

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DE MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA



UFPE

DANIELLE GONÇALVES SEABRA PEIXOTO RAMOS

**DESENVOLVIMENTO DA AUDIÇÃO E LINGUAGEM EM CRIANÇAS  
EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS NA VIDA INTRAUTERINA**

RECIFE

2022

DANIELLE GONÇALVES SEABRA PEIXOTO RAMOS

**DESENVOLVIMENTO DA AUDIÇÃO E LINGUAGEM EM CRIANÇAS  
EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS NA VIDA INTRAUTERINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Otologia clínica e Experimental

**Orientador:** Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas

**Coorientador:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Lílian Ferreira Muniz

RECIFE

2022

Catálogo na fonte:  
Elaine Freitas- CRB4:1790

R175d Ramos, Danielle Gonçalves Seabra Peixoto  
Desenvolvimento da audição e linguagem em crianças expostas  
ao zika vírus na vida intrauterina / Danielle Gonçalves Seabra Peixoto  
Ramos . – 2022.  
40 p. : il.

Orientador: Sílvia da Silva Caldas Neto.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro  
de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia.  
Recife, 2022.  
Inclui referências.

1. Microcefalia. 2. Zika vírus. 3. Infecção por zika vírus. 4. Perda  
auditiva I. Caldas Neto, Sílvia da Silva (orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 -282)

**DANIELLE GONÇALVES SEABRA PEIXOTO RAMOS**

**DESENVOLVIMENTO DA AUDIÇÃO E LINGUAGEM EM CRIANÇAS  
EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS NA VIDA INTRAUTERINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Otologia clínica e Experimental

Aprovada em 22/08/2022

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>o</sup>. Dr. SILVIO DA SILVA CALDAS NETO (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof<sup>o</sup>. Dr. THIAGO FREIRE PINTO BEZERRA (Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof<sup>o</sup>. Dr. ESDRAS MARQUES LINS (Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ERIDEISE DA COSTA GURGEL (Examinador externo)

Universidade católica de Pernambuco

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. MARIANA DE CARVALHO LEAL - (Examinador externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta tese a todas as crianças com síndrome congênita pelo zika vírus que tiveram sonhos e potenciais ceifados e especialmente às mães destas crianças, que surpreendidas por uma doença desconhecida, bravamente assumiram uma luta diária pelos melhores cuidados para seus filhos. Estas mulheres me ensinaram em cada encontro muito mais do que poderei retribuir com a ciência. Elas me ensinaram sobre resiliência, sororidade e sobretudo amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, que guiou minhas escolhas e me reergueu sempre que duvidei pelo caminho

A meus pais, Fátima Seabra e Seabra Neto, exemplos de determinação e superação que me inspiram a buscar incansavelmente o meu melhor

A André Soares Ramos, meu marido, amigo e parceiro que me encoraja diariamente a perseguir meus sonhos

Aos meus filhos André e Malu por me fazerem acreditar que tudo é possível

Ao meu orientador Prof. Dr Silvio da Silva Caldas e minha coorientadora Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lílian Muniz por serem mentores e amigos ao longo da caminhada

A Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mariana Carvalho Leal, referência no estudo do zika vírus na área da Otorrinolaringologia e que tem sido, desde o início da minha formação, uma inspiração e fonte de ensinamentos.

## RESUMO

A Síndrome congênita do zika vírus é consequência do dano imposto pela infecção fetal pelo vírus da zika com subsequente prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor, além de deficiências sensoriais. No entanto, apesar da comprovada associação entre a microcefalia relacionada ao zika vírus e a perda auditiva congênita, as relações entre a síndrome congênita do zika e o desenvolvimento da linguagem, bem como a possibilidade do surgimento de perda auditiva de caráter progressivo ou instalação tardia, ainda necessitam de esclarecimentos. O presente estudo, portanto, tem como objetivo principal avaliar o espectro de alterações de audição e linguagem presentes como manifestações da síndrome congênita do zika. Trata-se de estudo de longitudinal no qual foram acompanhados por quatro anos crianças com evidência de exposição fetal ao vírus da zika, independentemente de apresentarem sintomas da síndrome, nascidas entre os anos de 2015 e 2017. As crianças com triagem auditiva neonatal normal no primeiro ano de vida, foram posteriormente acompanhadas com avaliação semestral através de pesquisa do potencial evocado auditivo de tronco encefálico, audiometria de observação comportamental e de exame otorrinolaringológico. Dentre 410 crianças recrutadas para o estudo, 342 com alguma evidência de exposição ao zika vírus durante a vida intrauterina participaram do estudo e 73,2% apresentavam perímetro cefálico normal ao nascimento. O potencial evocado auditivo de tronco encefálico manteve-se invariavelmente presente nas avaliações, mas a despeito dos limiares auditivos preservados, algumas crianças apresentavam resposta comportamental ao som alterada, o que pode ser justificado por alterações neuropsicomotoras como o controle cervical instável, além de tônus axial e postura inadequadas. Portanto, conclui-se que a perda auditiva neurossensorial secundária à exposição fetal ao zika vírus tem apresentação típica ao nascimento, enquanto a instalação tardia ou progressiva parece não fazer parte do espectro atual desta síndrome. Contudo, apesar de limiares auditivos preservados, algumas crianças podem evoluir com resposta comportamental ao som alterada, prejudicando o desenvolvimento de elementos primordiais de linguagem

Palavras-chave: microcefalia, zika vírus, infecção por zika vírus, perda auditiva

## **ABSTRACT**

The congenital Zika syndrome (CZS) is a consequence of the damage imposed through fetal infection by the Zika virus (zikV) with subsequent impairment in neuromotor development, in addition to sensory handicaps. However, despite the proven association between zikV-related microcephaly and congenital hearing loss, the relationship between CZS and language development, as well as the possibility of progressive or late onset hearing loss, still need clarification. The goal of this study, therefore, is the characterization of the spectrum of hearing and language changes present as manifestations of CZS. This is a cohort study in which children born between 2015 and 2017, with some evidence of fetal exposure to zikV, regardless the symptoms of the syndrome, were followed up for four years. Children with normal newborn hearing screening (NHS) in the first year of life, were subsequently followed up with a biannual evaluation of cABR, behavioral observation audiometry (BOA) and otological examination. Of 410 children recruited into the study, 342 had some evidence of fetal exposure to Zika virus and 73.2% of these children did not have microcephaly at birth. The cABR was invariably present in the assessments, but despite the preserved auditory thresholds, some children had an altered behavioral response to sound, especially with limited ability to locate the sound source, which can be explained by neuropsychomotor alterations such as the unstable neck control, in addition to inadequate axial tone and posture. We conclude that our study clarifies that congenital SHL resulting from CZS has a typical presentation at birth, while late or progressive onset of hearing loss does not seem to be part of the current spectrum of the syndrome. However, despite preserved auditory thresholds, some children had an altered behavioral response to sound, especially with an inability to completely locate the sound source.

**Keywords:** microcephaly, hearing loss, zika virus, zika virus infection

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Características das crianças expostas ao zikV na vida intrauterina
- Tabela 2- Audiometria comportamental do primeiro ao quarto ano de crianças expostas ao zikV na vida intrauterina
- Tabela 3- Relação entre audiometria comportamental e gravidade da microcefalia
- Tabela 4- Associação entre alterações neurológicas e localização da fonte sonora

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MS-BR	Ministério da saúde do Brasil
BOA	Audiometria de observação comportamental
Cievs/PE	Centro de Informações Estratégicas em Vigilância Sanitária em Pernambuco
dB nNA	Decibéis nível de audição normatizado
FAV	Fundação Altino Ventura
Fiocruz- PE	Fundação Oswaldo Cruz de Pernambuco
HA	Hipertrofia de adenoides
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical
MAZ	Microcefalia associada ao zika vírus
MERG	Microcephaly Epidemic Research Group
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PANS	Perda auditiva neurossensorial
PC	Perímetro cefálico
PEATEa	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático
PEATEc	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico com estímulo tipo click
PEATEfe	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico frequência-específico
SCZ	Síndrome congênita do Zika
SES-PE	Secretaria de Estado de Saúde de Pernambuco
SGB	Síndrome de Guillain-barré
SUS	Sistema único de saúde
TAN	Triagem auditiva neonatal
TORSCH	Toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovirose e infecção pelo herpes vírus simples
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPE	Universidade de Pernambuco
zikV	Zika vírus

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
1.1 Apresentação do problema	11
1.2 Justificativa do estudo	12
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos	13
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>14</b>
3.1 A epidemia do zika vírus	14
3.2 A síndrome congênita do zika vírus	16
3.3 SCZ e perda de audição	18
<b>4. MÉTODOS</b>	<b>21</b>
4.1 População e local de estudo	21
4.2 Desenho de estudo	21
4.3 Critérios de inclusão	21
4.4 Critérios de exclusão	23
4.5 Procedimentos	23
4.5.1 Dados Secundários	23
4.5.2 Dados Primários	24
4.5.3 Procedimentos analíticos	25
4.5.4 Procedimentos éticos	26
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>33</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>36</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b>	<b>37</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Apresentação do problema

Em 2015 um aumento inusitado do número de casos de neonatos com microcefalia de causa desconhecida em hospitais da rede estadual de saúde em Pernambuco chamou a atenção das autoridades sanitárias e levou o ministério da saúde do Brasil (MS-BR) a decretar estado de emergência em saúde pública) e a notificar um alerta à Organização Mundial de Saúde (OMS). A partir de então, uma intensa investigação epidemiológica, clínica e laboratorial levou à identificação do zika vírus (zikV) como agente responsável pelo atraso no desenvolvimento de tecido cerebral com subsequente redução do perímetro cefálico (PC) esperado para sexo e idade gestacional.<sup>1,2</sup>

Nesse contexto, surgiu uma nova entidade nosológica, uma síndrome congênita infecciosa, composta por um conjunto consistente de cinco padrões de anomalias: 1. microcefalia grave, caracterizada por mais de 3 desvios padrões (DPs) abaixo da média para sexo e idade gestacional), com suturas cranianas sobrepostas, osso occipital proeminente e pele do couro cabeludo redundante; 2. atrofia cortical cerebral com calcificações subcorticais; 3. cicatriz macular e manchas retiniais pigmentares focais; 4. contraturas musculares congênitas; e 5. hipertonia precoce com envolvimento extrapiramidal. Essa nova entidade foi chamada de síndrome congênita do Zika (SCZ).<sup>3</sup>

Segundo estudo transversal composto por um grupo de 70 crianças com confirmação laboratorial da infecção intrauterina pelo zikV, que tiveram a audição avaliada por meio do uso potencial evocado de tronco encefálico (PEATE), a perda auditiva neurossensorial (PANS) esteve presente em aproximadamente 6% dos casos de SCZ, apontando esta síndrome como um possível fator de risco para perda auditiva congênita, assim como acontece com outras infecções do acrônimo TORSCH ( toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovirose e infecção pelo vírus herpes).<sup>5</sup> Porém, todo espectro do envolvimento auditivo, bem como o impacto de tais alterações no desenvolvimento da resposta a sons apresentados e a subsequente construção da linguagem ainda precisam ser melhor descrito.

## 1.2 Justificativa do estudo

A SCZ é consequência de um neurotropismo viral com danos ameaçadores ao desenvolvimento da criança nos primeiros anos de vida, pois além do acometimento do tecido cerebral, evidências mostram envolvimento do sistema auditivo e visual periférico, com grande prejuízo à interação social e tornando ainda mais desafiadora a estimulação e reabilitação nestes casos.

Por isso, faz-se necessário o acompanhamento do desenvolvimento auditivo e de linguagem nos primeiros anos de vida de crianças com SCZ, a fim de esclarecer alguns questionamentos como: A perda auditiva na SCZ pode ter evolução progressiva ou instalação tardia? Pode haver prejuízo ao desenvolvimento da linguagem, mesmo com limiares auditivos preservados?

O presente estudo, portanto, nasce com tal propósito e faz parte de um conjunto de estudos de um grupo de estudo sobre o zikV formado por pesquisadores do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-Fiocruz-PE, da Universidade Federal de Pernambuco e da Universidade de Pernambuco, juntamente com parceiros da London School of Hygiene and Tropical Medicine, desde o final do ano de 2015 e denominado do MERG (Microcephaly Epidemic Research Group).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Acompanhar o desenvolvimento da audição e da linguagem durante a primeira infância de crianças expostas ao zikV na vida fetal

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever a incidência de perda auditiva neurosensorial tardia em crianças ao em crianças expostas ao zikV na vida intrauterina;
- Descrever a resposta comportamental ao som ao longo dos primeiros quatro anos de vida em crianças expostas ao zikV na vida intrauterina;
- Relacionar a resposta comportamental para o som ao desenvolvimento neuropsicomotor em crianças expostas ao zikV na vida intrauterina;
- Avaliar a associação entre a presença de microcefalia e alterações na resposta comportamental para o som

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 A epidemia do zika vírus

O zikV é um flavivírus, isolado e identificado pela primeira vez em 1947 em uma ilha africana que lhe deu nome em Uganda. Assim como os vírus da dengue e da febre amarela também pertencentes a família *Flaviviridae*, o zikV apresenta transmissão predominantemente vetorial pela picada de várias espécies de mosquitos *Aedes sp.*, como o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*.

Apesar da primeira infecção humana ter sido confirmada na década de 60, durante muitos anos o vírus foi pouco estudado com relatos de casos esporádicos caracterizados por febre baixa, rash cutâneo, mialgia, artrite e edema, até a ocorrência de um surto documentado nas ilhas Yap-Micronésia em 2007. Foi somente no período entre março de 2013 e setembro de 2014, na vigência de uma nova epidemia, desta vez na Polinésia Francesa, que o zikV esteve pela primeira vez associado a manifestações neurológicas incluindo 38 casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e 25 casos de complicações neurológicas diversas como: encefalite, meningoencefalite, parestesias, paralisia facial e mielite, além de outras afecções sistêmicas graves como púrpura trombocitopênica imunológica, complicações oftalmológicas e cardíacas.<sup>1,6,7,8</sup>

A epidemia mais importante do zikV ocorreu posteriormente no Brasil, onde surgiram relatos de uma doença exantemática desconhecida e com características que ora se assemelhavam a dengue ora a chikungunya, mas que parecia ser uma forma mais leve do que ambas.<sup>2</sup> O fato da infecção apresentar-se de maneira assintomática ou oligossintomática em até 80% das pessoas infectadas, somado à indisponibilidade de testes sorológicos, dificultou a compreensão da magnitude da disseminação do zikV em um país de dimensões continentais. No entanto, em meados de 2015, a disseminação do zikV foi confirmada laboratorialmente, inicialmente em estados do nordeste do país como Pernambuco (PE), Rio Grande do Norte (RN) e Bahia (BA), alastrando-se subsequentemente para os demais estados das regiões Centro-Oeste e Sudeste.<sup>9</sup>

A hipótese mais provável, baseada em estudos filogenéticos virais, é de que o zikV tenha entrado no país entre maio e dezembro de 2013, quando acontecia a Copa das Confederações, campeonato de futebol que contou com a participação da equipe do Taiti (Polinésia Francesa) e que jogou exatamente no estado de Pernambuco, epicentro da epidemia no Brasil, além do aumento de passageiros de transporte aéreo vindos daquela região do Pacífico, porém ainda há controvérsias sobre este tema entre os epidemiologistas.<sup>1</sup>

Entre os meses de agosto e outubro de 2015, um dado alarmante surgiu no estado de Pernambuco, um aumento de aproximadamente cinco vezes do número de casos de microcefalia notificados, caracterizando uma epidemia local.<sup>(1)(2)(9)</sup> A hipótese do zikV como agente etiológico do surto de microcefalia foi estabelecida com base na correlação temporo-espacial entre a epidemia de zikV, meses antes, e os novos casos de neonatos com PC reduzido. Todavia, outras hipóteses se opuseram à essa, como a possibilidade de contaminação da água por agente inseticida teratogênico e a aplicação de vacina para rubéola em gestantes.<sup>1,10</sup>

Em poucos meses, outros estados também relatavam aumento de casos de microcefalia e a suspeita de associação com infecção pelo zikV tornava-se mais forte. Neste momento, uma grande cooperação interinstitucional articulada pelo MS-BR, a OPAS e a Secretaria de Estado de Saúde de Pernambuco (SES-PE), envolvendo ainda a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz-PE), a UFPE, a UPE, o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), a Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres (LSHTM; Londres, Reino Unido) e a Universidade de Pittsburgh (Pittsburgh, Estados Unidos), deu origem ao grupo de pesquisa em microcefalia intitulado MERG.<sup>1</sup>

Um estudo de caso-controle, liderado pelo MERG, realizado entre janeiro e maio de 2016, estabeleceu que a epidemia de microcefalia observada no Brasil era resultado de infecção congênita pelo zikV.<sup>11</sup> Foi determinado que a transmissão vertical ocorre após infecção materna vetorial com acometimento placentário e outras formas de transmissão também foram identificadas como a transmissão por hemotransusão e a transmissão sexual.<sup>6,12,13</sup>

### 3.2 A síndrome congênita do zika vírus

O sintoma que tipicamente caracteriza a SCZ é a microcefalia, isto é o PC mensurado entre a glabella e protuberância occipital de 2 ou mais desvio-padrão (DPs) abaixo da média para a idade, com base em gráficos de crescimento fornecidos pelos Centros para Controle e Prevenção de Doenças ou pelo International Fetal and Newborn Growth Consortium. Este foi o sinal clínico que motivou a investigação da síndrome conforme explicitado no tópico anterior. A microcefalia pode acontecer em graus variados, sendo considerada grave quando o PC está três ou mais DPs abaixo da média.<sup>14</sup>

Em um estudo de coorte envolvendo 527 nascidos vivos de genitoras com infecção confirmada pelo zikV no período gestacional, foram observadas anomalias neurológicas em 7,0% dos casos, sendo a microcefalia identificada em 32 neonatos (5,8%), dos quais nove (1,6%) tinham microcefalia grave com relação direta entre a presença dos sintomas e o período gestacional da infecção materna.<sup>14</sup> Todavia, apesar da apresentação mais grave guardar relação com a infecção materna no primeiro trimestre gestacional, como costuma acontecer com outras infecções congênicas de transmissão vertical, há relatos de SCZ após exposição materna ao vírus em todos os três trimestres.<sup>14,16,17</sup>

O acometimento neurológico pode acontecer com ou sem microcefalia, pois a replicação do zikV no tecido cerebral do neonato exposto na vida intrauterina continua após o nascimento numa curva de desaceleração, como descrito em série de neonatos com infecção pré-natal confirmada por zikV sem microcefalia ao nascimento, mas com anormalidades cerebrais em exames de neuroimagem, na qual, aos cinco meses de vida, 11 de 13 crianças desenvolveram microcefalia pós-natal.<sup>18</sup>

Estudos de ressonância magnética e tomografia cerebral demonstraram que o fenótipo neurológico da SCZ apresenta três categorias: casos de microcefalia ao nascimento associados a volume cerebral globalmente reduzido, ventriculomegalia, anormalidades do corpo caloso, hipoplasia cerebelar, e atraso na mielinização, além de calcificações cerebrais difusas especialmente distribuídas na transição entre o córtex e áreas de substância branca subcortical

em um padrão simétrico tal como acontece em outras infecções congênitas do acrônimo TORSCH; casos com microcefalia pós-natal e casos sem microcefalia, estes dois últimos, ambos com calcificações restritas à junção cortical-subcortical e polimicrogiria, definida como um número excessivo de pequenos giros anormais que produzem uma superfície cortical irregular, guardando relação com casos de infecção intrauterina após a vigésima semana gestacional.<sup>19,20</sup>

Tais alterações no desenvolvimento da rede neural secundárias ao zikV repercutem em graus variados de disfunções sensoriais e motoras, como as contraturas congênitas, convulsões, hipotonia cervical e envolvimento extrapiramidal, comprometendo dessa forma o desenvolvimento neuropsicomotor da criança com vários relatos de crianças incapazes de sentar-se sem apoio, rolar e até mesmo segurar a cabeça no primeiro ano de vida.<sup>14</sup>

Outro transtorno neuromotor frequente nestas crianças é a disfagia, distúrbio organizacional da atividade voluntária de deglutição com comprometimento na captação de alimentos e controle do fechamento labial, levando a perda de alimento pela boca, posicionamento incorreto do bolo alimentar com transição precoce para a fase faríngea e risco aumentado de penetração ou aspiração de conteúdo alimentar nas vias aéreas. Tal comprometimento pode comprometer o crescimento pondero-estatural, além de implicar em complicações como múltiplas infecções respiratórias.<sup>21</sup>

Na microcefalia associada ao zikV (MAZ) as crianças também estão mais susceptíveis ao colapso das vias aéreas superiores, pois além de apresentarem redução do tônus muscular, especialmente fraqueza dos músculos respiratórios e convulsões, há uma prevalência aumentada de hipertrofia das vegetações adenoides (HA), que parece ocorrer devido a desproporção estrutural entre o volume reduzido da rinofaringe em um crânio hipoplásico e o tecido adenoideano. Além dos distúrbios respiratórios do sono e suas consequências, a HA pode levar ao comprometimento secundário da audição por disfunção tubária e acentuar a disfagia.<sup>22</sup>

As disfunções sensoriais também estão presentes na SCZ, como a PANS congênita e a deficiência visual, esta última inclusive fazendo parte do espectro definidor da síndrome, com incidência estimada em 7% das crianças expostas ao zikV no período gestacional, especialmente como consequência de dano ao nervo óptico.<sup>3,23</sup>

### 3.3 SCZ e perda de audição

A partir do neurotropismo característico do zikV, pode-se argumentar o racional para um possível dano ao sistema auditivo sensorial através de lesão coclear direta ou lesão das vias auditivas, culminando com o aparecimento de perda auditiva caracterizada por dificuldade na transformação da onda sonora em potencial de ação neural dentro da cóclea ou percepção do som pelo sistema nervoso central. Segundo Northern e Downs<sup>31</sup> (2002), a PANS para crianças menores de 7 anos é classificada como discreta quando os limiares auditivos se encontram entre 16 e 25dB, permitindo detecção clara dos sons das vogais com possível perda dos sons de consoantes surdas e como PANS leve quando os limiares estão entre 26 e 30dB prejudicando a percepção de sons da fala.<sup>4</sup>

Segundo Leal et al.<sup>5</sup> (2016) em estudo de corte transversal envolvendo crianças diagnosticadas com MAZ, a PANS esteve presente em 5,8%, diagnosticada por meio do uso do potencial evocado auditivo por frequência-específica (PEATEfe), após serem afastadas outras possíveis causas de deficiência auditiva congênita como a história familiar, ototoxicidade e infecção por outros agentes sabidamente causadores de dano ao sistema auditivo, como *Toxoplasma gondii*, rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simples e vírus da imunodeficiência humana.<sup>5</sup>

Um estudo de coorte recentemente publicado com 253 crianças nascidas de mães com infecção pelo zikV no período gestacional, não encontrou risco aumentado de perda auditiva neste grupo quando comparado ao de mães com testes laboratoriais negativos para o zikV e outros flavivírus.<sup>23</sup> No entanto, a avaliação audiológica foi realizada por potencial evocado auditivo automático do tipo passa/falha (PEATEa), cujo ponto de corte é de 35 decibéis nível de audição normalizado (dB nNA), ou seja, crianças com perda auditiva leve que

apresentam limiares entre 16 e 40 dB nNA não seriam detectadas pelo método. Além de tal método não ser capaz de diferenciar causas condutivas de causas neurosensoriais de perda auditiva. O tempo de seguimento dessas crianças também não foi explicitado, não sendo possível, portanto, inferir sobre o comportamento da audição ao longo do tempo. Todavia, a avaliação de 54 crianças, cujas mães tiveram infecção por zikV confirmada ou presumida durante o período gestacional com uso do PEATEa encontrou 5,1% de prevalência de PANS, na etapa de triagem auditiva, ao passo que no grupo controle não houve nenhum caso de perda auditiva detectada. Contudo, apesar da exclusão de outras infecções congênicas, não foi realizada confirmação laboratorial para o zikV neste estudo.<sup>24</sup>

Em estudo prévio dos mesmos autores desta pesquisa, envolvendo 107 crianças com microcefalia e evidência laboratorial de infecção congênita pelo zikV, foi avaliada a incidência de perda auditiva neurosensorial durante os primeiros três anos de vida através da realização de PEATEc. Durante o período de acompanhamento, foi encontrada uma incidência de 9,3% de PANS diagnosticada através da triagem auditiva neonatal e diagnóstico audiológico, demonstrando, portanto, uma frequência superior de PANS congênita do que a observada na população geral, onde esta alteração está presente em aproximadamente 1,7/1.000 nascidos vivos. No entanto, não demonstrou evidências do surgimento de PANS de instalação progressiva ou tardia.<sup>25</sup>

Ao mesmo tempo, outro estudo do nosso grupo, com enfoque na resposta comportamental ao som e desenvolvimento das habilidades comunicativas, avaliou 88 crianças com audição periférica normal e infecção confirmada pelo zikV, demonstrando atraso na comunicação de 87,5% das crianças. Além disso, a maioria das crianças não possuía controle motor cervical e esta hipotonia foi estatisticamente associada a um maior atraso nas habilidades auditivas e de comunicação.<sup>26</sup> Assim, acreditamos que a despeito da ausência de microcefalia ou de audição periférica normal, outras variáveis da SCZ podem impactar no desenvolvimento da linguagem e audição em crianças expostas ao vírus no período fetal, comprometendo subsequentemente suas habilidades comunicativas.

Desta forma, se a microcefalia parece representar o espectro mais grave da SCZ, ainda convém questionar se o risco de perda auditiva entre crianças expostas ao zikV, mesmo na ausência de microcefalia, seria superior ao risco de perda auditiva na população geral, o que poderia trazer condutas distintas na triagem auditiva neonatal desse grupo. Ademais, é fundamental buscar evidências sobre a possibilidade de perda auditiva de instalação progressiva ao longo do tempo, uma vez que a plausibilidade está justificada pelo comportamento de outros agentes como por exemplo o citomegalovírus, pois apesar da infecção pelo citomegalovírus ocorrer de forma assintomática ao nascimento em 90% das crianças, estudos de coorte encontraram incidência de até 8% de perda auditiva entre as crianças assintomáticas após um período de seis anos de seguimento.<sup>28</sup>

## 4. MÉTODOS

### 4.1 População e local de estudo

O MERG atuou conjuntamente com a SES-PE na coordenação do programa de vigilância epidemiológica, o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância Sanitária em Pernambuco (Cievs/PE), o qual foi responsável pelo cadastro de todas os casos compulsoriamente notificados de exantema em gestantes no período da epidemia do zikV. Tais mulheres foram convidadas a participar da Coorte de Gestantes do MERG e seus filhos selecionados para estudo sobre microcefalia e SCZ.

O presente estudo, representa um recorte da coorte do grupo MERG, de enfoque específico no desenvolvimento auditivo e da linguagem, foi realizado com coleta semestrais de dados na Fundação Altino Ventura (FAV), instituição privada, especializada em saúde ocular e reabilitação, sem fins lucrativos que atende usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), em Pernambuco, além de avaliações específicas no Hospital Agamenon Magalhães, referência de alta complexidade no estado de Pernambuco em saúde auditiva e para assistência às crianças com SCZ e no Hospital das Clínicas da UFPE, hospital universitário federal que presta assistência a pacientes do SUS e está localizado na região metropolitana do Recife, Estado de Pernambuco.

### 4.2 Desenho de estudo

Estudo de coorte, no qual foram acompanhadas por quatro anos crianças com exposição ao zikV na vida intrauterina e que passaram na triagem auditiva neonatal.

### 4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo crianças nascidas no período da epidemia da microcefalia associada ao zikV no estado de Pernambuco entre os anos de 2015 e 2017 expostas ao zikV durante a vida intrauterina, dentre as quais encontramos três grupos de apresentação distintos:

- Crianças recrutadas pelo seguimento da coorte de gestantes, cujas mães apresentaram exantema com evidência de infecção pelo zikV durante a gestação, independente de apresentarem sintomas da SCZ. Tal evidência foi estabelecida através de exames realizados em até três amostras sorológicas, primeira coletada até cinco dias do início do exantema, a segunda pelo menos 14 dias após a notificação e a última amostra coletada após o parto. Os soros maternos foram avaliados quanto a presença de RNA do zikV por qRT-PCR e quanto a detecção de anticorpos IgM específicos para zikV por ensaio imunabsorvente ligado à enzima de captura de IgM (ELISA) e anticorpos IgG3 anti-proteína não estrutural 1 (NS1) específicos para zikV, além de atividade neutralizante específica do zikV por PRNT, seguindo um protocolo padronizado realizado em células Vero usando uma cepa de vírus isolada no cenário do estudo: ZIKV (cepa Brasil/PE243/2015).<sup>23</sup>
- Crianças notificadas à SES-PE por microcefalia ao nascimento no período previamente descrito. A microcefalia foi definida por um perímetro cefálico de dois ou mais desvios padrão abaixo da média para idade e sexo. Para bebês nascidos com idade gestacional  $\geq$  37 semanas, o perímetro cefálico foi avaliado usando o software Anthro da OMS e classificado de acordo com os gráficos de crescimento da Organização Mundial da Saúde.<sup>28</sup> Para prematuros, a idade foi corrigida pela idade gestacional no parto e classificada usando os gráficos de crescimento Intergrowth.<sup>29</sup> A confirmação da infecção pelo zikV ocorreu através de teste molecular para presença de RNA do zikV por qRT-PCR em amostra de líquido cefalorraquidiano ou através de sorologia para detecção de anticorpos IgM específicos para zikV por ensaio imunabsorvente ligado à enzima de captura de IgM (ELISA)
- Crianças referenciadas aos serviços de saúde participantes por apresentarem outras anormalidades relacionadas ao zikV como achados clínicos e/ou de imagem cerebral grosseiramente anormais acompanhados ou não por defeitos neurológicos e

oculares independente da confirmação laboratorial da infecção pelo zikV, mas excluídas outras causas de infecção

#### 4.4 Critérios de exclusão

- Crianças cujas mães apresentaram exantema durante a gestação, mas apresentaram pesquisa de imunoglobulinas e/ou PCR em soro e/ou urina compatíveis com infecção por outro agente etiológico sabidamente capaz de produzir malformações congênitas como citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose e parvovírus B19.
- Crianças que falharam na triagem auditiva neonatal (TAN) e foram diagnosticadas com perda auditiva neurossensorial congênita entre 0 e 12 meses de vida

#### 4.5 Procedimentos

##### 4.5.1 Dados Secundários

Foram utilizados dados da triagem auditiva neonatal realizada no primeiro ano de vida, conforme recomendações internacionais do Joint Committee on Infant Hearing 2007 e do protocolo publicado pelo MS-BR, através da pesquisa do PEATEc.<sup>30</sup> A fim de selecionar as crianças com TAN normal, foram consideradas respostas presentes quando identificada a onda V do PEATEc em dois registros consecutivos para cada orelha. Enquanto as crianças que apresentaram TAN alterada foram encaminhadas para diagnóstico audiológico específico, e excluídas do estudo em caso de PANS confirmada.

Outros dados secundários utilizados nesta pesquisa foram provenientes de avaliações neurológicas realizadas sob supervisão de neurologistas pediátricos, que examinaram as crianças quanto a consciência/comportamento alterados, déficits motores localizados, tônus ou trofismo alterados, sinais piramidais e aplicação da escala de desenvolvimento infantil de Bayley-III (EDIB-III), instrumento validado para avaliação do desenvolvimento infantil entre 1 a 42 meses, onde podemos identificar a avaliação de três escores compostos que contemplam os domínios cognitivo, motor e de linguagem do neurodesenvolvimento. Para esta pesquisa utilizou-se apenas os dados de

escore composto de linguagem, sendo considerado um atraso de linguagem a pontuação inferior a 85 pontos.

#### 4.5.2 Dados Primários

Nesta coorte as crianças que passaram na TAN e aquelas que mesmo após falha na TAN, tiveram diagnóstico de PANS descartado, foram acompanhadas a cada seis meses até os 24 meses de vida e, depois, anualmente, até os 48 meses de vida por meio da realização do PEATEc e audiometria de observação comportamental (BOA) com instrumentos musicais segundo padronização de Northern e Downs.<sup>31</sup>

Durante as avaliações periódicas, foram realizados anamnese e exame físico otorrinolaringológico e pesquisa do potencial evocado auditivo de curta latência de tronco encefálico por otorrinolaringologista e fonoaudiólogo habilitados, respectivamente. O PEATEc utilizou estímulo tipo click filtrado (33-1500 Hz), taxa de estimulação de 37,7 milissegundos, polaridade rarefeita, registro ipsilateral, janela de 25 milissegundos, intensidade de 35 dB nNA e número mínimo de 2.400 estímulos no equipamento Integrity da marca Vivosonic, tendo sido executado após preparação da pele da criança com pasta abrasiva específica da marca Nuprep e colocação de eletrodos descartáveis da marca Meditrace nas posições: Fz, FPz e M1/M2. Utilizou-se fone de inserção, do tipo descartável, fabricado pela empresa 3M.<sup>30</sup> As respostas foram consideradas presentes quando identificadas a onda V em dois registros consecutivos. Em caso de falha no PEATEc, o exame foi repetido com intervalo de até um mês e realização simultânea de timpanometria para identificar possíveis alterações de orelha média, usando o equipamento AT 235h da marca Interacoustics. As crianças que falharam no reteste do PEATEc foram encaminhadas para diagnóstico audiológico e excluídas do estudo em caso de perda auditiva neurossensorial identificada.

Ao passo que a BOA, procedimento validado para avaliação auditiva de lactentes, foi executada através da apresentação de estímulos auditivos não calibrados às crianças por meio de instrumentos musicais enquanto observava-se a resposta delas ao som. Neste estudo foram utilizados guizo ou agogô, chocalho e tambor apresentados em campo livre sob três intensidades

progressivamente mais fortes conforme necessidade. Durante a avaliação, a criança permanecia em alerta, sentada com ou sem apoio, dependendo da condição neurológica e idade. Os estímulos sonoros foram apresentados no plano lateral, à direita e à esquerda e no plano axial acima e abaixo do nível dos olhos com 2 s de duração, à uma distância aproximada de 30 cm do pavilhão auricular.<sup>31</sup>

A resposta esperada para a BOA em lactentes menores de 4 meses é apenas de reação ao som como um leve piscar de olhos, um tremor corporal ou movimento de braços e pernas em até dois segundos após a apresentação do estímulo sonoro, conforme o desenvolvimento motor vai se estabelecendo, a maturação auditiva vai ganhando corpo e crianças entre 4 e 7 meses de vida já são capazes de localizarem indiretamente o estímulo sonoro apresentado abaixo do nível dos olhos, realizando primeiramente o direcionamento do olhar para o lado do estímulo e a partir daí virando a cabeça em direção à fonte sonora, e a maturação progride com a criança sendo capaz de localizar diretamente a fonte sonora abaixo do nível dos olhos entre 9 e 11 meses, enquanto em crianças maiores de 1 ano espera-se encontrar um interesse ativo no ambiente com localização rápida de sinais auditivos com limiar mínimo médio de 10 dB nNA.<sup>31</sup>

A fim de acompanharmos a evolução do desenvolvimento auditivo e de linguagem nessas crianças, optamos por agrupar os parâmetros avaliados em três momentos distintos, de acordo com a faixa etária. Desta forma, como primeira avaliação consideramos aquelas em que as crianças se apresentavam entre 12 e 24 meses, como segunda avaliação foi considerada aquela em que as crianças apresentavam entre 25 e 36 meses e para terceira e última avaliação, quando estavam com idade superior a 36 meses.

#### 4.5.3 Procedimentos analíticos

Para análise estatística foram utilizados os Softwares STATA/SE 12.0 e o Excel 2019, sendo calculados para avaliação de associação o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher para análise de variáveis categóricas. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança, enquanto os resultados foram calculados levando em consideração respostas válidas.

#### 4.5.4 Procedimentos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUOC, com o CAAE: 52803316.8.0000.5192 e seguiu os procedimentos éticos recomendados para este tipo de estudo pela Resolução MS/CNS 466/2012. Tendo sido solicitado consentimento livre e esclarecido para todas as mães ou responsáveis legais das crianças.

## 5. RESULTADOS

Após serem excluídas crianças cujas mães apresentaram pesquisa de imunoglobulinas e/ou PCR em soro e/ou urina compatíveis com infecção por outro agente etiológico sabidamente capaz de produzir malformações congênitas como citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose e parvovírus B19, um total de 410 crianças foram recrutadas para o estudo, destas 342 crianças apresentavam alguma evidência de exposição ao zika vírus durante a vida intrauterina, seja por sorologia materna positiva ou por apresentar sintomas característicos da síndrome, enquanto 68 apresentavam status negativo ou ignorado de exposição ao zikV, por isso foram excluídas. Perdas de seguimento aconteceram ao longo das avaliações, de maneira que uma quantidade distinta de crianças realizou cada avaliação (figura 1).

Quanto a presença de microcefalia, 73,2% (294 de 402) das crianças não apresentavam microcefalia ao nascimento, enquanto 26,8% (108 de 402) apresentavam algum grau de redução do PC, dentre estas, 60,6% apresentavam microcefalia grave. Ademais 16 crianças que nasceram com microcefalia evoluíram com desenvolvimento posterior normal do PC, enquanto 28 crianças nascidas sem microcefalia apresentaram redução do PC no período pós-natal. (tabela 1)

O PEATEc manteve-se invariavelmente presente nas três avaliações, com eventuais falhas, isto é, potencial auditivo não detectado, conduzidas a avaliação otorrinolaringológica que identificou presença de efusão em orelha média e/ou reteste com normalização da resposta. (gráfico 1). Sobre a BOA, todas as crianças apresentaram resposta presente de atenção ao som frente a um estímulo de fraca intensidade nas três avaliações, exceto por uma única criança entre 12 e 24 meses. No entanto, o tempo entre a apresentação do estímulo e a resposta da criança, isto é a latência de resposta, apresentou-se lentificado, isto é superior a 2 segundos, em 91,3 %, 96,8% e 100% das crianças nas três avaliações, respectivamente. Ao passo que a localização direta e completa da origem da fonte sonora esperada, ocorreu em 76,3%, 90,4% e 96,2% das crianças respectivamente nas três avaliações. (tabela 2)

Considerando o desenvolvimento motor, alguns critérios foram avaliados especialmente entre 12 e 24 meses de idade, como o tônus axial e controle cervical. Apresentavam respectivamente hipo/hipertonia axial e controle cervical instável. (tabela 1). Apesar da gravidade da microcefalia não ter apresentado associação significativa com atraso na latência de resposta ao som ou na capacidade de localização da fonte sonora, encontramos uma associação significativa entre tais alterações da BOA e a postura corporal e o controle cervical, especialmente nas crianças menores de 3 anos. (tabelas 3 e 4)

Na análise do escore composto de linguagem da escala Bayley, as crianças incluídas neste estudo foram avaliadas uma ou duas vezes ao longo da coorte pela equipe da neurologia, sendo o resultado majoritariamente normal em todas as faixas etárias, isto é 79,5% (93 de 117) entre 12 e 24 meses, 83,2% (104 de 125) entre 24 e 36 meses e 85,7% (42 de 49) em crianças com mais de 36 meses. Não foi possível calcular a associação entre tal escore e os parâmetros da BOA, pois todas as crianças apresentavam escore composto normal de linguagem independente da resposta comportamental ao som.

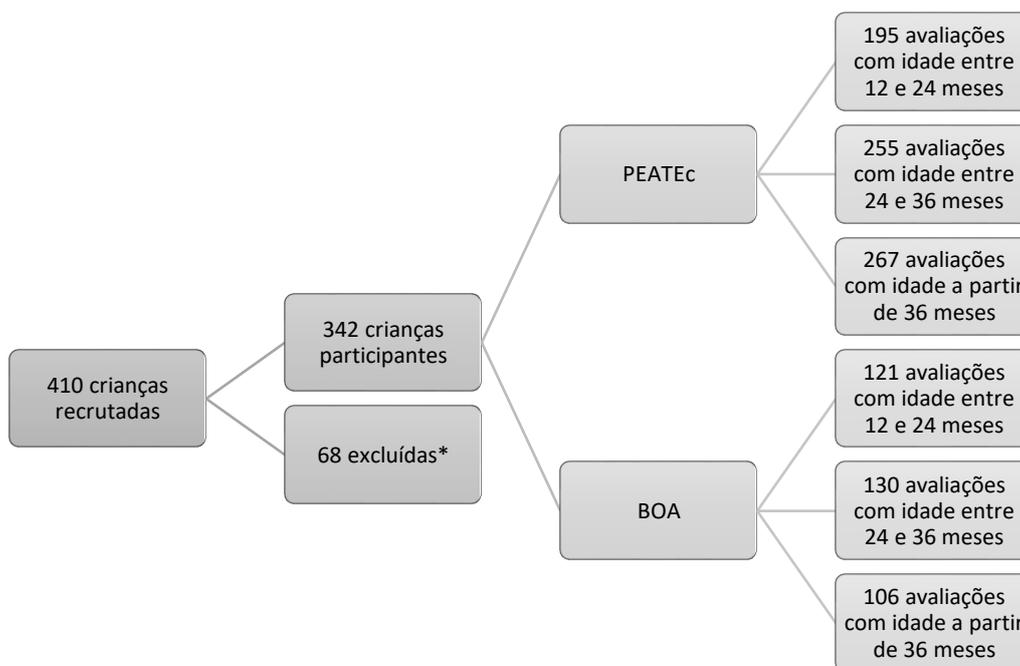
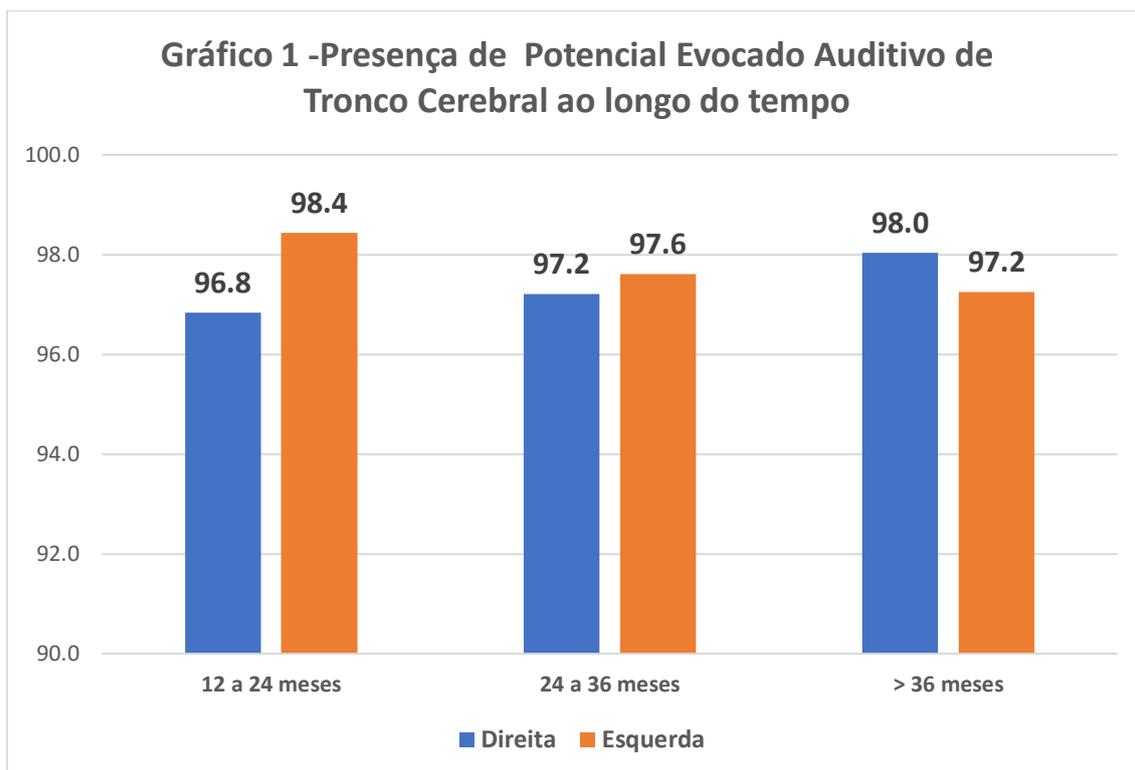


Figura 1

\*status de exposição intrauterina ao zikV negativo ou ignorado



**Tabela 1 – Características das crianças expostas ao zikV na vida intrauterina**

Características	n	%
<b>Microcefalia</b>		
Nascidos com microcefalia, mas normalizaram PC	16	4,0
Nascidos com microcefalia e permaneceram com PC reduzido	92	22,8
Nascidos sem microcefalia e apresentaram redução do PC	28	7,0
Nascidos sem microcefalia e permaneceram com PC normal	266	66,2
<b>Gravidade da Microcefalia ao nascimento</b>		
Microcefalia leve	41	39,4
Microcefalia grave	63	60,6
<b>Controle Cervical 12 a 24 meses</b>		
Estável	162	83,1
Instável	33	16,9
<b>Controle Cervical 24 a 36 meses</b>		
Estável	140	73,3
Instável	51	26,7
<b>Controle Cervical &gt;36 meses</b>		
Estável	8	36,4
Instável	14	63,6
<b>Tônus axial 12 a 24 meses</b>		
Normal	158	81,0
Alterado	37	19,0
<b>Tônus axial 24 a 36 meses</b>		
Normal	126	66,0
Alterado	65	34,0
<b>Tônus axial &gt;36 meses</b>		
Normal	6	27,3
Alterado	16	72,7

**Tabela 2 – Audiometria comportamental do primeiro ao quarto ano de crianças expostas ao zikV na vida intrauterina**

<b>Latência de resposta</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>12 a 24 meses</b>		
Normal	10	8,7
Alterada	105	91,3
<b>24 a 36 meses</b>		
Normal	4	3,2
Alterada	122	96,8
<b>&gt;36 meses</b>		
Normal	0	0,0
Alterada	106	100,0
<b>Resposta de atenção ao som</b>		
<b>12 a 24 meses</b>		
Presente	117	99,2
Ausente	1	0,8
<b>24 a 36 meses</b>		
Presente	129	100,0
Ausente	0	0,0
<b>&gt;36 meses</b>		
Presente	105	100,0
Ausente	0	0,0
<b>Localização da fonte sonora</b>		
<b>12 a 24 meses</b>		
Completa	90	76,3
Incompleta	25	21,2
Não localiza	3	2,5
<b>24 a 36 meses</b>		
Completa	113	90,4
Incompleta	7	5,6
Não localiza	5	4,0
<b>&gt; 36 meses</b>		
Completa	100	96,1
Incompleta	3	2,9
Não localiza	1	1,0

**Tabela 3 – Relação entre audiometria comportamental e gravidade da microcefalia**

Variáveis	Gravidade Microcefalia		p-valor
	Leve n (%)	Grave n (%)	
<b>12 a 24 meses</b>			
<b>Latência de resposta</b>			
Normal	1 (14,3)	6 (85,7)	0,227 *
Alterada	13 (41,9)	18 (58,1)	
<b>Localização da fonte sonora</b>			
Completa	10 (47,6)	11 (52,4)	0,232 *
Incompleta	4 (23,5)	13 (76,5)	
Não localiza	0 (0,0)	2 (100,0)	
<b>24 a 36 meses</b>			
<b>Latência de resposta</b>			
Normal	0 (0,0)	3 (100,0)	0,268 *
Alterada	16 (42,1)	22 (57,9)	
<b>Localização da fonte sonora</b>			
Completa	16 (45,7)	19 (54,3)	0,089 *
Incompleta	0 (0,0)	4 (100,0)	
Não localiza	0 (0,0)	3 (100,0)	
<b>&gt;36 meses</b>			
<b>Latência de resposta</b>			
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	***
Alterada	11 (40,7)	16 (59,3)	
<b>Localização da fonte sonora</b>			
Completa	10 (41,7)	14 (58,3)	0,307 *
Incompleta	0 (0,0)	2 (100,0)	
Não localiza	1 (100,0)	0 (0,0)	

(\*) Exato de Fisher (\*\*) Qui-Quadrado (\*\*\*) Não Calculável

**Tabela 4 – Associação entre alterações neurológicas e localização da fonte sonora**

Avaliação Neurológica	Localização da fonte sonora			p-valor
	Completa n (%)	Incompleta n (%)	Não localiza n (%)	
<b>12 a 24 meses</b>				
<b>Postura</b>				
Adequada	50 (98,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	< 0,001 *
Inadequada	10 (35,7)	15 (53,6)	3 (10,7)	
<b>Controle cervical</b>				
Estável	53 (94,6)	3 (5,4)	0 (0,0)	< 0,001 *
Instável	7 (30,4)	13 (56,6)	3 (13,0)	
<b>24 a 36 meses</b>				
<b>Postura</b>				
Adequada	48 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 *
Inadequada	26 (74,3)	4 (11,4)	5 (14,3)	
<b>Controle cervical</b>				
Estável	54 (98,2)	1 (1,8)	0 (0,0)	< 0,001 *
Instável	19 (70,4)	3 (11,1)	5 (18,5)	
<b>&gt;36 meses</b>				
<b>Postura</b>				
Adequada	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000 *
Inadequada	5 (71,4)	1 (14,3)	11 (14,3)	
<b>Controle cervical</b>				
Estável	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000 *
Instável	5 (71,4)	1 (14,3)	11 (14,3)	

(\*) Exato de Fisher (\*\*) Qui-Quadrado (\*\*\*) Não Calculável

## 6. DISCUSSÃO

Entre crianças que passaram na TAN, e apresentavam evidência de exposição ao zikV na vida fetal, independentemente da presença de microcefalia não observamos o surgimento de PANS durante acompanhamento do desenvolvimento auditivo e de linguagem nos primeiros quatro anos de vida. Todas as crianças acompanhadas passaram na triagem auditiva neonatal com PEATEc no primeiro ano de vida, e ao longo do período do estudo apenas perda auditiva transitória, na maioria das vezes relacionada a distúrbios na condução sonora como a presença de efusão na orelha média foram identificadas. Como até a presente data não encontramos estudo prospectivo com seguimento por mais de 3 anos de crianças expostas ao zikV no período gestacional, nascidas com ou sem microcefalia, podemos concluir que nosso estudo vem esclarecer que a PANS congênita de instalação tardia parece não fazer parte do espectro atual da SCZ entre lactentes e pré-escolares.

Revisão integrativa sobre achados auditivos em crianças com SCZ envolveu 15 estudos publicados entre 2015 e 2019 com um total de 515 crianças avaliadas concluindo que as evidências sobre o espectro das alterações auditivas relacionadas à SCZ são escassas, uma vez que dentre os 15 estudos selecionados, 14 eram do tipo série de casos e 1 do tipo relato de caso e os métodos de avaliação audiológica bastante heterogêneos. Contudo, é possível perceber que as séries de casos que encontraram maior prevalência de PANS estudaram crianças com microcefalia relacionada ao zikV, como observamos no estudo transversal de Lage et al que encontrou prevalência de 5,8% de PANS entre 69 crianças com MRZ através de avaliação com PEATE e no seguimento prospectivo de 171 gestantes colombianas com infecção pelo zikV confirmada em que dentre 68 crianças com MRZ avaliadas, 5 apresentaram PANS uni ou bilateral, correspondendo a uma prevalência de 7,3%.<sup>32,33</sup>

Considerando ainda estudo prévio dos autores desta pesquisa envolvendo 107 crianças com microcefalia e evidência laboratorial de infecção congênita pelo zikV, onde encontramos uma incidência cumulativa de 9,3% de PANS diagnosticada através de PEATEc seguido de PEATEfe, podemos afirmar que o principal fator de risco para perda auditiva congênita na SCZ é a presença de microcefalia.<sup>25</sup>

Contudo, podemos perceber que apesar de limiares auditivos preservados, algumas crianças apresentavam resposta comportamental ao som alterada, especialmente com limitação da capacidade de localização da fonte sonora, o que pode ser justificado por alterações neuropsicomotoras como o controle cervical instável, além de tônus axial e postura inadequadas.

Na impossibilidade de realização de uma audiometria com tons puros, em crianças pequenas a avaliação auditiva completa necessita da combinação de vários testes incluindo exames eletrofisiológicos e avaliação comportamental em um processo contínuo ao longo de seu desenvolvimento, a fim de obter uma análise de limiares específicos englobando todas as frequências do intervalo das oitavas 250 a 4000Hz , de modo que quanto maior a criança , mais precisos serão os resultados.<sup>31</sup> Por conseguinte , optamos por avaliar a resposta ao som através de audiometria comportamental observacional, além da realização periódica do PEATEc para acompanhar o desenvolvimento auditivo das crianças expostas ao zikV.

Assim como em estudo transversal prévio que utilizou a BOA para avaliação de habilidade auditivas em crianças com infecção congênita pelo zikV, nesta coorte encontramos uma resposta de atenção ao som predominantemente preservada, no entanto a maioria das crianças em nossa amostra foi capaz de localizar completamente a fonte sonora , distintamente do estudo anterior, talvez pelo fato de nossa amostra ser composta em sua maioria por crianças sem microcefalia, ao passo que naquele estudo mais de 70% das crianças analisadas tinham MRZ. Foi possível, perceber ainda, que apesar da microcefalia parecer guardar relação com a incidência de perda auditiva, a gravidade de tal malformação não se relacionou significativamente às alterações na BOA.

No entanto, alterações no desenvolvimento neuropsicomotor como a inabilidade do controle cervical e a postura axial anormal associaram-se à capacidade da criança de identificar a localização do estímulo sonoro executado, pois o tônus da musculatura axial está diretamente associado ao desenvolvimento da capacidade motora de procurar pela fonte sonora e por conseguinte pode trazer impacto no desenvolvimento da linguagem destas crianças como demonstrado no estudo transversal de Almeida et al.<sup>26</sup> A associação entre controle cervical e localização incompleta da fonte sonora demonstra também que os marcadores prognósticos da SCZ vão além da

microcefalia, mas guardam relação com o comprometimento neurológico característico deste vírus, uma vez que há evidências de que crianças expostas ao zikV no período gestacional tem 2,5 vezes mais chance de apresentar calcificações e/ou ventriculomegalia do que MRZ.<sup>23</sup>

Ressaltamos que a avaliação da linguagem é muita mais complexa do que os elementos auditivos avaliados neste estudo, todavia , ao analisarmos o escore composto de linguagem da escala de neurodesenvolvimento infantil de Bayley não encontramos associação com a capacidade de localização da fonte sonora, provavelmente porque nesta amostra de crianças expostas ao zikV na vida fetal, todas as crianças apresentavam audição normal, sem evidência de comprometimento progressivo da acuidade auditiva, desenvolvendo os elementos primordiais de linguagem da maneira esperada para idade. Ademais a maioria das crianças nasceu sem microcefalia e como sugerido por Sobral as Silva et al crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia não apresentam risco consideravelmente aumentado de comprometimento do neurodesenvolvimento nos primeiros 42 meses de vida.<sup>34</sup>

Algumas limitações desta coorte incluem a perda de seguimento ao longo do estudo com redução do número de crianças realizando todas as avaliações após os 36 meses, e a ausência de uma avaliação de todos os domínios que envolvem o desenvolvimento da linguagem na criança. Entretanto convém ressaltar que se trata do estudo de coorte avaliando a audição de crianças com exposição congênita ao zikV com maior tempo de acompanhamento até o momento, que explorou além dos limiares auditivos eletrofisiológicos, elementos da resposta comportamental ao som.

## **7. CONCLUSÃO**

A PANS pode fazer parte da SCZ, sendo de apresentação típica ao nascimento, sem evidências até o momento de um acometimento tardio ou progressivo dos limiares auditivos e associando-se essencialmente a presença de microcefalia relacionada ao zikV. Ademais, crianças expostas ao zikV na vida intrauterina, sem microcefalia e com triagem auditiva neonatal normal não apresentam maiores repercussões na resposta comportamental ao som e nos elementos primordiais da linguagem.

## 8. REFERÊNCIAS

1. de Albuquerque M de FPM, de Souza WV, Araújo TVB, Braga MC, Miranda-Filho D de B, Ximenes RA de A, et al. The microcephaly epidemic and Zika virus: Building knowledge in epidemiology. *Cad Saude Publica*. 2018;34(10).
2. Brasil. [Ministério da Saúde]. Secretaria de Vigilância em saúde. Vírus Zika no Brasil [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017. 136 p. Disponível em: [https://sistemas.mre.gov.br/kitweb/datafiles/SaoFrancisco/ptbr/file/Fact\\_Sheet\\_Zika\\_Virus\\_Marco16.pdf](https://sistemas.mre.gov.br/kitweb/datafiles/SaoFrancisco/ptbr/file/Fact_Sheet_Zika_Virus_Marco16.pdf)
3. Rasmussen SA, Dobyns WB, Moore CA, Neto NN, Arena JF, Ribeiro EM, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2016;171(3):288.
4. Sistema de Conselhos de Fonoaudiologia. Guia de Orientação na Avaliação Audiológica. Volume I Audiometria tonal liminar, logaudiometria e medidas de imitância acústica [Internet]. 2020. disponível em [https://www.fonoaudiologia.org.br/wpcontent/uploads/2020/09/CFFa\\_Manual\\_Audiologia-1.pdf](https://www.fonoaudiologia.org.br/wpcontent/uploads/2020/09/CFFa_Manual_Audiologia-1.pdf)
5. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):917–9.
6. Terskikh A V, Pinto A, Farhy C, Gorshkov K, Strongin AY, Huang C-T, et al. Zika Virus: Origins, Pathological Action, and Treatment Strategies. *Front Microbiol* [Internet]. 2016;32(7):1–17. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102311X2016000700601&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2016000700601&lang=pt)
7. Araujo LM, Ferreira MLB, Nascimento OJM. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(3):253–5.
8. Agung KB, Purdy SC, Kitamura C. The Ling Sound Test Revisited. *Aust New Zeal J Audiol*. 2005;27(1):33–41.
9. Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The

- zika virus epidemic in Brazil: From discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1).
10. Brasil. [Ministério da Saúde]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo Zika vírus Zika Versão 1.2 [internet]. 2015;1–11. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
  11. Velho T, Araújo B, Rodrigues LC, Arraes R, Ximenes DA, Miranda-filho DDB. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil , January to May , 2016 : preliminary report of a case-control study. *The lancet infectious diseases*. 2016;16(12):1356–63.
  12. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, Suzuki A, Nogueira JS, Rocco IM, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion*. 2016;56(7):1684–8.
  13. Mead PS, Duggal NK, Hook SA, Delorey M, Fischer M, Olzenak McGuire D, et al. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1377–85.
  14. Wheeler AC. Development of Infants With Congenital Zika Syndrome: What Do We Know and What Can We Expect? *Pediatrics*. 2018;141(2):154–60.
  15. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018;378(11):985–94.
  16. Sperling J, Dutra BRT, Maykin MM, Gama HD, Pereira JP, Adachi K, et al. Association of Prenatal Ultrasonographic Findings With Adverse Neonatal Outcomes Among Pregnant Women With Zika Virus Infection in Brazil. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2018;1(8):e186529. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2719579>
  17. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 4];375(24):2321-2334. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323261/>

18. van der Linden V, Pessoa A, Dobyms W, Barkovich AJ, Júnior H van der L, Filho ELR, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(47):1343–8.
19. De Fatima Vasco Aragao M, Van Der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Da Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: Retrospective case series study. *BMJ.* 2016;353:1–10.
20. Niemeyer B, Ribeiro DF, Muniz BC, Gasparetto EL, Marchiori E. Congenital involvement of the central nervous system by the Zika virus in a child without microcephaly – spectrum of congenital syndrome by the Zika virus. *J Neuroradiol* [Internet]. 2017;10–1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2017.11.007>
21. de Valois L, Borges ACG, Leal MC, Brandt KG, Rodrigues LC, Antunes MMC, et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital. 2017;23(8):1253–9.
22. Leal MC, Ramos DS, Bezerra TP, Vilela AESC, Maciel RJ de F, Rodrigues M, et al. The prevalence of adenoid hypertrophy among children with zika related microcephaly. *Viruses.* 2021;13(1):1–9.
23. Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Montarroyos UR, Martelli CMT, Araújo TVB de, Brickley E, et al. Zika-related adverse outcomes in a cohort of pregnant women with rash in Pernambuco, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(3):1–20.
24. Faria ADOP De, Miterhof MEVDCR, Vianna RADO, Carvalho FR, Dalcastel LAB, Oliveira SA De, et al. Audiological Findings in Children Suspected to Have Been Exposed to the Zika Virus in the Intrauterine Period. *Otol Neurotol.* 2020;41(7):e848–53.
25. Muniz LF, Maciel RJ, Ramos DS, Albuquerque KM, Leão ÂC, Van Der Linden V, Leal, MC et al. Audiological follow-up of children with congenital Zika syndrome. *Heliyon,* 2022; 8(1): e08720.
26. Almeida LCD, Muniz LF, Maciel RJ, Ramos DS, Albuquerque KMGD, Leão, ÂMC, Leal MDC et al. Hearing and communicative skills in the first years of life in children with congenital Zika syndrome. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology,* 2022; 88: 112-117

27. Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2017;27(5).
28. Ebrahim GJ. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skin fold-for-age and sub scapular skin fold-for-age. Vol. 54, *Journal of Tropical Pediatrics*. 2007;214–215 .
29. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21stProject. *Lancet Glob Heal*. 2015;3(11):e681–91.
30. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Oct 1;120(4):898-921. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/898.abstract>
31. Northern JL, Downs MP. *Audição na Infância*. 5 ed. Rio de Janeiro: Artmed; 2005. 376 p.
32. Lage MLC, Carvalho ALD, Ventura PA, Taguchi TB, Fernandes AS, Pinho SF, Nascimento-Carvalho CM et al. Clinical neuroimaging and neurophysiological findings in children with microcephaly related to congenital zika virus infection. *International journal of environmental research and public health*. 2019; 16 (3), 309.
33. Calle-Giraldo JP, Rojas CA, Hurtado IC, Barco C , Libreros D, Sánchez PJ et al. Outcomes of congenital zika virus infection during na outbreak in Valle del Cauca, Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jul; 38 (7): 735-740.
34. Sobral da Silva PF, Eickmann SH, Ximenes RAdA, Martelli CMT, Brickley, EB et al. Neurodevelopment in Children Exposed to Zika Virus: What Are the Consequences for Children Who Do Not Present with Microcephaly at Birth? *Viruses*. 2021; 13: 1427.