of a Zika Virus Mother-Child Pair Cohort in Spain</p> <p>Soriano-Arandes A.; Frick M. A.; López-Hortelano M. G. et al.</p>	<p>Não inclui a etapa de diagnóstico da perda auditiva, avaliou apenas a fase de triagem</p>
<p>Clinical findings in congenital infection by Zika virus: a retrospective study in a reference hospital in Central-West Brazil.</p> <p>Guimarães, C. P.; Macedo, M. S.; Barbosa, M. A et al.</p>	<p>Não relata qual exame utilizado para avaliar a audição.</p>
<p>Long-Term Outcomes of Infants with Congenital Zika Virus Infection in Ecuador: A Retrospective Longitudinal Study.</p>	<p>Não inclui a etapa de diagnóstico da perda auditiva, avaliou apenas a fase de triagem</p>

<p>García-Boyano, M.; García-Segovia, R.; Fernández-Menéndez, A. et al.</p>	
<p>Neurological Findings in Children without Congenital Microcephaly Exposed to Zika Virus in Utero: A Case Series Study</p> <p>Abtibol-Bernardino, M. R.; Peixoto, L. F. A.; Oliveira, G. A. et al.</p>	<p>Realizou avaliação auditiva apenas em quem teve atraso de linguagem</p>
<p>Cohort profile: congenital Zika virus infection and child neurodevelopmental outcomes in the ZEN cohort study in Colombia</p> <p>Gonzalez, M.; Tong, V. T.; Rodriguez, H. et al.</p>	<p>Não publicou os resultados dos exames auditivos realizados</p>
<p>Neurodevelopmental findings in children 20-30 months of age with postnatal Zika infection at 1-12 months of age, Colombia, September-November 2017.</p> <p>Pacheco, O.; Newton, S. M.; Daza, M. et al.</p>	<p>Não inclui a etapa de diagnóstico da perda auditiva, avaliou apenas a fase de triagem</p>
<p>Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection</p> <p>Abramov, D. M.; Saad, T.; Gomes-Junior, S. et al.</p>	<p>Não inclui a etapa de diagnóstico da perda auditiva, utilizou o PEATE para outra finalidade</p>

ANEXO A - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO *BRAZILIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY*.

GUIA PARA AUTORES

A BJORL é uma revista revisada por pares, de acesso aberto, dedicada ao avanço da assistência ao paciente no campo da Otorrinolaringologia – Cirurgia de Cabeça e Pescoço. BJORL publica artigos originais relativos tanto aos aspectos de ciências clínicas e básicas da Otorrinolaringologia. BJORL reserva-se o direito de publicação exclusiva de todos os manuscritos aceitos. Manuscritos publicados anteriormente ou em análise por outra publicação não serão de forma alguma levados em conta. Uma vez aceito para revisão, o manuscrito não deve ser apresentado em outros veículos e locais. Ficam vedados: publicação antiética (p.ex., plágio), conflitos de interesses não revelados, autoria inadequada e publicação em duplicata. Isso inclui a publicação em periódico não voltado para a otorrinolaringologia, ou em outro idioma. Em caso de dúvida, é essencial a divulgação do ocorrido, e o Editor está disponível para qualquer consulta. A transferência dos direitos autorais para BJORL é pré-requisito para a publicação do manuscrito. Todos os autores devem assinar um termo de [Acordo de Transferência de Direitos Autorais](#). Este formulário deve ser incluído entre os arquivos de submissão.

No momento da apresentação do manuscrito, os autores devem informar qualquer elo financeiro porventura existente. Devem ser reveladas quaisquer informações que possam ser entendidas como potencial conflito de interesses, tais como subsídios ou financiamentos, vínculo empregatício, afiliações, patentes, invenções, honorários, consultorias, royalties, opções de compra/posse de ações, ou testemunhos de perito.

BJORL aceitará artigos referentes à otologia, otoneurologia, audiologia, rinologia, alergia, laringologia, ciências da fala, broncoesofagologia, cirurgia de cabeça e pescoço, plástica facial e cirurgia reconstrutiva, cirurgia maxilofacial, medicina do sono, faringologia/patologia oral, cirurgia da base do crânio e otorrinolaringologia pediátrica.

Categorias e requisitos do manuscrito

A Revista Brasileira de Otorrinolaringologia publica Relatos Originais, Revisões Atuais, Revisões Sistemáticas e Baseadas em Evidências, Cartas ao Editor e Artigos e Revisões de Autores Convidados. Os tópicos de interesse são todos os assuntos que se relacionam com a prática da medicina e com o progresso da saúde pública no mundo.

Relatos Originais

Artigos originais são (1) relatos concisos de dados clínicos, (2) relatos de dados de ciências básicas, ou (3) estudos de meta-análise, representativos de informações avançadas e devem apresentar dados que ainda não foram publicados.

Caracteristicamente, estes relatos consistem de estudos clínicos randomizados, estudos de intervenção, estudos de coorte, estudos de caso-controle, avaliações epidemiológicas, outros estudos observacionais, pesquisas com altas taxas de resposta, análises de custo-benefício e análises de decisão, e estudos de triagem e de exames diagnósticos. Cada manuscrito deve indicar claramente um objetivo ou hipótese; a concepção e métodos (incluindo a configuração do estudo e as datas, os pacientes ou participantes com critérios de inclusão e exclusão e/ou percentuais de participação ou resposta, ou fontes dos dados, e como foi realizada a sua seleção para o estudo); as características essenciais de quaisquer intervenções efetuadas; as principais medidas de desfecho; os principais resultados do estudo; uma seção de discussão colocando os resultados no contexto com a literatura publicada e abordando as limitações do estudo; e as conclusões e implicações relevantes para a prática clínica ou para a política de saúde.

Os autores são encorajados a aderir aos padrões do estudo, por exemplo, o [STROBE](#) guideline for observational studies ou o [STARD](#) guideline for diagnostic/prognostic studies. Os dados incluídos nos relatos investigativos devem ser originais e, além disso, devem ser tão oportunos e atuais quanto possível. Exige-se a presença de um resumo estruturado.

Contagem de palavras: 3.000 palavras (máx.), excluindo-se o resumo e as referências.

Resumo: máximo de 300 palavras. Não utilizar subtítulos ou abreviações; escrever como um parágrafo contínuo. Deve ser estruturado, com os títulos: Objetivo(s), Métodos, Resultados, Conclusão.

Referências: 75 referências (máximo).

Figuras/Tabelas: Total não superior a 8 figuras e tabelas.

Numere as páginas do manuscrito consecutivamente, começando com a página do título como página 1. Utilize um corretor ortográfico, além de uma edição cuidadosa do manuscrito antes de submetê-lo. Os autores não devem adicionar numeração de linhas, pois isso é adicionado automaticamente pelo sistema de submissão.

Os relatos originais devem ser formatados da seguinte forma:

Resumo

Palavras-chave

Nível de Evidência

Introdução

Materiais e métodos

Resultados

Discussão

Conclusão

Referências

Destaques

Os destaques são necessários para artigos originais. Eles consistem em uma pequena coleção de tópicos (*bullets*, marcadores) que resumem as principais conclusões do artigo. Devem ser enviados em arquivo editável, contendo de 3 a 5 tópicos (máximo de 85 caracteres incluindo espaços, por tópico). Por favor, nomeie o arquivo como "Destaques". Alguns exemplos podem ser encontrados em nossa página na Internet: <https://www.elsevier.com/authors/tools-and-resources/highlights>.

Revisões Atuais

Este tipo de artigo deve abordar um tópico novo e/ou em rápida evolução, incluindo avanços diagnósticos ou terapêuticos, ou inovações tecnológicas. Sempre que possível, uma Revisão Sistemática da Literatura com ou sem uma Meta-análise é preferível à uma Revisão Atual.

Entretanto, é possível que ainda não exista literatura significativa sobre um tópico em rápida evolução, de modo que uma Revisão Sistemática da Literatura com ou sem uma Meta-análise não possa ser realizada. Nesse caso, uma Revisão Atual pode ser enviada.

Contagem de palavras: 3.000 palavras (máximo), excluindo-se o resumo e as referências.

Resumo: máximo de 300 palavras. Não utilizar títulos ou abreviações; escrever como um parágrafo contínuo. Deve ser estruturado com os subtítulos: Objetivo (s), Métodos, Resultados, Conclusão.

Referências: 75 referências (máx.).

Figuras/Tabelas: Total não superior a 8 figuras e tabelas.

As revisões atuais devem ser formatadas da seguinte forma:

Resumo

Palavras-chave

Introdução

Títulos

Conclusão

Referências

Numere as páginas do manuscrito consecutivamente, começando com a página de título como a página 1. Utilize um corretor ortográfico, além de uma edição cuidadosa do manuscrito antes de submetê-lo. Os autores não devem adicionar numeração de linhas, pois isso é adicionado automaticamente pelo sistema de submissão.

Destaques

Os destaques são obrigatórios. Eles consistem em uma pequena coleção de tópicos (*bullets*, marcadores) que resumem os principais achados do artigo. Devem ser enviados em arquivo editável, contendo de 3 a 5 tópicos (máximo 85 caracteres incluindo espaços, por tópico). Nomeie o arquivo como "Destaques". Alguns exemplos podem ser encontrados em nossa página na Internet: <https://www.elsevier.com/authors/tools-and-resources/highlights>

Revisões Sistemáticas e Baseadas em Evidências

A apresentação de Revisões Sistemáticas é vivamente incentivada pelos editores da BJORL. Tais manuscritos abordam uma questão ou problema específico que é relevante para a prática clínica, oferecendo uma revisão sobre um tópico específico baseada em evidências, equilibrada e orientada para o paciente. Tais revisões devem conter a questão ou problema clínico, sendo declarada a sua importância para a prática médica geral, para a prática da especialidade, ou para a saúde pública; a descrição de como os elementos de evidência pertinentes foram identificados, avaliados quanto à sua qualidade e selecionados para inclusão; a síntese das evidências disponíveis, tais como: as evidências de melhor qualidade (p. ex., estudos clínicos bem conduzidos, meta-análises e estudos prospectivos de coorte) devem ter o maior destaque; e a discussão de aspectos

controversos e questões não resolvidas. As revisões sistemáticas devem conter um resumo estruturado. Os autores são encorajados a aderir aos padrões do estudo, por exemplo, a diretriz [PRISMA](#) para revisões sistemáticas.

Contagem de palavras: 4.000 palavras (máx.), excluindo-se o resumo e as referências.

Resumo: máximo de 300 palavras. Não utilizar títulos ou abreviações; escrever como um parágrafo contínuo. Deve ser estruturado com os subtítulos: Objetivo(s), Métodos, Resultados, Conclusão.

Referências: 75 referências (máx.).

Figuras/Tabelas: Total não superior a 8 figuras e tabelas.

As Revisões Sistemáticas e Baseadas em Evidências devem ser formatadas da seguinte forma:

Resumo

Palavras-chave

Introdução

Métodos

Resultados

Discussão

Conclusão

Referências

Numere as páginas do manuscrito consecutivamente, começando com a página de título como página 1. Utilize um corretor ortográfico, além de uma edição cuidadosa do manuscrito antes da submissão. Os autores não devem adicionar numeração de linhas, pois isso é adicionado automaticamente pelo sistema de submissão.

Destaques

Os destaques são obrigatórios. Eles consistem em uma pequena coleção de tópicos (*bullets*, marcadores) que resumem as principais conclusões do artigo. Devem ser enviados em arquivo editável, contendo de 3 a 5 tópicos (máximo 85 caracteres incluindo espaços, por tópico). Nomeie o arquivo como "Destaques". Alguns exemplos podem ser encontrados em nossa página na Internet: <https://www.elsevier.com/authors/tools-and-resources/highlights>.

Cartas ao Editor

Deve comentar sobre pesquisas publicadas anteriormente nas quais existam controvérsias científicas significativas. Uma Carta ao Editor considerada apropriada para publicação será enviada ao(s) autor(es) do artigo publicado para que possam fornecer comentários.

Elas devem ter espaçamento duplo e a contagem de palavras deve ser fornecida. As cartas não podem ter mais de 3 autores. No texto, devem ser expressamente citados: nome completo, titulação acadêmica e uma única afiliação institucional para cada autor; e o endereço de e-mail do autor correspondente. A carta não deve duplicar qualquer outro material publicado ou apresentado para publicação e nem deve conter dados não publicados. Em geral, cartas que não atendam a estas especificações não serão consideradas. As cartas serão publicadas a critério dos editores, estando sujeitas a um processo de redução e de edição de estilo e conteúdo.

Contagem de palavras: 400 palavras (máx.)

Referências: 1 (a referência do manuscrito em discussão + quaisquer referências suplementares)

Carta em Resposta

As respostas dos autores não devem ultrapassar 500 palavras de texto e 65 referências. Tais respostas não devem ter mais de 3 autores.

Artigos e Revisões Elaborados sob Convite

A revista pode, às vezes, convidar um autor para escrever artigos originais e revisões sobre tópicos específicos. Esses tópicos exigem ampla cobertura ou tratamento de publicação incomum. Esses trabalhos feitos sob convite estarão sujeitos à revisão padrão por pares. Se aceitos, o Editor Chefe da Revista pode optar por publicar o artigo na forma impressa e online, ou apenas online.

Editoriais

Os Editoriais proporcionam um fórum para opiniões interpretativas, analíticas, ou reflexivas relacionadas aos manuscritos do BJORL, ou declarações sobre questões clínicas, científicas, ou socioeconômicas. O Editorial, aberto apenas a convidados, deve ser objetivo e desapaixonado, mas com a probabilidade de oferecer pontos de vista alternativos e algum tipo de viés. Os Editoriais não devem exceder 1.200 palavras, com não mais do que 5 referências. Os Editoriais não devem vir acompanhados de um resumo.

Financiamento

Os autores devem listar todas as fontes de financiamento na seção Agradecimentos. Os autores são responsáveis pela exatidão da denominação de seus financiadores. Em caso de dúvida, verifique o *Open Funder Registry* para obter a nomenclatura correta: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>

Ética na publicação

Consulte nossas páginas de informações sobre [Ética em publicação](#) e [Diretrizes éticas para publicação em revistas](#).

Consentimento informado e detalhes dos pacientes

Estudos em pacientes ou voluntários requerem a aprovação do Comitê de Ética e o consentimento informado, que deve ser documentado no artigo. Devem ser obtidos consentimentos, permissões e autorizações apropriadas quando um autor deseja incluir detalhes do caso ou outras informações pessoais ou imagens de pacientes e quaisquer outros indivíduos em uma publicação da Elsevier. Os consentimentos por escrito devem ser retidos pelo autor, mas cópias não devem ser fornecidas à revista. Somente se especificamente solicitado pela revista em circunstâncias excepcionais (por exemplo, se surgir um problema jurídico), o autor deve fornecer cópias dos consentimentos ou evidências de que tais consentimentos foram obtidos. Para obter mais informações, consulte [Política da Elsevier sobre o Uso de Imagens ou Informações Pessoais de Pacientes ou Outros Indivíduos](#). A menos que você tenha permissão por escrito do paciente (ou, quando aplicável, do parente mais próximo), os detalhes pessoais de qualquer paciente incluído em qualquer parte do artigo e em quaisquer materiais complementares (incluindo todas as ilustrações e vídeos) devem ser removidos antes da submissão. Os autores devem garantir que o trabalho descrito foi realizado de acordo com o *The Code of Ethics of the World Medical Association* (Declaração de Helsinque) para experimentos envolvendo seres humanos

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Estudos em animais

Uma declaração indicando que o protocolo e os procedimentos empregados foram eticamente revisados e aprovados, bem como o nome do órgão que deu a aprovação, devem ser incluídos na seção Métodos do manuscrito. Os autores são encorajados a aderir aos padrões de relatos de pesquisa em animais, por exemplo, as [ARRIVE reporting guidelines](#) para o relato do desenho do estudo e análises estatísticas; procedimentos experimentais; experimentos, alojamento e cuidados com os animais. Os autores também devem declarar se os experimentos foram realizados de acordo com as diretrizes institucionais e nacionais relevantes para o cuidado e uso de animais de laboratório:

- Os autores dos EUA devem citar a conformidade com o US National Research Council's *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, a US Public Health Service's *Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals*, e o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.
- Os autores do Reino Unido devem citar a conformidade com a legislação do Reino Unido sob os regulamentos da *Animals (Scientific Procedures) Act 1986 Amendment Regulations* (SI 2012/3039).
- Os autores europeus fora do Reino Unido devem estar em conformidade com a *Directive 2010/63/EU*.

Comunicações pessoais e dados não publicados

Deve ser incluída uma declaração de permissão assinada por cada indivíduo identificado como fonte de informação em uma comunicação pessoal ou como fonte de dados não publicados, e a data da comunicação e deve ser especificado se a comunicação foi escrita ou oral. Comunicações pessoais não devem ser incluídas na lista de referências a ser fornecida. Embora o grau de especificidade necessário dependa do contexto do que está sendo relatado, idades, raça/etnia e outros detalhes sociodemográficos específicos devem ser apresentados apenas se clínica ou cientificamente relevantes e importantes. O recorte de fotografias para remover características pessoais identificáveis que não sejam essenciais para a mensagem clínica pode ser permitido, desde que as fotografias não sejam alteradas de outra forma. Fotografias encobertas dos pacientes não devem ser enviadas. As iniciais dos pacientes ou outros identificadores pessoais não podem aparecer em uma imagem.

Diretrizes para Relato de Pesquisas

Relatos precisos e completos permitem aos leitores avaliar totalmente a pesquisa, replicá-la e utilizá-la. Espere-se que os autores sigam os seguintes padrões de relatos de pesquisa.

- [Diretrizes CONSORT para ensaios randomizados](#)
- [Diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas e meta-análises](#)

Nomes de Espécies

Em sua primeira utilização no título, resumo e texto, o nome comum de uma espécie deve ser seguido pelo nome científico (gênero, espécie e autoridade) entre parênteses. Para espécies bem conhecidas; entretanto, os nomes científicos podem ser omitidos dos títulos dos artigos. Se não houver um nome comum em português, apenas o nome científico deve ser utilizado.

Nomenclatura Genética

As variantes de sequência devem ser descritas no texto e nas tabelas utilizando as designações de DNA e proteína sempre que apropriado. A nomenclatura das variantes de sequência deve seguir as diretrizes atuais do HGVS; consultar varnomen.hgvs.org, onde exemplos aceitáveis de nomenclatura são fornecidos.

Dados da Sequência

Os dados da sequência de nucleotídeos podem ser enviados em formato eletrônico para qualquer um dos três principais bancos de dados colaborativos: DDBJ, EMBL ou GenBank. É necessário submetê-los a apenas um banco de dados, pois os dados são intercambiados entre DDBJ, EMBL e GenBank diariamente. A recomendação sugerida para se referir às informações do número de acesso é: 'Esses dados de sequência foram submetidos aos bancos de dados DDBJ / EMBL / GenBank sob o número de acesso U12345.' Os endereços são os seguintes:

- [DNA Data Bank of Japan \(DDBJ\)](http://www.ddbj.nig.ac.jp/)
- [EMBL Nucleotide Archive](http://www.ebi.ac.uk/EMBL/)
- [GenBank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/)

Os dados da sequência de proteínas devem ser enviados a um dos seguintes repositórios.

- [Protein Information Resource \(PIR\)](http://www.ebi.ac.uk/Protein/)
- [SWISS-PROT](http://www.expasy.org/)

Dados Estruturais

Para manuscritos que descrevem dados estruturais, as coordenadas atômicas e os dados experimentais associados devem ser depositados no banco de dados apropriado (ver abaixo). Ressalta-se que os dados constantes dos bancos de dados devem ser divulgados no máximo quando do momento da publicação do artigo. Confiamos na cooperação de nossos autores para garantir que as coordenadas atômicas e os dados experimentais sejam divulgados a tempo.

- **Compostos orgânicos e organometálicos:** Os dados cristalográficos não devem ser enviados como Informações de Apoio, mas devem ser depositados com o [Cambridge Crystallographic Data Centre \(CCDC\)](http://www.ccdc.cam.ac.uk/)
- **Compostos inorgânicos:** [Fachinformationszentrum Karlsruhe \(FIZ\)](http://www.fiz.fhnw.ch/)
- **Proteínas e ácidos nucleicos:** [Protein Data Bank](http://www.pdb.org/)
- **Dados de espectroscopia NMR:** [BioMagResBank](http://www.biomagresbank.org/)

Apresentação prévia de informações

BJORL pode considerar para publicação um manuscrito completo em seguida à sua apresentação em uma reunião, ou depois da publicação de resultados preliminares em outros formatos (p. ex., um resumo). Aqueles autores que estão considerando ou que pretendem apresentar seu trabalho em uma futura reunião científica devem indicar o nome e data de realização da reunião no formulário de apresentação do manuscrito. Para os trabalhos aceitos, há a possibilidade de os editores coordenarem a publicação com a apresentação na reunião. Aos autores que venham a divulgar, em reuniões científicas ou clínicas, informações contidas em um manuscrito que esteja sob consideração pela Elsevier, fica vedada a distribuição de relatos completos (isto é, cópias de manuscrito) ou dados completos apresentados na forma de tabelas e figuras para os participantes da conferência ou jornalistas. É aceitável a publicação de resumos em anais de congressos (impressos em papel e on-line), bem como a publicação de slides ou vídeos da apresentação científica no site do encontro. Por outro lado, no caso de manuscritos em exame pela Elsevier, a publicação dos relatos completos em anais ou on-line, em comunicados de imprensa detalhando os resultados do estudo, ou a participação em conferências formais da imprensa irá comprometer as chances de publicação do manuscrito apresentado pela Elsevier. A cobertura da mídia para apresentações em reuniões científicas não comprometerá tal consideração para publicação, mas o fornecimento direto de informações através de comunicados de imprensa ou de comunicados da mídia noticiosa pode fazer com que a Elsevier desconsidere sua publicação.

Conflito de interesse

Todos os autores devem divulgar quaisquer relações financeiras e pessoais com outras pessoas ou organizações que possam influenciar de forma inadequada (tendenciosidade) seu trabalho. São exemplos de possíveis conflitos de interesse: vínculo empregatício, consultorias, posse de ações, honorários, testemunho de perito remunerado, solicitações/registros de patentes e subvenções ou qualquer outro tipo de financiamento. Os autores devem divulgar qualquer conflito de interesses em dois locais: 1. Uma declaração resumida da declaração de conflito de interesses no arquivo da página de título (se duplo-cego) ou no arquivo do manuscrito (se simples-cego). Se não houver conflito de interesses a declarar, afirme o seguinte: 'Declaração de conflito de interesses: nenhum'. Esta declaração resumida será publicada se o artigo for aceito. 2. Divulgações detalhadas como parte de um formulário em separado da Declaração de Conflito de Interesses, que faz parte dos registros oficiais da revista. É importante que conflito de interesses em potencial sejam declarados em ambos os lugares e que as informações sejam correspondentes. [Mais Informações](#).

Autor correspondente

O autor correspondente será o representante de todos os coautores como o correspondente principal junto ao escritório editorial durante o processo de apresentação e de revisão. Se o manuscrito for aceito, o autor correspondente revisará um texto datilografado editado e corrigido, tomará decisões sobre a divulgação de informações no manuscrito para a mídia e/ou agências federais e será identificado como o autor correspondente no artigo publicado. O autor correspondente tem a responsabilidade de garantir que o conflito de interesses relatado está correto, atualizado e de acordo com as informações fornecidas por cada autor.

Declaração de apresentação e de verificação do manuscrito

A apresentação de um artigo para publicação implica que o trabalho descrito não foi publicado anteriormente (exceto na forma de resumo, ou como parte de uma palestra ou tese acadêmica publicada, consulte '[Publicação múltipla, redundante ou simultânea](#)' para obter mais informações, que não está sob consideração para publicação em outros locais, que a sua publicação foi aprovada por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades responsáveis no local onde o estudo foi realizado e que, se aceita, não vai ser publicada em outro local no mesmo formato, em Inglês ou em qualquer outra língua, inclusive por via eletrônica, sem o consentimento por escrito do titular dos direitos autorais. Para verificar a originalidade, o seu artigo pode ser verificado por meio do CrossCheck, um serviço de detecção de originalidade [Crossref Similarity Check](#).

Pré-impressão

Observe que as [pré-impressões](#) podem ser compartilhadas em qualquer lugar e a qualquer momento, de acordo com a [política de compartilhamento](#) da Elsevier. O compartilhamento de suas pré-impressões, por exemplo em um servidor de pré-impressão, não contará como publicação anterior (consulte '[Publicação múltipla, redundante ou simultânea](#)' para obter mais informações).

Uso de linguagem inclusiva

A linguagem inclusiva reconhece a diversidade, transmite respeito a todas as pessoas, é sensível às diferenças e promove a igualdade de oportunidades. O conteúdo não deve fazer suposições sobre as crenças ou compromissos de qualquer leitor; não deve conter nada que possa sugerir que um indivíduo seja superior a outro em razão de idade, sexo, raça, etnia, cultura, orientação sexual, deficiência ou condição de saúde; e deve-se utilizar uma linguagem inclusiva em todo o artigo. Os autores devem garantir que a linguagem escrita seja livre de preconceitos, estereótipos, gírias, referências à cultura dominante e/ou suposições culturais. Aconselhamos buscar a neutralidade de gênero utilizando substantivos no plural ("clínicos, pacientes/clientes") como padrão/sempre que possível, para evitar o uso de "ele, ela" ou "ele/ela". Recomendamos evitar o uso de descritores que se referem a atributos pessoais como idade, gênero, raça, etnia, cultura, orientação sexual, deficiência ou condição de saúde, a menos que sejam relevantes e válidos. Estas diretrizes são destinadas a ser um ponto de referência para ajudar a identificar a linguagem apropriada, mas não são de forma alguma exaustivas ou definitivas.

Autoria

A lista de autores deve mostrar com precisão quem contribuiu para o trabalho e como. Todos aqueles listados como autores devem se qualificar para autoria de acordo com os seguintes critérios, de acordo com os padrões do ICMJE:

1. Ter feito contribuições substanciais para a concepção e desenho, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados;

2. Ter contribuído para a redação do manuscrito ou na revisão crítica de conteúdo intelectual importante;
3. Ter dado a aprovação final da versão a ser publicada. Cada autor deve ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade pública por partes apropriadas do conteúdo; e
4. Concordar em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam investigadas e resolvidas de forma apropriada. As contribuições de qualquer pessoa que não atenda os critérios de autoria devem ser listadas, com a permissão do contribuidor, em uma seção de Agradecimentos (por exemplo, para reconhecer as contribuições de pessoas que forneceram ajuda técnica, coleta de dados, ajuda na redação, obtenção de financiamento, ou um chefe de departamento que forneceu suporte geral). Antes de submeter o artigo, todos os autores devem concordar com a ordem em que seus nomes serão listados no manuscrito.

O número de autores não deve ultrapassar os sete, caso contrário deverá ser justificado e o comitê editorial avaliará cada caso individualmente.

ORCID

Como parte do compromisso da revista em apoiar os autores em todas as etapas do processo de publicação, a revista exige que somente o autor responsável pela submissão forneça um ID de ORCID ao enviar um manuscrito. Se os autores não têm um ORCID, ele pode ser registrado em <https://orcid.org/register>.

Mudanças com relação à autoria

Espera-se que os autores considerem cuidadosamente a lista e a ordem dos autores antes de submeter seu manuscrito e forneçam a lista definitiva de autores no momento da submissão original. Qualquer adição, exclusão ou reorganização dos nomes dos autores na lista de autoria deve ser feita somente **antes** do manuscrito ser aceito e somente se aprovado pelo Editor da revista. Para solicitar tal alteração, o Editor deve receber do **autor para correspondência**: (a) o motivo da alteração na lista de autores e (b) confirmação por escrito (e-mail, carta) de todos os autores de que concordam com o acréscimo, remoção ou reorganização. No caso de adição ou remoção de autores, isso inclui a confirmação do autor sendo adicionado ou removido.

Somente em circunstâncias excepcionais o Editor considerará a adição, exclusão ou reorganização de autores **após** o manuscrito ter sido aceito. Enquanto o Editor considera a solicitação, a publicação do manuscrito será suspensa. Se o manuscrito já foi publicado em uma edição online, qualquer solicitação aprovada pelo Editor resultará em uma retificação.

Protocolos

Os autores de manuscritos relatando estudos clínicos são incentivados a apresentar os protocolos do estudo (inclusive o plano completo da análise estatística), juntamente com seus manuscritos.

Registro de estudos clínicos

A inscrição num registo público de estudos é condição para a publicação de estudos clínicos nesta Revista, em conformidade com as recomendações da [Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas](#). Os estudos devem estar registrados no início do recrutamento dos pacientes, ou mesmo antes. O número de registro de estudo clínico deve ser incluído ao final do resumo do artigo. Se o ensaio não for registrado, ou foi registrado retrospectivamente, as razões para isso devem ser explicadas.

Estudo clínico é definido como qualquer estudo investigativo que prospectivamente designa participantes humanos ou grupos de seres humanos para uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objetivo de avaliar os efeitos de desfechos na saúde. Intervenções relacionadas à saúde consistem em qualquer intervenção usada com o objetivo de modificar um desfecho biomédico ou relacionado com a saúde (p. ex., medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos/equipamentos, tratamentos comportamentais, intervenções dietéticas e mudanças no processo de atendimento ao paciente). Desfechos de saúde consistem de quaisquer medidas biomédicas ou relacionadas com a saúde, obtidas em pacientes ou demais participantes, por exemplo, determinações farmacocinéticas e eventos adversos. Estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição da intervenção médica não fica a critério do investigador) dispensam registro.

Serviço de transferência de artigos

Esta revista faz parte do nosso *Article Transfer Service* (Serviço de Transferência de Artigos). Isso significa que se o Editor achar que seu artigo é mais adequado em um de nossos outros periódicos participantes, você pode ser solicitado a considerar a transferência do artigo para um deles. Se você concordar, seu artigo será transferido automaticamente em seu nome, sem a necessidade de reformatação. Por favor, observe que seu artigo será revisado novamente pela nova revista. [Mais informações](#).

Direitos autorais

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Acordo de Publicação em Periódico" para atribuir à sociedade os direitos autorais do manuscrito e de quaisquer tabelas, ilustrações ou outro material submetido para publicação como parte do manuscrito (o "Artigo") em todas as formas e meios de comunicação (já conhecidos ou desenvolvidos posteriormente), em todo o mundo, em todos os idiomas, pelo prazo integral dos direitos autorais, efetivos quando o Artigo for aceito para publicação. Além disso, a revista também solicita uma Declaração de Direitos Autorais assinada. Um modelo está disponível em: <https://static.elsevier.es/miscelanea/authors-agreement-copyright-transference-2021.docx>.

A Elsevier apoia o compartilhamento responsável

Descubra como você pode [compartilhar sua pesquisa](#) publicada em revistas da Elsevier.

Papel da fonte financiadora

Há necessidade de identificar quem forneceu apoio financeiro para a realização da pesquisa e/ou preparação do artigo, com uma breve descrição do papel do patrocinador (ou patrocinadores), se for o caso, no planejamento e modelo do estudo; na coleta, análise e interpretação dos dados; na redação do manuscrito; e na decisão de enviar o artigo para publicação. No caso de a fonte (ou fontes) de financiamento não ter tido esse tipo de envolvimento, então tal fato deve ser indicado.

Acesso aberto

Visite nossa página de acesso aberto na página inicial da revista para obter mais informações [Open Access page](#).

Política de embargo

Todas as informações concernentes ao conteúdo e data de publicação de artigos aceitos são estritamente confidenciais. A liberação não autorizada de manuscritos para pré-publicação pode resultar em rescisão da aceitação e em rejeição do artigo. Esta política se aplica a todas as categorias de artigos, incluindo Investigações Originais, Revisões, Editoriais, Comentários, Cartas, etc. Não é permitido que informações contidas em artigos aceitos ou sobre tais artigos apareçam na mídia impressa, em formato digital, de áudio ou de vídeo, ou que sejam publicadas pela mídia de notícias até as 15:00 h (horário central) na terceira quinta-feira do mês (ou outra data de embargo de liberação especificada, para os casos em que os artigos sejam liberados mais cedo).

Uso não autorizado

Os manuscritos publicados tornam-se propriedade permanente da Elsevier e não podem ser publicados em outro local sem permissão por escrito. Fica vedado o uso não autorizado do nome, logotipo ou de qualquer conteúdo da Elsevier para fins comerciais ou para a promoção de bens e serviços comerciais (em qualquer formato, inclusive impressão, vídeo, áudio e digital).

Idioma (uso e serviços de edição)

Escreva seu texto em bom português. Se o texto for escrito em inglês, aceita-se tanto o uso do inglês americano quando do britânico, mas não uma mistura destes. Se você sentir que seu manuscrito em inglês pode depender de uma revisão para eliminar possíveis erros gramaticais ou ortográficos e para se conformar ao inglês científico correto, poderá usar o serviço [English Language Editing](#), disponível na Loja Virtual da Elsevier.

Submissão

Nosso sistema de submissão on-line orienta o passo-a-passo através do processo de inserir os detalhes do seu artigo e enviar seus arquivos. O sistema converte seus arquivos em um único arquivo em PDF utilizado no processo de revisão por pares. Arquivos editáveis (por exemplo, Word, LaTeX) são necessários para redigir seu artigo para publicação final. Toda a correspondência, incluindo notificação da decisão do Editor e pedidos de revisão, é enviada por e-mail.

Submissão do seu artigo

Envie seu artigo através de: <https://www.editorialmanager.com/bjorl/>

Todos os manuscritos submetidos são revisados inicialmente por um editor da Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: o material é original e apropriado, a redação é clara, os métodos de estudo são apropriados, os dados são válidos, as conclusões são razoáveis e apoiadas pelos dados e as informações são importantes. A partir desses critérios básicos, os editores avaliam a elegibilidade de um artigo para publicação. Manuscritos com significância insuficiente para publicação são rejeitados imediatamente.

PREPARAÇÃO

Revisão do tipo duplo-cego

Esta Revista pratica a avaliação do tipo duplo-cego; isso significa que, para determinado manuscrito em análise, não é permitido que o nome - tanto do revisor, como do autor (ou autores) - seja revelado um ao outro. Os revisores desconhecem as identidades dos autores e vice-versa. [Mais informações](#) estão disponíveis em nosso site. Para facilitar este processo, inclua os seguintes dados em separado:

Folha de rosto (página do título, com detalhes do autor): Nela, devem constar o título, nomes e afiliações dos autores e um endereço completo do autor correspondente, inclusive telefone e e-mail.

Manuscrito "cego" (sem detalhes do autor): O corpo principal do artigo (inclusive referências, figuras, tabelas e qualquer tipo de Agradecimentos) não deve conter nenhuma informação de identificação, por exemplo, nomes ou afiliações dos autores.

Uso de software de processamento de texto

É importante que o arquivo seja salvo no formato nativo do processador de texto utilizado. O texto deve estar digitado em formato de coluna única. Mantenha o layout do texto o mais simples possível. A maioria dos códigos de formatação será removida e substituída durante o processamento do artigo. Em particular, não use as opções do processador de texto para justificar o texto ou hifenizar palavras. Mas não deixe de usar formatações de negrito, itálico, subscrito, sobrescrito, etc. Ao preparar tabelas, se estiver usando uma grade de tabela, use apenas uma grade para cada tabela individualmente, e não uma grade para cada linha. Se nenhuma grade for utilizada, use tabulações, não espaços, para alinhar colunas. O texto eletrônico deve ser preparado de uma forma muito semelhante àquela usada em manuscritos convencionais (ver também o [Guia para Publicação com Elsevier](#)). Atenção: Haverá necessidade dos arquivos de origem de figuras, tabelas e gráficos do texto, não importando se as suas figuras foram ou não incorporadas ao texto. Veja também a seção sobre arte eletrônica. Para evitar que sejam cometidos erros desnecessários, aconselhamos enfaticamente o uso das funções "verificação ortográfica" e "verificação gramatical" de seu processador de texto.

O manuscrito completo não deve exceder 25 páginas de tamanho A4 (21 cm x 29,7 cm), em fonte Times New Roman tamanho 12, com espaçamento duplo entre as linhas. Se o(a) parecerista julgar necessário, ele(a) pode sugerir que o(a) autor(a) elimine figuras ou tabelas, ou condense o texto.

Estrutura do artigo

Introdução

Declare os objetivos do trabalho e forneça um cenário de experiência adequado; evite citar pesquisa detalhada da literatura ou um resumo dos resultados.

Método

Forneça detalhes suficientes que possibilitem a reprodução do trabalho. Métodos já publicados devem ser indicados por uma referência: apenas serão descritas as modificações relevantes.

Resultados

Os resultados devem ser claros e concisos.

Discussão

Nessa parte, deve ser explorada a significância dos resultados do trabalho, e não sua repetição. Com frequência, é apropriado o uso de uma seção combinada de Resultados e Discussão. Evite citações extensas e a discussão da literatura publicada.

Conclusões

As principais conclusões do estudo podem ser apresentadas em uma breve seção de Conclusões, que pode ser apresentada isoladamente, ou formar uma subseção da seção de Discussão (ou de Resultados e Discussão).

Informações essenciais da folha de rosto

• Página de título

Título do manuscrito (conciso e informativo. Os títulos são frequentemente utilizados em sistemas de recuperação de informações. Evite abreviações e fórmulas sempre que possível.)

- Um título curto de 40 caracteres;
- Os nomes completos dos autores e títulos mais importantes;
- Afiliações institucionais do autor onde o trabalho foi realizado;
- Financiamento e Conflito de Interesses;
- Uma nota indicando o autor para correspondência, incluindo dados completos para contato (CEP, telefone e um e-mail válido; observe que isso será publicado com o artigo e que a correspondência pós-aceite será encaminhada para este endereço de e-mail);
- Informações de Encontro, se aplicável (nome da sociedade, cidade, estado, país e data exata de realização do Encontro);

— Agradecimentos.

• **Nomes dos autores, afiliações e ORCID ID:** Nos casos em que o sobrenome pode apresentar ambiguidade (p. ex., um nome duplo), indique claramente essa situação. Apresente os endereços de afiliação dos autores (onde o estudo tenha sido feito) abaixo dos nomes. Indique todas as afiliações com uma letra minúscula sobrescrita imediatamente após o nome do autor e à frente ao endereço apropriado. Forneça o endereço completo de cada afiliação, incluindo o nome do país e, se disponível, o e-mail de cada autor. Também é obrigatório a inclusão do ORCID ID tanto na folha de rosto quanto no perfil de todos os autores, no EES. Para isso, clique em "Change Details" para atualizar a página "My Information" e selecione "Link to ORCID". O site de ORCID se abrirá para que entre seu username e senha. Se algum dos autores não tem um ORCID ID, seu registro poderá ser feito em <https://orcid.org/register>.

• **Autor correspondente.** Indique com clareza quem irá cuidar da correspondência em todos os estágios decisórios e de publicação e também após a publicação. **Certifique-se da disponibilização dos números de telefone (com código de área e código do país), além do e-mail e do endereço postal completo. Os detalhes do contato devem ser mantidos atualizados pelo autor correspondente.**

• **Endereço atual/permanente.** Se algum autor se mudou desde a realização do trabalho descrito no artigo, ou se estava em visita na ocasião, um "Endereço Atual" (ou "Endereço Permanente") pode ser indicado, como uma nota de rodapé ao nome desse autor. O endereço no qual o autor efetivamente realizou o trabalho deve ser mantido como o endereço de afiliação principal. Nessas notas de rodapé, use algarismos arábicos sobrescritos.

Destaques

Destaques são obrigatórios para artigos originais e de revisão. Consistem em uma pequena coleção de tópicos (bullets, marcadores) que sintetizem os principais achados do artigo.

Devem ser enviados em um arquivo editável, incluindo 3 a 5 tópicos (máximo de 85 caracteres incluindo espaços, por tópico). Por favor, nomeie o arquivo como "Destaques". Alguns exemplos podem ser encontrados em nossa página na Internet: <https://www.elsevier.com/authors/tools-and-resources/highlights>

Resumo

É importante que o resumo seja conciso e factual. O resumo deve descrever sucintamente o objetivo da pesquisa e os principais resultados e conclusões, com não mais de 300 palavras. Com frequência, o resumo é apresentado em separado do artigo; portanto, é preciso que tenha autonomia. Por esta razão, devem ser evitadas referências. Além disso, devem ser evitadas abreviaturas não padronizadas ou incomuns. No caso de artigos originais e de revisão, o resumo deve ser estruturado em: Objetivo(s), Método, Resultados e Conclusão(ões).

Palavras-chave

Devem ser listadas três a cinco palavras-chave; podem ser encontradas no site MeSH (Medical Subject Headings, <http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Abreviaturas

Não use abreviaturas no título ou no resumo e limite seu uso no texto. Expand a todas as abreviaturas em sua primeira menção no texto.

Agradecimentos

Intercale seus agradecimentos em uma seção separada no final do artigo, antes das referências; portanto, não inclua os agradecimentos na folha de rosto como uma nota de rodapé para o título e nem por qualquer outra forma. Liste nessa seção aqueles indivíduos que prestaram ajuda durante a pesquisa (por exemplo, ajudando com o idioma, na redação do texto, ou na revisão/correção do manuscrito, etc.).

Formatação de fontes de financiamento

Liste as fontes de financiamento da seguinte forma padrão para facilitar o cumprimento dos requisitos do financiador:

Financiamento: Este trabalho foi financiado pelo *National Institutes of Health* [número da concessão xxxx, yyyy]; a *Bill & Melinda Gates Foundation*, Seattle, WA [número da concessão zzzz]; e pelo *United States Institutes of Peace* [número de concessão aaaa].

Não é necessário incluir descrições detalhadas sobre o programa ou tipo de concessões e prêmios. Quando o financiamento vier de um subsídio em bloco ou de outros recursos disponíveis para uma universidade, faculdade ou outra instituição de pesquisa, coloque o nome do instituto ou organização que forneceu o financiamento.

Se nenhum financiamento foi fornecido para a pesquisa, inclua a seguinte frase:

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Nomenclatura e unidades

Unidades de medida

Os valores laboratoriais são expressos mediante o uso de unidades convencionais de medida, com fatores de conversão relevantes do *Système International (SI)* secundariamente expressos (entre parênteses) apenas na primeira menção. Em artigos contendo vários fatores de conversão, os fatores podem ser listados juntos em um parágrafo ao final da seção "Métodos". Em tabelas e figuras, fatores de conversão do SI devem ser apresentados na nota de rodapé ou na legenda. O sistema métrico é o preferido para a expressão de comprimento, área, massa e volume. Para mais detalhes, consulte a tabela de conversão das Unidades de Medida no site para o Manual de Estilos da AMA.

Nomes de medicamentos, dispositivos e outros produtos

Use nomes não proprietários para agentes farmacológicos, dispositivos e outros produtos, a não ser que o nome comercial específico de um fármaco seja essencial para a discussão.

Nomes de genes, símbolos e números de acesso

Ao descreverem genes ou estruturas afins em um manuscrito, os autores devem incluir os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo US National Center for Biotechnology Information (NCBI) ou pela Comissão de Nomenclatura de Genes/HUGO. Antes de apresentação de um manuscrito de pesquisa contendo relato de grandes conjuntos de dados genômicos (p. ex., sequências de proteínas ou de DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados acessível ao público, tal como o GenBank do NCBI, devendo ser providenciado um número de acesso completo (e o número de versão, se for o caso) na seção "Métodos" do manuscrito.

Fórmulas matemáticas

Sempre que possível, apresente fórmulas simples na linha de texto normal, e use a barra oblíqua (/) em vez de uma linha horizontal para pequenas frações, por exemplo, X/Y. Em princípio, as variáveis devem ser apresentadas em itálico. Em muitos casos, as potências de e são mais convenientemente denotadas por "exp". Numere consecutivamente quaisquer equações que devam ser apresentadas separadamente do texto (se explicitamente referidas no texto).

Notas de rodapé

Notas de rodapé devem ser usadas com moderação. Numere-as consecutivamente ao longo de todo o artigo, usando algarismos arábicos sobrescritos. Muitos processadores de texto constroem notas de rodapé no texto; esse recurso pode ser usado. Se não for este o caso, indique a posição de notas de rodapé no texto e apresente as próprias notas de rodapé separadamente ao final do artigo. Não inclua notas de rodapé na lista de Referências.

Elementos artísticos

Arte eletrônica

Tópicos gerais

- Certifique-se de usar letras e tamanhos uniformes em sua arte original.
- Incorpore as fontes usadas, se o programa oferecer essa opção.
- Procure utilizar as seguintes fontes em suas ilustrações: Arial, Courier, Times New Roman, Simbol, ou use fontes assemelhadas.
- Numere as ilustrações de acordo com sua sequência no texto.
- Use uma convenção de nomenclatura lógica para seus arquivos de arte.
- Forneça em separado legendas para as ilustrações.
- Dimensione as ilustrações perto das dimensões desejadas na versão impressa.
- Envie cada ilustração como um arquivo separado.
- Certifique-se de que as imagens coloridas sejam acessíveis a todos, incluindo aqueles com visão de cores prejudicada.

Um [guia detalhado sobre ilustração eletrônica](#) está disponível.

Recomendamos que você visite este site; alguns trechos das informações detalhadas são fornecidos aqui.

Formatos

Se a sua arte eletrônica foi criada em um aplicativo do Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), forneça a arte "tal como está" no formato de documento nativo. Independentemente do programa usado (diferente do Microsoft Office), ao terminar seu trabalho artístico eletrônico use a função "Salvar como" ou converta as imagens para um dos seguintes formatos (observe os requisitos de resolução para desenhos lineares, meios-tons e combinações de linha/meio-tom abaixo indicados):

EPS (ou PDF): Desenhos vetoriais; inclua todas as fontes usadas.

TIFF (ou JPEG): Fotografias a cores ou em escala de cinza (meios-tons); mantenha em um mínimo de 300 dpi.

TIFF (ou JPEG): Desenhos lineares bitmapeados (pixéis puramente em preto e branco); mantenha em um mínimo de 1000 dpi.

TIFF (ou JPEG): Combinações de linhas/meios-tons bitmapeados (a cores ou em escala de cinza); mantenha em um mínimo de 500 dpi.

O autor não deve:

- Fornecer arquivos que estejam otimizados para uso em tela (p.ex., GIF, BMP, PICT, WPG); caracteristicamente, esses arquivos têm baixo número de pixéis e uma paleta de cores limitada;
- Fornecer arquivos com resolução demasiadamente baixa;
- Apresentar gráficos desproporcionalmente grandes para o conteúdo.

Elementos de arte a cores

Certifique-se que os arquivos de elementos de arte estejam em formato aceitável (TIFF [ou JPEG], EPS [ou PDF], ou arquivos do MS Office) e com a resolução correta. Se, junto com o artigo já aceito, forem apresentadas figuras em cores utilizáveis, a Elsevier garante, sem nenhum custo extra, que essas figuras aparecerão a cores na Web (p.ex., ScienceDirect e outros sites), independentemente de estas ilustrações terem sido, ou não, reproduzidas a cores na versão impressa. **Para reprodução a cores no material impresso, o autor será informado acerca dos custos da Elsevier, após a recepção do seu artigo aceito.** Indique a sua preferência para a apresentação a cores: no material impresso ou somente na Web. [Para mais informações sobre a preparação de arte eletrônica.](#)

Serviços de ilustração

A [loja virtual da Elsevier](#) oferece serviços de ilustração para autores que estão se preparando para apresentar um manuscrito para publicação, mas que estão preocupados com a qualidade das imagens que acompanham o seu artigo. Ilustradores peritos da Elsevier podem produzir imagens em estilo científico, técnico e médico, bem como uma gama completa de diagramas, tabelas e gráficos. Os autores também podem contar com um serviço de "polimento" da imagem, onde os nossos ilustradores trabalham as imagens, melhorando-as até um nível profissional. Visite o site para maiores informações.

Legendas das figuras

Certifique-se de que cada ilustração tenha a sua legenda. Forneça as legendas em separado, não ligadas à figura. Uma legenda deve consistir de um breve título (**não** na própria figura) e de uma descrição da ilustração. Mantenha ao mínimo o texto nas ilustrações, mas explique todos os símbolos e abreviaturas utilizados. Todas as figuras devem ser colocadas após as Tabelas em páginas separadas.

Tabelas

Envie as tabelas como texto editável e não como imagens. As tabelas devem ser colocadas em página(s) separada(s) no final, após as referências. Numere as tabelas consecutivamente de acordo com o seu aparecimento no texto e coloque as notas da tabela abaixo do corpo da mesma. Utilize as tabelas de maneira parcimoniosa e assegure-se de que os dados nelas apresentados não dupliquem os resultados descritos em outra parte do artigo. Evite utilizar réguas verticais e sombreamento nas células da tabela. Certifique-se de que as tabelas sejam claramente significativas, com legendas de todas as abreviações.

Referências

Citação no texto

Certifique-se que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). Qualquer referência citada no resumo deve ser relatada na íntegra. Não é recomendável inserir resultados não publicados e comunicações pessoais na lista de referências, mas podem ser mencionados no texto. Se essas referências forem incluídas na lista de referências, deverão seguir o estilo padronizado de referências da Revista; além disso, a data de publicação deverá ser substituída por "Resultados não publicados" ou "Comunicação pessoal". A citação de uma referência como estando "no prelo" implica que o artigo foi aceito para publicação.

Links de referência

Maior facilidade de acesso aos estudos e revisões de alta qualidade por pares (peer-reviews) ficam asseguradas por links on-line para as fontes citadas. A fim de possibilitar à Elsevier a criação de links para serviços de indexação e de resumos (p.ex., Scopus, CrossRef e PubMed), certifique-se que os dados fornecidos nas referências estejam corretos. Deve-se ter em mente que sobrenomes, títulos de revistas/livros, ano de publicação e paginação grafados incorretamente poderão inviabilizar a criação de links. Ao copiar as referências, deve-se ter o maior cuidado, pois elas já podem conter erros. Encorajamos o uso do DOI.

Um DOI tem a garantia de nunca mudar, então pode ser utilizado como um link permanente para qualquer artigo eletrônico. Um exemplo de citação utilizando DOI para um artigo que ainda não foi publicado é: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Observe que o formato de tais citações deve ser no mesmo estilo que todas as outras referências no artigo.

Referências na Web

No mínimo, deve ser fornecida a URL (i.é, o endereço na Web) completa, além da data em que a referência foi acessada pela última vez. Também deve ser fornecida qualquer informação adicional, se conhecida (DOI, nomes de autores, datas, referência a uma publicação de origem, etc.). As referências na Web podem ser listadas separadamente (p. ex., em seguida à lista de referências) sob um título diferente, se desejável; ou poderão ser incluídas na lista de referências.

Referências de dados

Esta revista encoraja você a citar conjuntos de dados subjacentes ou relevantes em seu manuscrito, citando-os em seu texto e incluindo uma referência de dados em sua Lista de Referências. As referências de dados devem incluir os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es), título do conjunto de dados, repositório de dados, versão (quando disponível), ano e identificador global persistente. Adicione [dataset] imediatamente antes da referência para que possamos identificá-lo corretamente como uma referência de dados. O identificador [dataset] não aparecerá em seu artigo publicado.

Referências em uma edição especial

Certifique-se de que as palavras "esta edição" sejam adicionadas a qualquer referência na lista (e a qualquer citação no texto) para outros artigos da mesma Edição Especial.

Estilo de referência

Os autores são responsáveis pela exatidão e integridade das suas referências e pela sua correta citação no texto. Numere as referências na ordem em que aparecem no texto; não alfabete. No texto e em tabelas e legendas, identifique as referências com números arábicos sobrescritos. Ao listar as referências, siga o estilo da AMA e abrevie nomes de periódicos de acordo com a lista de revistas em PubMed. Liste todos os autores e/ou editores até seis nomes; se esse número for ultrapassado, liste os primeiros seis, seguidos por et al. Qualquer artigo que não esteja em Inglês deve ser traduzido. Consulte o Cumulative Index Medicus para abreviatura de títulos de periódicos.

Exemplos de estilo de referência:

1. Lee SL. Recognition of esophageal disc battery on roentgenogram. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:193-5.
2. Ishman SL, Benke JR, Johnson KE, Zur KB, Jacobs IN, Thorne MC, et al. Blinded evaluation of interrater reliability of an operative competency assessment tool for direct laryngoscopy and rigid bronchoscopy [published online September 17, 2012]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. doi: 10.1001/2013.jamaoto.115.

Revistas on-line

Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January 1988;71:22-37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

Capítulo de livro

Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. *Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:205-56.

Livro inteiro

Webster NR, Galley HF. Anaesthesia Science. Oxford, UK: Blackwell Publishing, Ltd.; 2006.

Banco de dados

CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

Software

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

Websites

Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [JAMA HIV/AIDS Web site]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 2012.

Referências na web

Mantenha uma cópia impressa de qualquer referência a informações existentes apenas na Web. Se o URL mudar ou desaparecer, os leitores interessados terão a possibilidade de entrar em contato com o autor correspondente para obter uma cópia das informações. **Os autores são responsáveis pela exatidão e integridade das suas referências e pela correta citação do texto.**

Dados da pesquisa

Esta revista incentiva e permite que você compartilhe dados que apoiem a publicação de sua pesquisa quando apropriado e permite que você interligue os dados com seus artigos publicados. Os dados da pesquisa referem-se aos resultados de observações ou experimentos que validam os resultados da pesquisa. Para facilitar a reprodutibilidade e a reutilização de dados, esta revista também incentiva você a compartilhar seu software, código, modelos, algoritmos, protocolos, métodos e outros materiais úteis relacionados ao projeto.

Abaixo estão relacionadas algumas maneiras pelas quais você pode associar dados a seu artigo ou fazer uma declaração sobre a disponibilidade de seus dados ao enviar seu manuscrito. Se você estiver compartilhando dados de uma dessas maneiras, encorajamos você a citar os dados em seu manuscrito e lista de referências. Consulte a seção "Referências" para obter mais informações sobre a citação de dados. Para obter mais informações sobre como depositar, compartilhar e utilizar dados de pesquisa e outros materiais de pesquisa relevantes, visite a página de [dados de Pesquisa](#).

Vinculação de dados

Se você disponibilizou seus dados de pesquisa em um repositório de dados, pode vincular seu artigo diretamente ao conjunto de dados. A Elsevier colabora com vários repositórios para vincular artigos no ScienceDirect com repositórios relevantes, dando aos leitores acesso aos dados subjacentes que lhes dão uma melhor compreensão da pesquisa descrita.

Existem diferentes maneiras de vincular seus conjuntos de dados ao seu artigo. Quando disponível, você pode vincular diretamente seu conjunto de dados ao seu artigo fornecendo as informações relevantes no sistema de submissão. Para obter mais informações, visite a página de [vinculação da base de dados](#).

Para [repositórios de dados suportados](#), um banner de repositório aparecerá automaticamente ao lado do seu artigo publicado no ScienceDirect.

Além disso, você pode vincular a dados ou entidades relevantes através de identificadores no texto de seu manuscrito, utilizando o seguinte formato: *Database*: xxxx (por exemplo, TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

Esta revista oferece suporte ao *Mendeley Data*, permitindo que você poste quaisquer dados de pesquisa (incluindo dados brutos e processados, vídeo, código, software, algoritmos, protocolos e métodos) associados ao seu manuscrito em um repositório de acesso aberto e gratuito. Durante o processo de submissão, após enviar seu manuscrito, você terá a oportunidade de enviar seus conjuntos de dados relevantes diretamente para o *Mendeley Data*. Os conjuntos de dados serão listados e estarão diretamente acessíveis aos leitores ao lado do seu artigo publicado online.

Para obter mais informações, visite a página [Mendeley Data para revistas](#)

Lista de Verificação para Apresentação

A lista a seguir será útil durante a verificação final do artigo, antes de seu envio para a Revista, para revisão. Consulte este Guia para Autores para mais detalhes sobre qualquer item.

Certifique-se de que os seguintes itens estejam presentes:

Um autor foi designado como autor correspondente, com indicações para contato:

- Endereço de e-mail
- Endereço postal completo
- Telefone

Todos os arquivos necessários foram enviados pela Web, e contêm:

- Palavras-chave
- Todas as legendas das figuras
- Todas as tabelas (inclusive título, descrição, notas de rodapé)
- Destaques (para artigos originais e de revisão)

Outras considerações

- O manuscrito passou por um corretor ortográfico e gramatical
- Todas as referências citadas na Lista de Referências estão citadas no texto, e vice-versa
- Foi obtida permissão para uso de material protegido por direitos autorais de outras fontes (inclusive a Web)
- As figuras a cores estão claramente marcadas como sendo destinadas à reprodução a cores na Web (gratuito) e no material impresso, ou para serem reproduzidas a cores na Web (gratuito) e em preto-branco no material impresso
- Se for solicitado o uso de cores apenas na Web, também serão fornecidas versões em branco e preto das figuras, para fins de impressão

Para mais informações, visite nosso site de suporte ao consumidor em <http://support.elsevier.com>

Destaques

Os destaques são obrigatórios para esses artigos e revisões originais, pois facilitam a descoberta de seu artigo através de mecanismos de pesquisa. Eles consistem em uma pequena coleção de pontos (*bullets*) que capturam os novos resultados de sua pesquisa, bem como novos métodos que foram utilizados durante o estudo (se houver). Dê uma olhada nos [exemplos aqui](#)

Os destaques devem ser enviados em um arquivo editável separado no sistema de envio online. Utilize 'Destaques' no nome do arquivo e inclua de 3 a 5 marcadores (máximo de 85 caracteres, incluindo espaços, por marcador).

APÓS A ACEITAÇÃO DO MANUSCRITO

Provas

Um conjunto de páginas (arquivos no formato PDF) para provas de correção será enviado por e-mail para o autor correspondente (se a Elsevier não tiver o endereço de e-mail, as provas em papel serão enviadas pelo correio); ou um link será fornecido no e-mail para que os próprios autores possam baixar os arquivos. Para garantir um processo rápido de publicação do artigo, pedimos gentilmente aos autores que nos forneçam as correções de suas provas em até dois dias. Atualmente, a Elsevier fornece aos autores provas em formato PDF que permitem anotações; para tanto, será preciso baixar o programa [Adobe Reader](#) versão 9 (ou superior). Acompanham as provas instruções (também fornecidas on-line) ensinando como fazer anotações em arquivos PDF. Os requisitos exatos do sistema podem ser obtidos no [site da Adobe](#)

Se o autor não quiser utilizar a função de anotações no PDF, poderá listar as correções (incluindo respostas ao Formulário de Consulta) e devolvê-las à Elsevier via e-mail. As correções devem ser listadas citando o número da linha. Se por qualquer motivo isso não for possível, assinala as correções e qualquer outro comentário (incluindo respostas ao Formulário de Consulta) em uma cópia impressa de sua prova e retorne o material via fax; ou então faça o escaneamento das páginas e as envie por e-mail ou pelo correio. Utilize esta prova apenas para a verificação da composição, edição, integralidade e exatidão do texto, tabelas e figuras. Nessa fase, qualquer alteração significativa feita no artigo, quanto à aceitação para publicação, só será considerada com a permissão do Editor. Faremos todo o possível para que o seu artigo seja publicado com rapidez e precisão. É importante assegurar que todas as correções sejam retornadas para nós em uma comunicação: verifique o material cuidadosamente antes de seu retorno, pois não podemos garantir a inclusão de eventuais futuras correções. A correção das provas é tarefa de sua exclusiva responsabilidade.

DÚVIDAS/ACOMPANHAMENTO DOS AUTORES

Visite o [Elsevier Support Center](#) para encontrar as respostas que você precisa. Aqui você encontrará de tudo, desde perguntas frequentemente realizadas a formas de entrar em contato.

[Você também pode verificar o status do seu artigo enviado](#) ou [saber quando o artigo aceito será publicado](#).

ANEXO B - PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES PROTOCOLS (PRISMA-P)

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.

ANEXO C – COMPROVANTE DO REGISTRO NO INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS (PROSPERO)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for
Health Research

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Prevalência de perda auditiva em crianças com exposição congênita ao vírus Zika: revisão sistemática

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Prevalência de Perda Auditiva em Crianças com exposição congênita ao vírus Zika: Revisão Sistemática

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

25/01/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

31/05/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: Yes

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Aline Bezerra Leite de Oliveira Angelim

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Mrs Bezerra Leite de Oliveira Angelim

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

fonoalinebezerra@hotmail.com

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE - CEP: 50670-901

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

81 988007503

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Federal de Pernambuco

Organisation web address:

<https://www.ufpe.br/>

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Mrs Aline Bezerra Leite de Oliveira Angelim. Universidade Federal de Pernambuco
 Dr Mariana de Carvalho Leal. Universidade Federal de Pernambuco
 Dr Lillian Ferreira Muniz. Universidade Federal de Pernambuco
 Gabriela Silva Teixeira Cavalcanti. Universidade Federal de Pernambuco
 Professor Eduarda Moretti. Universidade Federal de Pernambuco

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

Not applicable

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

What is the prevalence of hearing loss in children with congenital exposure to the Zika virus?

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

A pesquisa será realizada nas principais bases de dados: PubMed / MEDLINE, LILACS / BVS, Embase, Web of Science, Biblioteca Cochrane e Google Scholar sem restrição de idioma. Buscaremos artigos publicados desde 2015, ano da primeira grande epidemia de vírus zika. Usaremos a literatura cinzenta como fonte alternativa de estudos.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

Os descritores utilizados no processo de pesquisa serão os termos MeSH "zika vírus", "Zika Virus Infection" e audição, "Hearing Loss", "Hearing Loss, Sensorineural", "Hearing Loss, Bilateral", Surdez. Usando descritores semelhantes termos DeCS (LILACS) e Emtree (Embase). E usando termos gratuitos "distúrbios auditivos", "infecção congênita pelo ZIKV".

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

The Zika virus (ZIKV) was first isolated in 1947 from a rhesus monkey in the Ugandan forest. Sporadic cases in the first decade appeared in 1952 in Micronesia and other in Africa and Asia. In the first decade, it emerged between 2013 and 2014 in the Pacific islands. In Brazil, the first reports appeared in 2015 and in the Northeast of Brazil there was the highest concentration of cases.

Among the cases of Zika virus infections, the one that has drawn the most attention is infection during pregnancy, since several clinical manifestations of abnormalities of the central nervous system have been found in fetuses and newborns of infected mothers. They have brain deficiencies that compromise motor, visual, auditory and cognitive functions.

The first report of association between hearing loss and maternal Zika virus infection was in 2016 and guided the inclusion of mother's infection with Zika virus during pregnancy in risk factors for hearing loss.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Children born to mothers exposed to Zika virus (ZIKV) during pregnancy by clinical epidemiological or laboratory criteria during, which may be symptomatic or asymptomatic.

Inclusion Criteria:

Studies conducted with children from 0 to 6 years of age that assess the occurrence of hearing loss resulting from congenital Zika virus infection will be included.

Exclusion Criteria:

Articles that assess only the hearing screening phase without conclusion of diagnosis.

Articles with children who were not excluded from other congenital infections (TORCHS) or a risk factor for hearing loss.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Children with congenital Zika Virus exposure due to maternal infection during pregnancy

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Não aplicável

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Cross-sectional observational studies will be included

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Hearing loss will be considered with the short latency brainstem response (ABR) with thresholds greater than 35dBnHL and absent OAE, that is, if the response is not detected in three or more frequencies.

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

The prevalence of hearing loss will be verified through the number of children exposed to the Zika virus who presented hearing loss / the total number of children exposed to the Zika virus.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Not applicable

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Not applicable

26. * Data extraction (selection and coding).

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

The selection will be carried out in two phases. In the first phase, titles and abstracts will be evaluated by two independent evaluators. All studies selected by one or both evaluators will pass to the second phase. In the second phase, two independent evaluators will read the full texts and if there is disagreement, a third evaluator, specialist in the studied topic, will decide the disagreement. The articles will be stored in the Mendeley tool, reference manager, and the extracted data will be organized in an Excel table, under the following data will be the main of origin of the study, year of publication, sample of the population, age, microcephaly, head circumference, form of diagnosis for Zika virus, hearing assessment EOA and ABR hearing assessment.

Data extraction will be carried out independently, in duplicate, by the same evaluators responsible for selecting the studies.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

We will use the tool of the Joanna Briggs Institute (JBI) that developed rigorous processes for the critical evaluation of the methodological quality of a study and to determine the research evidence as well as the risk of bias in its design, conduct and analysis, available at

https://joannabriggs.org/sites/default/files/202008/Checklist_for_Prevalence_Studies.pdf.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

In addition to the qualitative approach, a quantitative synthesis of the prevalence / frequency of hearing loss with congenital exposure to the Zika virus was proposed. For this purpose, a single-arm meta-analysis was performed using the statistical software R (version 3.6.1) on the R Commander interface (version 2.6-0). The homogeneity analysis of the studies considered the heterogeneity test, which indicates that the studies are homogeneous when $p > 0.05$, and the heterogeneity index (I^2), which points to a low heterogeneity when the values are below 30%. In this context, the result of the meta-analysis with a random effect will be adopted in the evaluation of quality of the evidence (the GRADE system) will be used.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Subgroup analysis will be performed to estimate the prevalence in different subgroups of children:

- Children with microcephaly

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

- Children without microcephaly
- Children diagnosed with probable congenital infection
- Children diagnosed with confirmed congenital infection.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

Yes

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

International development
No

Mental health and behavioural conditions
No

Musculoskeletal
No

Neurological
No

Nursing
No

Obstetrics and gynaecology
No

Oral health
No

Palliative care
No

Perioperative care
No

Physiotherapy
No

Pregnancy and childbirth
No

Public health (including social determinants of health)
No

Rehabilitation
No

Respiratory disorders
No

Service delivery
No

Skin disorders
No

Social care
No

Surgery
No

Tropical Medicine
No

Urological
No

Wounds, injuries and accidents
No

Violence and abuse

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.
English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

zika virus; hearing loss

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

**ANEXO D - CHECKLIST DO META-ANALYSES OF OBSERVATIONAL STUDIES
IN EPIDEMIOLOGY (MOOSE)**

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Reporting of Background		
Problem definition	Yes	8
Hypothesis statement	Yes	9
Description of Study Outcome(s)	Yes	9
Type of exposure or intervention used	Yes	22
Type of study design used	Yes	21
Study population	Yes	22
Reporting of Search Strategy		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	Yes	23
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords	Yes	23
Effort to include all available studies, including contact with authors	Yes	32
Databases and registries searched	Yes	23
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Yes	24
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	No	
List of citations located and those excluded, including justification	Yes	59
Method for addressing articles published in languages other than English	No	
Method of handling abstracts and unpublished studies	Yes	59
Description of any contact with authors	Yes	32
Reporting of Methods		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes	21
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes	22
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)	Yes	24
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	No	

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results	No	
Assessment of heterogeneity	Yes	25
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Yes	25
Provision of appropriate tables and graphics	Yes	28
Reporting of Results		
Table giving descriptive information for each study included	Yes	33
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	No	
Indication of statistical uncertainty of findings	Yes	25
Reporting of Discussion		
Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes	25
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)	Yes	59
Assessment of quality of included studies	No	
Reporting of Conclusions		
Consideration of alternative explanations for observed results	Yes	40
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes	40
Guidelines for future research	Yes	41
Disclosure of funding source	No	

ANEXO E - CHECKLIST DO JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI) PARA ANÁLISE CRÍTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

JBI Critical Appraisal Checklist for
analytical cross sectional studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

•	• Yes	• No	• Unclear	• Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>	• <input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
