



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review[☆]



Maria Helena de Magalhães Barbosa ^{a,*},
Maria Clara de Magalhães-Barbosa ^b, Jaqueline Rodrigues Robaina ^b,
Arnaldo Prata-Barbosa ^{b,c}, Marco Antonio de Melo Tavares de Lima ^d
e Antonio José Ledo Alves da Cunha ^{c,e}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto D'Or de Pesquisa e Educação (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Maternidade-Escola, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 14 de março de 2019; aceito em 11 de maio de 2019

Disponível na Internet em 1 de agosto de 2019

KEYWORDS

Zika virus infection;
Hearing disorders;
Hearing loss

Abstract

Introduction: Possible associations between Zika virus infection and hearing loss were observed during the epidemic in the Americas.

Objective: To describe the auditory alterations, pathogenesis and recommendations for follow-up in individuals with prenatal or acquired Zika virus infection.

Methods: Bibliographic research conducted in March/2018–April/2019 at the main available databases. Article selection, data extraction and quality evaluation were carried out by two independent reviewers. Studies containing auditory evaluation of patients with congenital or acquired Zika virus infection; and/or hypotheses or evidences on the pathophysiology of auditory impairment associated with Zika virus; and/or recommendations on screening and follow-up of patients with auditory impairment by Zika virus were included.

Results: A total of 27 articles were selected. Sensorineural and transient hearing loss were reported in six adults with acquired Zika virus infection. Of the 962 studied children, 482 had microcephaly and 145 had diagnostic confirmation of Zika virus; 515 of the 624 children with auditory evaluation performed only screening tests with otoacoustic emissions testing and/or automated click-stimuli auditory brainstem response testing. Studies in prenatally

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.05.002>

[☆] Como citar este artigo: Barbosa MH, Magalhães-Barbosa MC, Robaina JR, Prata-Barbosa A, Lima MA, Cunha AJ. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:642–63.

* Autor para correspondência.

E-mail: mariahelena_barbosa@yahoo.com.br (M.H. Barbosa).

exposed children were very heterogeneous and great variations in the frequency of altered otoacoustic emissions and automated click-stimuli auditory brainstem response occurred across the studies. Altered otoacoustic emissions varied from 0% to 75%, while altered automated click-stimuli auditory brainstem response varied from 0% to 29.2%. Sensorineural, retrocochlear or central origin impairment could not be ruled out. One study with infected mice found no microscopic damage to cochlear hair cells. Studies on the pathogenesis of auditory changes in humans are limited to hypotheses and recommendations still include points of controversy.

Conclusion: The available data are still insufficient to understand the full spectrum of the involvement of the auditory organs by Zika virus, the pathogenesis of this involvement or even to confirm the causal association between auditory involvement and virus infection. The screening and follow-up recommendations still present points of controversy.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Infecção pelo Zika vírus;
Distúrbios auditivos;
Perda de audição

Achados auditivos associados à infecção pelo Zika vírus: uma revisão integrativa

Resumo

Introdução: Possíveis associações entre a infecção pelo Zika vírus e perda auditiva foram observadas durante a epidemia nas Américas.

Objetivo: Descrever as alterações auditivas, a patogênese e as recomendações de seguimento em indivíduos com infecção por Zika vírus pré-natal ou adquirida.

Método: Uma pesquisa bibliográfica foi realizada em março/2018 a abril/2019 nas principais bases de dados disponíveis. A seleção dos artigos, extração de dados e avaliação de qualidade foram realizadas por dois revisores independentes. Estudos com avaliação auditiva de pacientes com infecção por Zika vírus congênita ou adquirida; e/ou hipóteses ou evidências sobre a fisiopatologia do comprometimento auditivo associado ao Zika vírus; e/ou recomendações sobre triagem e seguimento de pacientes com comprometimento auditivo pelo Zika vírus foram incluídos na pesquisa.

Resultados: Um total de 27 artigos foram selecionados. Perdas auditivas neurosensorial e transitória foram relatadas em seis adultos com infecção pelo Zika vírus adquirida. Das 962 crianças estudadas, 482 apresentavam microcefalia e 145 tinham confirmação diagnóstica do Zika vírus; 515 das 624 crianças com avaliação auditiva haviam realizado apenas testes de triagem com teste de emissões otoacústicas e/ou teste de potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático com estímulo clique. Estudos em crianças expostas no período pré-natal foram muito heterogêneos e grandes variações na frequência de emissões otoacústicas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático alterados ocorreram ao longo dos estudos; alterações nas emissões otoacústicas variaram de 0% a 75%, enquanto as alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático variaram de 0% a 29,2%. Não foi possível descartar comprometimento neurosensorial, retrococlear ou de origem central. Um estudo com camundongos infectados não encontrou dano microscópico nas células ciliadas da cóclea. Estudos sobre a patogênese das alterações auditivas em humanos estão limitados a hipóteses e recomendações ainda apresentam pontos de controvérsia.

Conclusão: Os dados disponíveis ainda são insuficientes para compreender todo o espectro do envolvimento dos órgãos auditivos pelo Zika vírus, a patogênese desse envolvimento ou até mesmo para confirmar a associação causal entre o envolvimento auditivo e a infecção pelo vírus. As recomendações de triagem e seguimento ainda apresentam pontos de controvérsia.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A epidemia do vírus Zika (ZIKV) nas Américas, que começou em 2015, chamou a atenção das comunidades médica e

leiga, devido a suas proporções significativas e às consequências deletérias para os seres humanos. Embora o fato mais emblemático dessa epidemia tenha sido a associação da infecção por ZIKV durante a gravidez

com um aumento alarmante nos casos de microcefalia congênita, outras manifestações clínicas também foram atribuídas à infecção por esse vírus,¹⁻⁴ tais como as possíveis associações com alterações auditivas, tanto na infecção adquirida⁵⁻⁷ quanto na congênita.⁸⁻¹⁶ Evidências de causalidade entre a infecção pelo ZIKV e anormalidades fetais incluem evidência de infecção durante a gravidez, um fenótipo específico e raro de anormalidades do sistema nervoso central em fetos e recém-nascidos infectados e a identificação do vírus no tecido cerebral de fetos e neonatos afetados.¹⁷ Estudos pioneiros identificaram um tropismo do vírus para o sistema nervoso central (SNC) em fetos infectados, com consequências devastadoras para o desenvolvimento, inclusive microcefalia e outras malformações graves do SNC.^{18,19} Garcez et al., através de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica com o uso de neuroesferas e organoides cerebrais, demonstraram que o Zika vírus afeta as células neurais humanas, reduz seu crescimento e viabilidade, sugerindo fortemente que o vírus prejudica a neurogênese durante o desenvolvimento fetal humano.^{20,21}

Considerando os indicativos do neurotropismo do ZIKV e sua associação com malformações em fetos afetados, pode-se sugerir que esse vírus é capaz de afetar as vias neurais auditivas ou causar malformações nos órgãos auditivos, levar ao comprometimento do seu desenvolvimento e, consequentemente, maior risco de comprometimento auditivo morfológico ou funcional, especialmente em infecções pré-natais. A perda auditiva tem sido descrita em infecções por outros agentes causadores de síndromes congênitas, como a toxoplasmose,^{22,23} rubéola,^{24,25} citomegalovírus,²⁵⁻²⁷ HIV^{25,28-30} e herpes vírus.^{25,31} Lesões diretas dos órgãos auditivos causadas pelo vírus ou alterações inflamatórias locais induzidas pela infecção incluem os mecanismos de envolvimento descritos até o momento.

Sabe-se que o diagnóstico e a intervenção precoces da perda auditiva congênita são capazes de melhorar o prognóstico de desenvolvimento da linguagem e da comunicação em indivíduos afetados,³²⁻³⁵ o que se torna ainda mais importante em um contexto de associação com outras malformações que limitem o desenvolvimento neuropsicomotor, como no caso das malformações do sistema nervoso central. Assim, também é importante elucidar melhor a patogênese do envolvimento do sistema auditivo em infecções congênitas e adquiridas, para que estratégias preventivas, terapêuticas, de rastreamento ou de acompanhamento possam ser desenvolvidas.

A perda auditiva, tanto congênita quanto adquirida, representa um fator importante que reduz a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Alterações nas vias auditivas relacionadas à infecção por ZIKV têm sido descritas em relatos de casos ou em pequenas séries de casos de crianças portadoras da síndrome congênita e em adultos com infecção adquirida, mas pouco se sabe sobre o espectro dessas alterações ou sua patogênese e prognóstico. Limitações relativas ao conhecimento sobre deficiência auditiva em indivíduos infectados e a necessidade de diretrizes específicas para o diagnóstico precoce e reabilitação auditiva tornam a revisão do assunto relevante e necessária. Nesse contexto, esta revisão integrativa visa a: 1) Descrever as alterações auditivas funcionais ou morfológicas relacionadas à exposição pré-natal ao ZIKV e à infecção pelo ZIKV

adquirida; 2) Descrever a patogênese dessas alterações auditivas e 3) Descrever as recomendações sobre triagem auditiva e seguimento para esses indivíduos.

Método

Uma revisão integrativa foi feita de forma sistemática, de acordo com as recomendações do *Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* – Prisma.³⁶ A estratégia PICO foi usada, definiu participantes (P) como indivíduos expostos ao ZIKV no período pré-natal ou indivíduos com infecção pelo ZIKV adquirida; intervenção (I) como a avaliação funcional ou morfológica das vias auditivas e resultados (O) como alterações funcionais ou morfológicas do sistema auditivo.

Pesquisa bibliográfica

Foi feita nas principais bases de dados disponíveis de março a abril de 2018 e atualizada até abril de 2019, especificamente: PubMed/Medline, Lilacs, Scielo, Scopus e Web of Science, sem restrição de idioma ou data de publicação. A lista de referências dos artigos selecionados, assim como o Google e o Google Scholar, foi usada para complementar a pesquisa. Os descritores usados (termos MeSH) foram: (Zika OU ZIKV) E (Acoustic OU Audiometry OU Tympanometry OU Auditory OU Evoked Potentials OU Psychoacoustics OU Evoked Response OU P300 OU ABR OU BERA OU Hearing OU Hypoacusis OU Deafness OU Audition OU Dysacusis OU cochlear OU retrocochlear) (apêndice 1).

Seleção de estudo e extração de dados

Dois revisores independentes, um otorrinolaringologista e um pediatra com formação em epidemiologia, selecionaram os artigos em três etapas: inicialmente pelo título, depois pela leitura do resumo e, finalmente, pela leitura do texto completo, de acordo com critérios preestabelecidos de inclusão e exclusão. Os mesmos revisores independentemente extraíram dados de artigos selecionados em formato digital desenvolvidos para o estudo (Smartsheet®, Inc. Bellevue, EUA). Discrepâncias em relação à seleção e extração de dados foram discutidas entre os revisores no fim de cada etapa, a fim de chegar a um consenso.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos com qualquer desenho, que contivessem: (1) Descrição de pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por ZIKV congênita ou pacientes com infecção por ZIKV adquirida, submetidos a qualquer tipo de avaliação auditiva; e/ou (2) Hipóteses ou evidências sobre a fisiopatologia do comprometimento auditivo associado à infecção por ZIKV; e/ou (3) Recomendações sobre a triagem e o seguimento de pacientes com comprometimento auditivo devido à infecção pelo ZIKV.

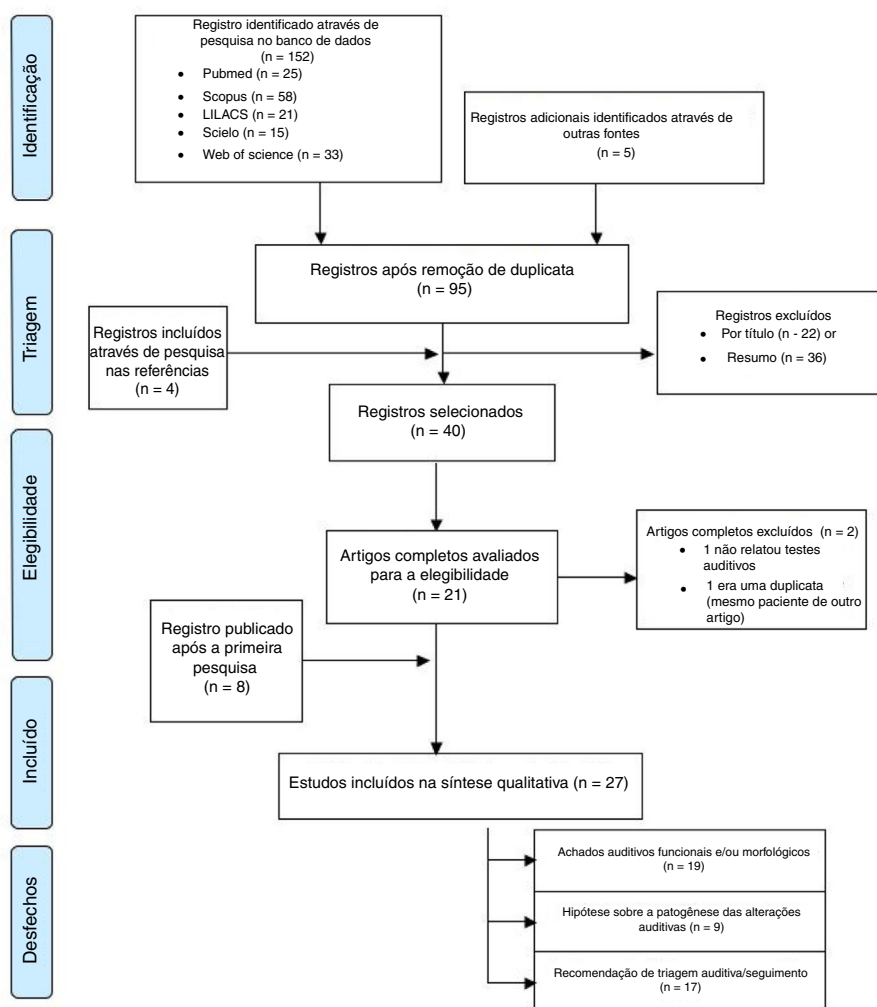


Figura 1 Diagrama de fluxo com as etapas de seleção dos estudos. Os 27 estudos incluídos na revisão foram divididos de acordo com a presença de cada um dos desfechos estudados (alguns estudos abordaram mais de um desfecho).

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A qualidade de cada estudo foi avaliada por dois revisores independentes com formação em epidemiologia. Os estudos de relato de caso foram avaliados sob o ponto de vista da qualidade da redação do artigo, com o uso das recomendações da CARE (*Guidelines for Case Reports*).³⁷ Séries de casos e estudos experimentais foram avaliados quanto ao risco de viés com os instrumentos propostos pelo NIH.³⁸ Itens do Strobe (*Strengthening of the reporting of observational studies in epidemiology*) foram adicionados à avaliação da qualidade da escrita das séries de casos³⁹ (apêndices 2 e 3). Além disso, como muitos estudos não se concentraram nas avaliações auditivas, foram adicionados itens para avaliar especificamente a qualidade do relato e a metodologia dessa avaliação. Tanto a qualidade geral dos estudos quanto a qualidade das avaliações auditivas aplicadas foram categorizadas como baixa, moderada ou alta. Discrepâncias foram discutidas entre os revisores para chegar a um consenso.

O sistema GRADE foi aplicado para avaliar a qualidade da evidência científica.⁴⁰

O protocolo desta revisão foi registrado no *International Prospective Registry of Systematic Reviews* (Prospero) sob número CRD42018092819.

Síntese dos dados

Os dados foram resumidos em figuras e tabelas.

Resultados

A estratégia de busca identificou inicialmente 157 registros, que no fim do processo de seleção resultaram na inclusão de 27 artigos^{5-16,41-55} (fig. 1 e apêndice 1). Três desses estudos eram sobre infecção pelo ZIKV adquirida em adultos (n = 6),⁵⁻⁷ 16 eram sobre exposição pré-natal à infecção por ZIKV (n = 962),^{8-16,41-45,50,51} nove incluíram considerações sobre a patogênese da deficiência auditiva^{6-9,42,43,46,47,52} e 17 incluíram recomendações sobre triagem auditiva e acompanhamento para pacientes com infecção por ZIKV congênita ou adquirida^{6-11,13,14,16,42,44,46,48,49,52,53,55} (tabela 1). A maioria dos 19 estudos sobre exposição ao ZIKV adquirida ou

Tabela 1 Avaliação da qualidade dos 15 relatos de caso ou estudos de séries de casos descrevendo a deficiência auditiva associada à infecção pelo Zika vírus

	Autor, ano	Título	Meios de Comunicação	Desenho do estudo (Tipo de publicação)	Qualidade Geral	Qualidade da avaliação auditiva
Infecção pelo Zika vírus adquirida	Tappe et al., 2015 ⁵	<i>Acute Zika Virus Infection after Travel to Malaysian Borneo, September 2014</i>	<i>Emerging infectious diseases</i>	Relato de caso	Baixa	Baixa
	Martins et al., 2017 ⁶	<i>Otological findings in patients following infection with Zika virus: case report</i>	<i>Audiology Communication Research</i>	Relato de caso	Alta	Alta
	Vinhaes et al., 2017 ⁷	<i>Transient Hearing Loss in Adults Associated With Zika Virus Infection.</i>	<i>Clinical infectious diseases: the official publication of the Infectious Disease Society of America</i>	Relato de caso	Moderada	Moderada
Congenital Zika infection	Leal et al., 2016 ⁸	<i>Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus</i>	<i>Brazilian Journal of Otorhinolaryngology</i>	Relato de caso	Moderada	Moderada
	Leal et al., 2016 ⁹	<i>Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection – Brazil, November 2015–May 2016</i>	<i>MMWR. Morbidity and mortality weekly report</i>	Série de Casos	Moderada	Moderada
	Microcephaly Epidemic Research Group, 2015 ⁵⁰	<i>Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015</i>	<i>Emerging Infectious diseases</i>	Série de Casos	Baixa	Baixa
	Van der Linden et al., 2016 ⁵¹	<i>Description of 13 Infants Born During October 2015 –January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth – Brazil</i>	<i>MMWR. Morbidity and mortality weekly report</i>	Série de Casos	Moderada	Baixa
	Besnard et al., 2016 ⁴¹	<i>Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia.</i>	<i>Euro Surveillance</i>	Série de Casos	Baixa	Baixa
	Borja et al., 2017 ⁴²	<i>Hearing screening in children exposed to zika virus during pregnancy</i>	<i>Revista de Ciências Médicas e Biológicas</i>	Série de Casos	Baixa	Moderada
	Nogueira et al., 2017 ¹²	<i>Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil.</i>	<i>Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>	Série de Casos	Moderada	Baixa

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano	Título	Meios de Comunicação	Desenho do estudo (Tipo de publicação)	Qualidade Geral	Qualidade da avaliação auditiva
Satterfield-Nash et al., 2017 ¹⁰	<i>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</i>	<i>MMWR. Morbidity and mortality weekly report</i>	Série de Casos	Baixa	Baixa
Silva et al., 2017 ¹¹	<i>Hearing screening in children exposed to Zika virus</i>	<i>Annals of II Brazilian Congress of Health Sciences</i>	Série de Casos	Baixa	Baixa
Marques Abramov et al., 2018 ⁴³	<i>Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection.</i>	<i>Neurology American Academy of Neurology Journals</i>	Série de Casos	Moderada	Moderada
Fandiño-Cárdenas et al., 2018 ⁴⁴	<i>Zika Virus Infection during Pregnancy and Sensorineural Hearing Loss among Children at 3 and 24 Months Post-Partum</i>	<i>Journal of Tropical Pediatrics</i>	Série de Casos	Baixa	Moderada
Sanz Cortes et al., 2018 ⁴⁵	<i>Clinical Assessment and Brain Findings in a Cohort of Mothers, Fetuses and Infants Infected with Zika Virus</i>	<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	Série de Casos	Moderada	Baixa
Leite et al., 2018 ¹³	<i>Hearing Screening in children with Congenital Zika Virus Syndrome in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2016</i>	<i>Epidemiologia e Serviços de Saúde</i>	Série de Casos	Moderada	Moderada
Lage et al., 2019 ¹⁴	<i>Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection</i>	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>	Série de Casos	Moderada	Baixa
Gely-Rojas et al., 2018 ¹⁵	<i>Congenital Zika Syndrome in Puerto Rico, Beyond Microcephaly, A Multiorgan Approach</i>	<i>Puerto Rico Health Sciences Journal</i>	Série de Casos	Baixa	Baixa
Calle-Giraldo et al., 2019 ¹⁶	<i>Outcomes of Congenital Zika Virus Infection During an Outbreak in Valle del Cauca, Colombia</i>	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	Série de Casos	Moderada	Baixa
Julander et al., 2018 ⁵⁴	<i>Consequences of in utero exposure to Zika virus in offspring of AG129 mice</i>	<i>Scientific Reports</i>	Ensaio controlado não randomizado (em animais)	Moderada	Moderada

Tabela 2 Evidências científicas para alterações auditivas relacionadas ao ZIKV de acordo com o Grade⁴⁰

Desfechos	Nº de estudos	Nº de pacientes	Frequência de avaliações auditivas alteradas	Evidências científicas	Comentários
Frequência das alterações auditivas funcionais relacionadas à exposição ao ZIKV	15	515 (crianças)	OAE – 18,5%	Insuficientes	Predominantemente série de casos
	1 relato de caso e 14 séries de casos	244 EOA e 448 Peate-A	Peate-A – 15,2%		Grande heterogeneidade da população estudada

EOA, emissões otoacústicas; Peate-A, potencial evocado auditivo de tronco encefálico-automático.

Tabela 3 Características dos estudos sobre deficiência auditiva em casos de infecção pelo Zika vírus adquirida

Autor, ano	País de origem	Amostra	Idade à avaliação auditiva	Testes para ZIKV e outros flavivírus	Avaliação auditiva
Tappe et al., 2015 ⁵	Alemanha	1	45 anos	IgM ZIKV + (6º dia)	Não feito (sintomas relacionados à audição)
Martins et al., 2017 ⁶	Brasil	2	41 e 49 anos	IgG ZIKV + (6º dia) PRNT ZIKV + (11º dia) IgG ZIKV + IgG DENV +	EOAT, EOAPD, Peate limiar clique Audiometria tonal e vocal com imitanciometria Audiometria
Vinhaes et al., 2017 ⁷	Brasil	3	23, 54 e 58 anos	IgM ZIKV e PRNT ZIKV + (3/3) IgM DENV + (2/3) – reação cruzada? PRNT DENV + (1/3) – reação cruzada?	

DENV, vírus da dengue; EOAPD, emissões otoacústicas por produto de distorção; EOAT, emissões otoacústicas transientes; IgG e IgM, imunoglobulinas G e M; Peate, potencial evocado auditivo do tronco encefálico; PRNT, teste de neutralização por redução de placa; ZIKV, vírus da Zika.

pré-natal foi considerada de qualidade baixa ou moderada, tanto em geral quanto em relação às avaliações auditivas feitas, e a qualidade das evidências científicas para a prevalência de deficiência auditiva em crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal é insuficiente (tabelas 1 e 2). Esses estudos incluíram 968 participantes, compostos por seis adultos com infecção pelo ZIKV adquirida e 962 crianças expostas ao ZIKV durante o período pré-natal.

Todos os adultos apresentavam condições clínicas e epidemiológicas compatíveis com infecção por ZIKV. Cinco foram submetidos a exames de avaliação auditiva, dois dos quais confirmaram casos de infecção por ZIKV, enquanto os demais apresentaram o diagnóstico de infecção provável ou inconclusiva devido à possível reação cruzada com o vírus da dengue (DENV). Um dos casos confirmados⁵ relatou

deficiência auditiva transitória apenas, mas o paciente não foi submetido a qualquer tipo de teste auditivo objetivo. As perdas auditivas supostamente relacionadas à infecção pelo ZIKV adquirida apresentaram uma natureza predominantemente neurosensorial e transitória (tabela 3).

Os estudos em crianças apresentaram diferentes critérios de inclusão, que podem ser agrupados da seguinte forma: 1) Crianças com testes positivos para ZIKV com ou sem microcefalia a termo (n=102);^{9,10,51} 2) Crianças nascidas de mães com infecção por ZIKV confirmada durante a gravidez (n=416);^{12,15,16} 3) Fetos ou recém-nascidos ou crianças com suspeita de síndrome congênita por Zika vírus (SCZv) com base em fundamentos epidemiológicos e clínicos (n=444)^{11,13,14,41-45,50} (tabela 4).

Tabela 4 Características de estudos que descrevem a avaliação auditiva em casos de infecção pelo Zika vírus congênita

Autor, ano	País de origem	Amostra total (n)	Microcefalia/ alterações neurológicas (n)	Teste Lab. para ZIKV positivo/ Testado (n/n)	Idade à avaliação auditiva	Avaliação auditiva alterada / testada – (n/n) Testes feitos
Leal et al., 2016 ⁸	Brasil	1 com microcefalia ^a	1	Mãe: ND Criança: 1/1 (IgM – LCR)	Recém-nascido (idade não especificada)	1/1 EOAT + Peate-A Peate-A (1 mês depois) + FS-ABR Teste auditivo comportamental
Leal et al., 2016 ⁹	Brasil	70 crianças com microcefalia e ZIKV + (8 prematuros)	70	Mãe: ND Criança: 70/70 (IgM – LCR)	1º teste: 114 ± 59,1d (média ± DP); 97d (16-315d) mediana (variação) 2º teste: 1 mês depois	5/70 (7,1%) 1º teste: Peate-A – 16/70 (22,8%) 2º teste: Peate-A – 8/16 Peate-FE (7/8; 5 com microcefalia severa e perda auditiva neurossensorial; 2 com perda auditiva condutiva) EOA – 2/23 (8,7%)
Microcephaly Epidemic Research Group, 2016 ⁵⁰	Brasil	104 crianças com microcefalia durante a epidemia do ZIKV (10 prematuros)	104	Mãe: ND Criança: ND	NI	
Van der Linden et al., 2016 ⁵¹	Brasil	13 crianças com ZIKV + (2 prematuros)	0 a termo 11 com idade de 5 meses	Mãe: ND Criança: 13/13 (IgM – LCR/soro)	NI	Peate-A – 0/11 (0%) Peate-FE – 0/11 (0%)
Besnard et al., 2016 ⁴¹	Polinésia Francesa	19 fetos e recém-nascidos com malformações e/ou disfunções provavelmente causadas por ZIKV (2 prematuros e 11 casos de interrupção da gravidez)	8	Mãe: 4/7 (PCR – fluido amniótico) Criança: ND	NI	1/NI ^b Tipo de avaliação não especificado
Borja et al., 2017 ⁴²	Brasil	76 crianças com suspeita de infecção congênita por ZIKV (8 prematuros)	46	Mãe: ND Criança: ND	101 ± 86d (média ± DP)	EOAT ^c – 5/76 (6,6%) Peate-A – 0/5 (0%)
Nogueira et al., 2017 ¹²	Brasil	54 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal (8 prematuros)	0	Mãe: 54/54 PCR [45/53 (sangue); 41/52 (urina)] Criança: 18/51 PCR (14 sangue do cordão umbilical; 4 urina)	NI	EOA – 6/34 (17,6%) Peate-A – 1/34 (2,9%)

Tabela 4 (Continuação)

Autor, ano	País de origem	Amostra total (n)	Microcefalia/ alterações neurológicas (n)	Teste Lab. para ZIKV positivo/ Testado (n/n)	Idade à avaliação auditiva	Avaliação auditiva alterada / testada – (n/n) Testes feitos
Satterfield- -Nash et al., 2017 ¹⁰	Brasil	19 crianças com microcefalia a termo e evidências laboratoriais de infecção por ZIKV	19 ^d	Mãe: ND Criança: 11/19 – IgM + PRNT + 8/19 – PRNT + (sangue com 1-7 meses) ND	22 meses (19-24 meses) mediana (variação)	13/19 (68.4%) HINE – resposta a estímulos auditivos com chocalho ou sino
Silva et al., 2017 ¹¹	Brasil	24 crianças com microcefalia e expostas ao ZIKV no período pré-natal	24		5 meses (1-12 meses) média e mediana (variação)	EOAT – 18/24 (75%) Peate-A – 7/24 (29,2%)
Marques Abramov et al., 2018 ⁴³	Brasil	19 crianças com microcefalia e expostas ao ZIKV no período pré-natal	19	Mãe: ND Criança: 8/19 (PCR)	29,57 ± 17,84 sem (12-62 sem) média (variação)	Peate (clique neurodiagnóstico) – 3/19 (15,8%)
Fandiño- -Cárdenas et al., 2018 ⁴⁴	Colômbia	43 crianças nascidas de mães com critérios epidemiológicos para infecção por ZIKV	3	Mãe: 0/43 Criança: 5/16 (PCR)	1º teste: 3,5 meses (média); 2º teste: 3 meses depois 3º teste: 24 meses	EOA/Peate- -A/Timpanometria – 0/43 (0%) 1º teste: EOA-PD 2º teste: EOA-PD, timpanometria, Peate-A limiar-clique 3º teste: EOA-PD Peate-A – 0/2 (0%)
Sanz Cortes et al., 2018 ⁴⁵	Colômbia	12 crianças com malformações do SNC expostas ao ZIKV no período pré-natal	9	Mãe: 7/12 5/12 (LCR) 2/12 (placenta) Criança: 1/12 (sangue do cordão umbilical)	NI	

Tabela 4 (Continuação)

Autor, ano	País de origem	Amostra total (n)	Microcefalia/ alterações neurológicas (n)	Teste Lab. para ZIKV positivo/ Testado (n/n)	Idade à avaliação auditiva	Avaliação auditiva alterada / testada – (n/n) Testes feitos
Leite et al., 2018 ¹³	Brasil	45 crianças com SCZv	45 ^e	Mãe: ND Criança: 11/45 (tipo de teste não especificado)	10 meses (1-20 meses) média (variação)	EOA – 13/43 – 11/43 OD (25,6%) (10 com timpanometria alterada) and 12/43 OE (27,9%) (9 com timpanometria alterada) Timpanometria – 28/44 OD (63,6%) e 22/44 OE (50%) Reflexo estapédico – 12/44 OD (27,3%) (10 com timpanometria alterada) and 11/44 OE (25%) (8 com timpanometria alterada) Reflexo do piscar de olhos – 6/43 (13,9%) (5 com timpanometria alterada – 4 Bilateral and 1 OD) Peate – 17,3% (n NI) (tipo de estímulo NI)
Lage et al., 2019 ¹⁴	Brasil	102 crianças com microcefalia e sintomas clínicos do ZIKV gestacional	102	Mãe: ND Criança: ND	NI	Peate – 38/191 (20%) (tipo de estímulo NI)
Gely-Rojas et al., 2018 ¹⁵	Porto Rico	191 bebês nascidos de mães com teste positivo para ZIKV durante a gravidez	15	Mãe: 191/191 (PCR ou IgM) Criança: ND	NI	ABR – 6/68 (8.8%) (tipo de estímulo NI)
Calle-Giraldo et al., 2019 ¹⁶	Colômbia	171; fetos (17) e lactentes (154) expostos cujas mães desenvolveram infecção por Zika sintomática e foi confirmada durante a gravidez	7	Mãe: 170/170 (PCR) Crianças: ND	7.6 meses ± 4.3 (média ± DP)	Qualquer avaliação auditiva informada – 624 EOA ou Peate-A – 515 ^f
Total		962	482	Crianças: 145/245 (PCR ou IgM no LCR ou sangue ou urina)		

D, dias; EOA-PD, emissões otoacústicas por produto de distorção; EOAT, emissões otoacústicas transientes; HINE, *Hammersmith Infant Neurologic Exam*; IgM, imunoglobulina M; LCR, líquido cefalorraquidiano; ND, não determinado; NI, não informado; OD, orelha direita; OE, orelha esquerda; PC, perímetro cefálico; PCR, reação em cadeia da polimerase; Peate, potencial evocado auditivo do tronco encefálico; Peate-A, potencial evocado auditivo do tronco encefálico automático; Peate-FE, potencial evocado auditivo do tronco encefálico por frequência específica; PRNT, teste de neutralização de redução de placa; CZv, síndrome congênita do Zika vírus; sem, semanas.

^a Esse caso está incluído na série de casos do mesmo autor. Entretanto, outros testes auditivos foram feitos no acompanhamento desse caso. Essa criança foi retirada da contagem do número total de crianças nos estudos, uma vez que é duplicada.

^b Essa criança com alteração do teste auditivo era microcefálica.

^c Apenas uma das crianças com alteração do teste auditivo era microcefálica.

^d Quatro dos 19 casos tinham PC normal na reavaliação (provável erro de classificação ao nascimento).

^e A mediana do perímetro cefálico ao nascer foi de 29,4 cm (DP = 2,34).

^f Inclui 259 crianças em quem o tipo de estímulo no Peate não foi especificado (provavelmente Peate-A).

Entre os 962 fetos ou crianças estudados, 482 apresentavam microcefalia ou alterações neurológicas; 245 foram testados para ZIKV por reação em cadeia de polimerase (PCR) e/ou IgM no LCR e/ou sangue e/ou urina e 145 apresentaram confirmação laboratorial da infecção pré-natal (tabela 4).

Entre as 624 crianças com avaliações auditivas informadas, 515 fizeram um teste de triagem auditiva com emissões otoacústicas transientes ou por produto de distorção (EOAT ou EOAPD) e/ou teste de potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático (Peate-A) para determinar os valores dos limiares auditivos, inclusive 259 crianças em que o tipo de estímulo do Peate não foi especificado, mas foi provavelmente o Peate-A. Em um estudo que incluiu 102 crianças com microcefalia, o número absoluto de crianças que fizeram o Peate não pôde ser determinado. Dezenove crianças, além de uma triagem auditiva, também foram submetidas a uma avaliação diagnóstica por um teste de potencial evocado auditivo de tronco encefálico por frequência específica (Peate-FE), uma das quais também fez uma avaliação auditiva comportamental; 44 crianças fizeram timpanometria em adição às EOA, 68 crianças fizeram o *Hammersmith Infant Neurologic Exam* (HINE) em adição ao Peate, enquanto 19 fizeram apenas o HINE (tabela 4).

A média de idade de 296 crianças na primeira avaliação auditiva era superior a três meses e não foi especificada para o restante das crianças. A maioria das crianças foi submetida a apenas uma ou duas avaliações com intervalos de um mês. Apenas 43 crianças foram submetidas a três avaliações entre três, seis e 24 meses (tabela 4).

Grandes variações na frequência de EOA e Peate-A alterados ocorreram ao longo dos estudos: as EOA alteradas variaram de 0% a 75%, enquanto o Peate-A alterado variou de 0% a 29,2% (tabela 4).

Dos pacientes submetidos a avaliações das EOA (n = 244), 18,4% apresentaram alterações, enquanto 25% dos casos de microcefalia apresentaram alterações. Entre os 448 pacientes que supostamente foram submetidos ao primeiro teste de Peate-A (inclusive aqueles em que o tipo de estímulo do Peate não foi especificado), 15,2% apresentaram alterações, enquanto em alguns estudos os dados não estavam disponíveis para estimar a porcentagem de exames alterados entre pacientes microcefálicos (tabela 5).

Entre os três estudos que incluíram apenas crianças com confirmação laboratorial da infecção por ZIKV congênita (n = 102),^{9,10,51} 18 apresentaram alterações auditivas (17,6%): cinco no Peate e 13 no HINE (tabela 4).

O estudo feito por Van der Linden et al.⁵¹ examinou crianças com microcefalia de início tardio e não encontrou alterações nos testes auditivos feitos. O estudo feito por Abramov et al.⁴³ foi o único a avaliar crianças microcefálicas por Peate com clique neurodiagnóstico, a fim de avaliar a integridade da via auditiva, e não os valores dos limiares auditivos. Os autores encontraram apenas alterações leves de latência em três pacientes.

Não foram encontrados estudos histológicos em seres humanos sobre a patogênese do envolvimento da via auditiva em casos de infecção por ZIKV. As considerações de vários autores sobre a patogênese estão resumidas na tabela 6. Além disso, não foram relatados estudos que indicassem alterações morfológicas nos órgãos e nas vias auditivos relacionados à infecção pelo ZIKV. Um estudo experimen-

tal encontrado abordava os efeitos auditivos da exposição intrauterina ao ZIKV em mamíferos não humanos.⁵⁴ A avaliação auditiva foi funcional, com testes eletrofisiológicos – Peate e Potencial de Ação Coclear Terminal – e histopatológicos, com a microscopia das células ciliadas da cóclea. Alterações auditivas foram encontradas em 25% a 66% dos camundongos no Peate-FE, dependendo da frequência do *tone-burst*, com um número maior observado nas frequências mais altas. Nenhum déficit foi observado ao se usar o estímulo clique. Os resultados da análise microscópica da cóclea dessa prole também foram relatados, não sendo observadas alterações no número de células ciliadas.

Três documentos oficiais foram encontrados formalizando recomendações para triagem auditiva e acompanhamento em pacientes expostos ao ZIKV durante o período pré-natal: duas diretrizes provisórias publicadas no *Morbidity and Mortality Weekly Report* do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, Atlanta, GA, EUA), com atualizações para avaliação e tratamento de crianças com possível infecção por ZIKV congênita,^{48,49} e um manual do Ministério da Saúde do Brasil (Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika)⁵⁵ (tabela 7). Na última atualização da diretriz provisória do CDC⁴⁸ foi notada uma alteração em relação à diretriz provisória anterior,⁴⁹ descartou-se a necessidade de um novo Peate entre quatro e seis meses ou uma audiometria comportamental aos nove meses em crianças expostas ao ZIKV durante a gestação se elas apresentassem um Peate normal feito durante o primeiro mês de vida.

Em 11 artigos do tipo séries de casos,^{6–11,13,14,16,42,44} um artigo de opinião⁴⁶ e duas revisões,^{52,53} os autores também sugerem recomendações para triagem e monitoramento auditivo referentes à exposição pré-natal ao ZIKV. A maioria dos estudos recomenda que essa condição seja considerada um indicador de risco para perda auditiva e, portanto, que as crianças sejam avaliadas através de EOA e Peate. Eles também destacam a necessidade de acompanhamento regular do desenvolvimento auditivo, devido à possibilidade de perda auditiva tardia.^{9,10,42,46} (tabela 7).

Em dois estudos que relataram casos de comprometimento auditivo em infecções adquiridas pelo ZIKV, os autores sugerem monitoramento auditivo nesses casos⁶ e a necessidade de mais investigações para promover essa recomendação durante os surtos de ZIKV⁷ (tabela 7).

Discussão

Apesar do envolvimento de vários grupos de pesquisa no estudo da infecção por ZIKV, esta revisão encontrou apenas 27 registros que continham especificamente um ou mais dos três desfechos propostos relacionados à infecção por ZIKV congênita ou adquirida: manifestações auditivas, funcionais e/ou morfológicas; hipóteses sobre a patogênese das alterações do sistema auditivo; e recomendações quanto à triagem ou acompanhamento de indivíduos com alterações auditivas relacionadas à infecção por ZIKV.

Apenas três relatos de casos publicados descreveram alterações auditivas relacionadas à infecção adquirida pelo ZIKV em adultos, total de seis participantes.^{5–7} A natureza predominantemente neurossensorial e transitória das alterações auditivas levanta a hipótese de comprometi-

Tabela 5 Frequências absoluta e relativa de crianças com alterações auditivas, em geral e de acordo com a presença de microcefalia

Avaliação auditiva	Estudos	Testes alterados / Testes feitosn/n (%)	Microcefálicos/ testes alterados n/n (%)	Microcefálicos alterados /testes em microcefálicos n/n (%)
EOAT ou EOA-PD	Borja et al. (2017); ⁴² Fandiño-Cardenas et al. (2018); ⁴⁴ Leal et al. (2016); ⁸ Microcephaly Epidemic Research Group (2016); ⁵⁰ Nogueira et al. (2017); ¹² Silva et al. (2017); ¹¹ Leite et al. (2018) ¹³	45/244 (18,4)	35/45 (77,8)	35/140 (25)
First a-ABR	Borja et al. (2017); ⁴² Calle-Giraldo et al. (2019); ¹⁶ Fandiño-Cardenas et al. (2018); ⁴⁴ Gely-Rojas et al. (2018); ¹⁵ Leal et al. (2016); ⁹ Nogueira et al. (2017); ¹² Sanz Cortes et al. (2018); ⁴⁵ Silva et al. (2018); ¹¹ Van der Linden et al. (2016) ⁵¹	68/448 ^a (15,2)	NA/68	NA/NA
Peate (Neurodiagnóstico-clique)	Marques Abramov et al. (2018) ⁴³	3/19 (15,8)	3/19 (15,8)	3/19 (15,8)
Peate-FE	Leal et al. (2016); ⁹ Van der Linden et al. (2016) ⁵¹	5/19 ^a (26,3)	5/5 (100)	5/19 (26,3)
Audiometria Comportamental	Leal et al. (2016) ⁸	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Outras avaliações auditivas ^c	Satterfield-Nash et al. (2017); ¹⁰ Besnard et al. (2016) ⁴¹	14/20 ^b (70)	14/14 (100)	14/20 ^b (70)

EOA-PD, emissões otoacústicas por produto de distorção; EOAT, emissões otoacústicas transientes; Peate, potencial evocado auditivo de tronco encefálico; Peate-A, potencial evocado auditivo de tronco encefálico – automático; Peate-FE, potencial evocado auditivo de tronco encefálico por frequência específica.

^a Cinco pacientes com perda auditiva neurossensorial e microcefalia grave (um paciente duplicado nos dois estudos de Leal et al., 2016 – removidos do numerador e denominador).

^b O estudo de Besnard et al. não especifica quantas crianças foram avaliadas através de testes auditivos; apenas relata que uma delas apresentou alteração no teste.

^c Foram submetidos 19 pacientes ao HINE (*Hammersmith Infant Neurologic Exam*) – resposta a estímulos auditivos com chocalho ou sino – e uma criança teve o teste auditivo não especificado.

mento coclear ou neural do órgão auditivo. Uma associação entre infecção por flavivirus e perda auditiva foi sugerida em dois outros relatos sobre casos de infecção por DENV. Entretanto, em um dos relatos,⁵⁶ descrevendo um adulto com dengue hemorrágica, que apresentou perda auditiva sensorineural profunda e bilateral a partir de 5 dias de sintomas, um acometimento vascular não pôde ser descartado. Em outro relato,⁵⁷ de uma criança com infecção vertical por DENV e condição clínica de choque hemorrágico, que apresentou alteração durante a triagem auditiva, havia outros indicadores de risco para deficiência auditiva, como baixo peso ao nascer, uso de medicamentos ototóxicos e permanência na UTI Neonatal. Esses achados não nos permitem afirmar que as infecções adquiridas por ZIKV ou

DENV causam comprometimento auditivo. Entretanto, diferentemente dos casos de DENV, que incluíam outros fatores de risco para perda auditiva, nos três casos de infecção por ZIKV a ausência de outros eventos que poderiam justificar o comprometimento da via auditiva, juntamente com o forte tropismo do vírus pelo sistema nervoso, reforça a hipótese de que o dano a essas vias foi causado pela infecção por ZIKV.

Em estudos que avaliaram o comprometimento auditivo na exposição pré-natal ao ZIKV, vale ressaltar que apenas dois terços de todas as crianças foram submetidas à avaliação auditiva e a maioria delas em idade muito superior a um mês, que é a idade recomendada por protocolos nacionais e internacionais.^{48,55} As avaliações auditivas foram

Tabela 6 Considerações sobre a patogênese do comprometimento auditivo de acordo com diferentes autores

Autor (ano); país	Hipótese sobre a patogênese
Martins et al. (2017); Brasil ⁶	“A audição compatível com função coclear normal, com alterações na sincronia neural, pode ser classificada como uma neuropatia. Como tal, verifica-se que essa definição é compatível com as características observadas em ambos os casos deste estudo”. “Em vista de todas as informações citadas e analisadas, sugere-se que o ZIKV possa danificar as vias do nervo auditivo e, dessa forma, prejudicar a comunicação em pacientes adultos”.
Vinhaes et al. (2017); Brasil ⁷	“O mecanismo de PANS associado à infecção aguda por vírus envolve dano ao ouvido interno ou nervo auditivo, por um efeito viral direto ou mediado por um processo autoimune como descrito anteriormente”.
Leal et al. (2016); Brasil ⁹	“Na maioria dos casos de perda auditiva associada à infecção viral congênita, o dano ao sistema auditivo está dentro da cóclea. É provável que lesões semelhantes sejam responsáveis pelo déficit auditivo em crianças com infecção congênita pelo Zika vírus, embora estudos histológicos sejam necessários para confirmar isso. No entanto, uma origem central concomitante não pode ser descartada e a avaliação auditiva comportamental pode fornecer informações adicionais”.
Leal et al. (2016); Brasil ⁸	“Ainda é incerto se os danos teciduais causados pela infecção intrauterina por ZIKV são uma expressão de um efeito direto do próprio vírus ou de uma reação imune do hospedeiro. Estudos histológicos adicionais são necessários para determinar a patogênese exata da doença”.
Borja et al. (2017); Brasil ⁴²	“Neste estudo, latências absolutas mais precoces foram observadas em crianças com microcefalia, com estímulos de alta intensidade para a investigação da integridade neurofisiológica do tronco encefálico. Considerando a afinidade do ZIKV pelo tecido nervoso, é possível que a neurocondução do estímulo acústico em crianças expostas ao vírus e com microcefalia seja diferente daquela em outras crianças, mesmo aquelas expostas a outras infecções congênitas. É plausível supor que as normas disponíveis nos estudos, validadas e usadas para fins de diagnóstico audiológico em neonatos a termo e pré-termo, não se aplicam a essa população”.
Marques Abramov et al. (2018); Brasil ⁴³	“... deve-se considerar que as alterações neurológicas encontradas nos exames de imagem implicam a possibilidade de perda auditiva tardia, alterações cognitivas e de linguagem. O desenvolvimento cognitivo está intrinsecamente ligado a relações satisfatórias entre as funções sensoriais, perceptivas, motoras, linguísticas, intelectuais e psicológicas”.
	“Nossos resultados sobre a normalidade funcional do tronco encefálico são desafiadores, considerando a substancial quebra do desenvolvimento cerebral, bem como evidências que sugerem a ação do ZV nas células progenitoras, a partir da fase de proliferação celular. Embora o tronco cerebral se desenvolva em paralelo com o telencéfalo nos estágios iniciais da embriogênese, o desenvolvimento do tronco encefálico não exhibe os mesmos processos de migração neuronal observados no telencéfalo, sugere que o ZV atua principalmente em mecanismos específicos de formação do córtex cerebral, que se estendem do primeiro ao terceiro trimestre.”
	“A organização funcional do tronco encefálico, como observado neste estudo, indica um processo de desenvolvimento centrípeto adequado em crianças com microcefalia, com uma organização neuronal e sináptica comparável ao desenvolvimento típico, restringe o distúrbio produzido pelo ZV a processos mais específicos de desenvolvimento do SNC, provavelmente limitado ao telencéfalo.”
	“O aumento do desvio da normalidade das latências da onda I com a idade no momento do exame sugere que a infecção por ZV leva a um processo progressivo no nervo auditivo periférico ou estruturas neurossensoriais.”
Mittal et al. (2017); EUA ⁴⁶	“Muitos lactentes com microcefalia exibem PANS sem lesões claras nas estruturas do ouvido interno, possivelmente representa comprometimento auditivo ao nível do tronco encefálico ou cortical. Outra possibilidade poderiam ser alterações inflamatórias dentro da cóclea, pois o vírus pode ter acesso direto a essas estruturas através do aqueduto coclear. Mas, devido à associação com a microcefalia, alguns podem questionar se a PA em crianças com infecção por ZIKV é de origem central devido a malformação cerebral, em vez de anormalidade no nível coclear”.
	“Em resumo, a exposição ao ZIKV está associada à PA em lactentes e adultos. A perda auditiva pode ocorrer como resultado do dano ao ouvido interno ou ao nervo auditivo, por um efeito viral direto ou mediado por um processo autoimune, como demonstrado no caso de outras infecções virais”.

Tabela 6 (Continuação)

Autor (ano); país	Hipótese sobre a patogênese
Racicot et al. (2017); EUA ⁴⁷	“Mutações que afetam a expressão de Diaph (Diaph 1 e 3) podem causar microcefalia e perda auditiva em humanos e camundongos.” “Vírus neurotrópicos podem afetar significativamente as funções das células neuroprogenitoras (NPCs), inclusive decisões sobre o destino, proliferação, migração e sobrevivência das células.” “A maioria dos vírus expressa produtos genéticos que podem funcionalmente ‘sequestrar’ o sistema Rho-Diaph, sequestrar essas proteínas com o propósito de modificar o citoesqueleto de actina para promover a entrada, montagem e disseminação viral.” “Nossa hipótese é que o ‘reaproveitamento’ viral dos Diaphs interrompe as funções celulares normais do hospedeiro, resulta em diferenciação prematura das NPCs ou apoptose, como mencionado anteriormente. Se os vírus sequestram Diaphs em NPCs e os impede de executar suas funções celulares normais, conclui-se que os fenótipos neurológicos associados a essas infecções seriam semelhantes aos causados por mutações genéticas dos Diaphs.”
Leal et al. (2019); Brasil ⁵²	“Em todos os estudos, parece claro que o comprometimento auditivo está intimamente relacionado com a presença de microcefalia e sua gravidade”. “Uma questão ainda não esclarecida é a topografia da lesão responsável pela perda auditiva produzida pela infecção pelo ZikV. Nenhuma dessas crianças apresentou anormalidades anatômicas do ouvido interna nos exames de imagem, mas sabe-se que outras infecções congênitas podem causar surdez sem qualquer malformação coclear; portanto, não é possível descartar uma deficiência sensorial nesses casos”. “... alterações graves no sistema nervoso central de muitos desses recém-nascidos são uma possível origem da deficiência auditiva, como já demonstrado em outras condições que envolvem as vias auditivas.” “Estamos longe de entender se as lesões são produzidas diretamente pelo próprio vírus ou são o resultado de uma reação inflamatória tecidual. Até o momento, nenhum estudo abordou uma análise histológica das estruturas auditivas sensoriais ou neurais”.

feitas predominantemente por meio das EOA e/ou Peate para obtenção dos limiares auditivos. A grande variação na frequência das alterações encontradas durante as avaliações auditivas pode ser parcialmente explicada pela grande heterogeneidade da população estudada, métodos de avaliação auditiva e desenhos de estudo.

Os achados favorecem a hipótese de risco auditivo de provável origem periférica, uma vez que as alterações predominantes foram a falha das EOA e as alterações no limiar auditivo avaliadas pelo Peate. Por outro lado, alterações condutivas, sugeridas em crianças que falharam na primeira triagem através de EOA e apresentaram resposta eletrofisiológica normal na avaliação do Peate com clique,⁴² alterações neurosensoriais, sugeridas em crianças que falharam nos dois testes, ou alterações retrococleares, nos casos que passaram no EOAT e falharam no Peate,¹¹ também foram descritas em vários estudos. Algumas crianças apresentaram outros fatores de risco para perda auditiva e poucos estudos fizeram uma avaliação auditiva ampla, incluindo Peate-FE, avaliação auditiva comportamental⁸ ou timpanometria.^{13,44} Além disso, perdas de origem central não puderam ser descartadas.

Em uma pequena amostra de crianças que apresentaram microcefalia tardia⁵¹ e, portanto, dano neurológico menos grave do que a microcefalia ao nascimento, observou-se a ausência de alterações nas avaliações auditivas feitas por Peate-A e Peate-FE. Da mesma forma, em um estudo transversal de triagem auditiva que incluiu crianças congenitamente expostas ao ZIKV com ou sem microcefalia não

foram observadas alterações sugestivas de perda auditiva neurosensorial.¹³ Esses resultados levantam a questão de uma possível relação entre o grau de dano neurológico e o comprometimento auditivo, também enfatizado por Leal et al.⁵² em um artigo de revisão. Por outro lado, Abramov et al.⁴³ concluíram, em uma avaliação da condução das vias auditivas até o tronco encefálico em pacientes com exposição pré-natal ao ZIKV, que a fisiologia das vias auditivas do tronco cerebral não é afetada pela infecção pelo ZIKV congênita, mesmo quando ocorre durante o primeiro trimestre, e que não há uma correlação direta entre o grau de microcefalia e a função da via auditiva no tronco encefálico. Finalmente, a necessidade de acompanhamento em longo prazo permanece controversa. A presença de alterações auditivas nas avaliações tardias, aos 19 a 24 meses de vida, em 68,4% das crianças microcefálicas ao nascimento, com evidência laboratorial de infecção pelo ZIKV congênita, reforça a necessidade de seguimento tardio. Essas avaliações, no entanto, estavam restritas ao *Hammersmith Infant Neurological Exam* (HINE) – uma resposta à estimulação sonora com chocalho ou sino em uma pequena amostra de crianças, na qual não foi possível identificar o tipo de alteração auditiva, central ou periférica, neurosensorial ou condutiva.¹⁰ Por outro lado, em uma recente revisão, Leal et al.⁵² mencionaram um estudo ainda não publicado que encontrou uma incidência de 4,3% de perda auditiva em recém-nascidos com infecção por ZIKV congênita e um acompanhamento auditivo normal dessas crianças após 18 meses, contrariou a possibilidade de perda auditiva

Tabela 7 Recomendações sobre triagem auditiva e acompanhamento para pacientes com infecção por Zika vírus congênita ou adquirida

Autor, ano, Revista	Título do documento e tipo de publicação	Recomendações
Adebanjo et al., 2017 ⁴⁸ ; MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report	Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with possible Congenital Zika Virus Infection – EUA, Outubro, 2017. Artigo de Diretriz.	Lactentes com achados clínicos consistentes com SCZv ou lactentes sem SCZv que nasceram de mães com evidências laboratoriais de possível infecção materna pelo Zika vírus durante a gravidez; Peate-A com um mês de idade se a triagem auditiva do recém-nascido foi feita apenas com EOAs.
Russel et al., 2016 ⁴⁹ ; MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report	Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with possible Congenital Zika Virus Infection – EUA, Agosto de 2016. Artigo de Diretriz.	Emenda às recomendações anteriores de 2016: um Peate diagnóstico aos 4 a 6 meses ou teste auditivo comportamental aos 9 meses de idade não é mais recomendado se a triagem auditiva inicial foi feita por Peate automático devido a ausência de dados sugestivos de perda auditiva de início tardio na infecção por ZIKV congênita. Mães com evidências laboratoriais de ZIKV com lactentes sem evidência de anormalidades clínicas: Cuidados de rotina, inclusive EF, PC, peso/comprimento e exame neurológico; antes da alta: triagem auditiva, US pós-natal do crânio; lactentes com teste positivo para ZIKV: Peate e exame oftalmológico na idade de 2 semanas e considerar Peate aos 4-6 meses ou audiologia comportamental aos 9 meses. Mães com evidência laboratorial de ZIKV, com filhos com anormalidades consistentes com SCZv: cuidados de rotina, inclusive EF, PC, peso/comprimento e exame neurológico; antes da alta: triagem auditiva, Peate, US pós-natal do crânio, hemograma, painel metabólico; TFH; exame oftalmológico, considerar neuroimagem avançada. Considerar transferência para hospital com atendimento de subespecialidade; lactentes com resultados negativos: avaliar outras causas de anomalias congênitas; tratamentos adicionais conforme clinicamente indicado; lactentes com teste positivo: triagem da tireoide com idade de 2 semanas e aos 3 meses; exame neurológico com 1 mês e 2 meses; exame oftalmológico aos 3 meses e Peate com 4-6 meses; cuidados de saúde preventivos de rotina, inclusive monitoração da alimentação e crescimento; orientação antecipatória de rotina e específica para infecção congênita; encaminhamento para especialistas, inclusive avaliação de outras causas de anomalias congênitas, conforme necessário. Mães não testadas para o ZIKV ou testadas fora da janela apropriada³, com filhos sem evidência de anormalidades clínicas: teste materno de ZIKV; considerar o teste de ZIKV placentário; cuidados de rotina, inclusive EF, PC, peso/comprimento e exame neurológico; antes da alta: triagem auditiva, US pós-natal do crânio; teste de ZIKV nas crianças se houver evidência de infecção por ZIKV em testes maternos; tratamento ambulatorial para exame clínico adequado dos lactentes e resultados de testes. Mães não testadas para o ZIKV ou testadas fora da janela apropriada*, com lactentes com anormalidades consistentes com SCZv: teste materno para o ZIKV; considerar o teste placentário para o ZIKV; cuidados de rotina, inclusive EF, PC, peso/comprimento e exame neurológico; antes da alta: triagem auditiva, Peate, US pós-natal de crânio, hemograma, painel metabólico; TFH; exame oftalmológico, considerar neuroimagem avançada; considerar transferência para um hospital com atendimento de subespecialidade; lactentes com resultados negativos: avaliar outras causas de anomalias congênitas; tratamentos adicionais conforme clinicamente indicado; lactentes com resultado positivo: encaminhar ao tratamento ambulatorial para bebês com anormalidades consistentes com a síndrome congênita do Zika vírus.
Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, 2015. ⁵⁵ Disponível em: www.saude.gov.br/svs	Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika Manual de Cuidados de Saúde.	Recém-nascido com microcefalia: teste de triagem auditiva (EOA) com 24 a 48 horas de vida e Peate feito idealmente na maternidade. Se não houver equipamento para Peate, enviar o paciente para o serviço de referência mais próximo (Centro Especializado de Reabilitação com modalidade de audição ou Centro de Reabilitação Auditiva de Alta Complexidade), até o primeiro mês de vida. Em caso de falha, o reteste deve ser feito dentro de 30 dias, de preferência no mesmo local do teste anterior. Em caso de falha no reteste, a criança deve ser encaminhada imediatamente para avaliação diagnóstica otorrinolaringológica e audiológica. O teste de triagem auditiva neonatal não deve ser feito em crianças com malformações auditivas (mesmo que unilaterais). Esses pacientes devem ser encaminhados diretamente para um serviço de referência para o diagnóstico otorrinolaringológico e audiológico, de acordo com as Diretrizes de Triagem Auditiva Neonatal. Caso seja diagnosticada perda auditiva, a criança deve ser encaminhada para reabilitação em serviço de referência em reabilitação auditiva: Centro Especializado em Reabilitação com modalidade de audição ou Centro de Reabilitação Auditiva de Alta Complexidade. Microcefalia é um indicador de risco para perda auditiva.
Leal et al., 2016 ⁹ ; MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report	Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection – Brasil, Novembro de 2015–Maio de 2016. Séries de casos.	Para elucidar todo o espectro de perda auditiva em bebês com infecção congênita por Zika vírus, testes e acompanhamento de todas as crianças nascidas de mulheres que tiveram a infecção pelo Zika vírus durante a gravidez, inclusive crianças sem anomalias aparentes ao nascimento, são necessárias.
		A perda auditiva neurossensorial deve ser considerada parte do espectro de achados clínicos associados à infecção congênita por Zika vírus e a infecção congênita pelo Zika vírus deve ser considerada um fator de risco para perda auditiva em programas de triagem auditiva. Crianças com evidência de infecção congênita pelo Zika vírus que tenham testes de triagem iniciais normais devem receber acompanhamento regular, porque o início da perda auditiva pode ser tardio e a perda pode ser progressiva.

Tabela 7 (Continuação)

Autor, ano, Revista	Título do documento e tipo de publicação	Recomendações
Leal et al., 2016 ⁸ . Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. Relato de Caso.	Em protocolos de avaliação auditiva para recém-nascidos, a infecção da mãe pelo vírus Zika deve ser incluída entre os fatores de risco para perda auditiva.
Borja et al., 2017 ⁴² Revista de Ciências Médicas e Biológicas	Hearing screening in children exposed to Zika virus during pregnancy. Série de Casos	Os serviços de saúde que prestam assistência a essa população (crianças expostas aos vírus Zika durante a gestação) devem conscientizar os pais ou cuidadores sobre a necessidade de continuar o acompanhamento do desenvolvimento auditivo até os 24 meses, mesmo que a criança tenha passado nos testes de triagem, entende-se que a perda auditiva tardia pode ocorrer, assim como o desenvolvimento auditivo pode apresentar atrasos importantes que podem comprometer o desenvolvimento da linguagem.
Satterfield-Nash et al., 2017 ¹⁰ MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report	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 – Brasil, 2017. Série de casos ^b	Esses achados permitem a antecipação das necessidades médicas e sociais das crianças afetadas e de suas famílias, inclusive serviços de intervenção precoce, e o planejamento de recursos para apoiar essas famílias nos ambientes de cuidados de saúde e comunidade no Brasil, nos Estados Unidos e em outros países.
Silva et al., 2017 ¹¹ Disponível em: www.conbracis.com.br	Hearing screening in children exposed to Zika virus. Série de casos ^c	As crianças com deficiências relacionadas à infecção congênita pelo Zika vírus precisarão de atendimento multidisciplinar de vários subespecialistas pediátricos (10). O acompanhamento em longo prazo e a mensuração da progressão do desenvolvimento de crianças afetadas pelo Zika vírus podem informar os serviços de intervenção e subespecialidades necessárias para fornecer o melhor atendimento para essas crianças. Recomenda-se que crianças com microcefalia, expostas ao vírus Zika, sejam avaliados por Peate-A, uma vez que a exposição ao vírus Zika foi descrita como um indicador de risco para perda auditiva (IRPA) (Ministério da Saúde, 2016). A justificativa para a esse teste em crianças com IRPA é a maior prevalência de perda auditiva retrococlear não identificável por meio de emissões otoacústicas (Ministério da Saúde, 2012).
Mittal et al., 2017 ⁴⁶ JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery	A Possible Association Between Hearing Loss and Zika Virus Infection. Artigo de Opinião.	Os otorrinolaringologistas devem monitorar lactentes expostos ao ZIKV sem deficiência auditiva ao nascimento, pois podem desenvolver PA em fases posteriores da vida.
Fandiño-Cárdenas et al., 2018 ⁴⁴ Journal of tropical Pediatrics	Zika Virus Infection during Pregnancy and Sensorineural Hearing Loss among Children at 3 and 24 Months Post-Partum. Série de casos.	O diagnóstico precoce e a detecção de PA em bebês expostos ao ZIKV melhorarão a reabilitação auditiva, levarão a melhores resultados no desenvolvimento em longo prazo. A perda auditiva causada pela infecção por ZIKV congênita pode ser neurosensorial, neural, condutiva, isolada ou mista. Portanto, uma avaliação completa da audição, inclusive Peate e EOA-PD, deve ser feita em todos os pacientes infectados pelo ZIKA, descartam-se assim a síndrome da neuropatia auditiva e a perda auditiva neurosensorial.
Martins et al., 2017 ⁶ Audiology Communication Research	Otological findings in patients following infection with Zika virus: case report. Série de casos.	Independentemente da presença de microcefalia, todos os neonatos nascidos com suspeita de infecção gestacional ou congênita por Zika precisam ser testados ao nascimento e ser acompanhados com avaliação auditiva completa, considerando o potencial comprometimento da audição ao longo do tempo, como ocorre no CMV. A natureza da perda auditiva na infecção por ZIKV pode ser progressiva e um teste auditivo de acompanhamento deve ser feito pelo menos durante os primeiros cinco anos de vida. Considerando a rápida disseminação do ZIKV no Brasil, sugere-se que os pacientes monitorem sua saúde auditiva após a infecção pelo ZIKV, uma vez que esses pacientes podem não relatar qualquer alteração na acuidade auditiva; é possível que o sistema auditivo central possa ser afetado.

Tabela 7 (Continuação)

Autor, ano, Revista	Título do documento e tipo de publicação	Recomendações
Vinhaes et al., 2017 ⁷ Clinical Infectious Disease	Transient Hearing Loss in Adults Associated With Zika Virus Infection. Série de casos.	Outras investigações podem também destacar outros possíveis eventos raros, como a perda auditiva permanente, facilitam a possível recomendação de exames de audiometria em adultos durante surtos de ZIKV.
Peloggia et al., 2018 ⁵³ International Journal of Gynecology and Obstetrics	Zika virus exposure in pregnancy and its association with newborn visual anomalies and hearing loss. Revisão Narrativa.	O exame auditivo de crianças com suspeita de infecção por SCZv, mesmo na ausência de microcefalia, é essencial, porque os comprometimentos associados podem ser subestimados se a microcefalia continuar sendo o único critério de inclusão durante a triagem deste grupo de lactentes.
Leite et al., 2018 ¹³ Epidemiologia e Serviços de Saúde	Hearing Screening in children with Congenital Zika Virus Syndrome in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2016. Série de casos.	Sugere-se a inclusão da timpanometria na triagem auditiva antes do encaminhamento ao Peate.
Lage et al., 2019 ¹⁴ International Journal of Environmental Research and Public Health	Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. Série de casos.	A triagem auditiva deve ser feita em crianças com SCZv logo após o nascimento e o encaminhamento para o diagnóstico clínico e audiológico ocorre apenas naqueles que falharem na triagem, em idade precoce. O Peate-A deve ser incluído na recomendação de triagem auditiva para crianças com SCZv. Crianças com microcefalia associada à SCZv precisam de acompanhamento regular, mesmo aquelas com testes iniciais de triagem normais, porque a perda auditiva, como em outras infecções virais congênitas, pode ser tardia e progressiva.
Leal et al., 2019 ⁵² Topics in Magnetic Resonance Imaging	Hearing Loss From Congenital Zika Virus Infection. Revisão Narrativa.	Como a infecção congênita por ZIKV deve ser considerada um fator de risco para perda auditiva, recomenda-se a triagem auditiva neonatal com potencial evocado auditivo, mantém-se o acompanhamento clínico, mesmo para aqueles que passam pela triagem, com pelo menos uma avaliação audiológica entre 24 e 30 meses, como recomendado para crianças que apresentam fatores de risco para perda auditiva.
Calle-Giraldo et al., 2019 ¹⁶ , The Pediatric Infectious Disease Journal	Outcomes of Congenital Zika Virus Infection During an Outbreak in Valle del Cauca, Colombia. Série de casos.	Lactentes expostos durante a gravidez devem receber monitoramento neurológico, oftalmológico e audiológico cuidadoso, mesmo na ausência de microcefalia.

EF, exame físico; EOA, emissões otoacústicas; PC, perímetro cefálico (occipital-frontal); Peate-A, potencial evocado auditivo do tronco encefálico automático; SCZv, síndrome congênita do Zika vírus; ZIKV, Zika vírus.

^a As mães devem ser testadas por rRT-PCR em duas semanas após a exposição ou início dos sintomas, ou por IgM em duas a 12 semanas após a exposição ou início dos sintomas. Por causa do declínio nos títulos de anticorpos IgM e nos níveis de RNA viral ao longo do tempo, o teste materno negativo 12 semanas após a exposição não exclui a infecção materna.

^b Subamostra do estudo de caso-controle Zodiac (*Zika Outcomes and Development in Infants and Children*).

^c Apresentado no II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde.

progressiva ou tardia. No único estudo experimental em mamíferos não humanos,⁵⁴ vale ressaltar que em vários animais os déficits melhoraram nas medidas subsequentes, sugerindo uma perda auditiva transitória, como observado na infecção humana adquirida,⁵⁻⁷ mas também contradizendo a hipótese de uma perda auditiva progressiva.^{9,10,43,52}

Alguns dos estudos analisados fazem sugestões sobre a patogênese do envolvimento auditivo pelo ZIKV, geralmente com base no que é observado em outras infecções virais (tabela 5). No estudo com animais mencionado anteriormente, a análise microscópica detectou antígenos virais na cóclea, mas não foram observadas alterações no número de células ciliadas, o que leva à suposição de que a perda auditiva associada à infecção por ZIKV não parece envolver dano às células ciliadas.

Não se sabe se a lesão tecidual é devida ao efeito direto do vírus ou à reação imune do hospedeiro,^{7,8} pode envolver apenas a cóclea ou originar-se do sistema nervoso central, especialmente em casos de malformações do SNC^{9,46} ou se a neurocondução do estímulo acústico está envolvida, tanto na exposição pré-natal⁴² quanto na pós-natal,⁶ questões que exigem esclarecimentos. Há indicações de preservação da organização funcional no tronco encefálico de crianças microcefálicas expostas ao ZIKV durante a gravidez, sugerindo que os distúrbios causados pelo ZIKV estão restritos a regiões mais centrais.⁴³ Mais importante, há evidências de um possível dano progressivo às regiões periféricas do nervo auditivo ou às estruturas neurosensoriais, como sugerido por Abramov et al.⁴³ a partir do achado do aumento de latência da onda I no Peate com a idade. Esse dano progressivo pode ser responsável pela perda auditiva tardia.

A hipótese levantada por Racicot et al. (2017),⁴⁷ com sugestão de que o ZIKV provoca sequestro e redirecionamento de proteínas (*Diaphanous-related formins* – Diaphs) em células neurais progenitoras, determinando microcefalia ou perda auditiva em humanos, à semelhança do que é observado em indivíduos que apresentam mutações nos genes responsáveis pela expressão dessas proteínas, abre um campo promissor a ser explorado em pesquisas futuras.

Em relação às diretrizes para triagem e acompanhamento auditivo em indivíduos expostos ao ZIKV, foram observadas controvérsias quanto à necessidade de se repetir avaliações auditivas subsequentes na presença de um Peate normal no período neonatal. Embora os autores da última diretriz temporária do CDC⁴⁸ justifiquem a falta de necessidade de reavaliação com base na falta de dados sugestivos de perda auditiva tardia na infecção congênita pelo ZIKV, a opinião dos autores desta revisão é que as evidências sobre a ausência de comprometimento tardio ainda são insuficientes para sustentar essas recomendações. Estudos com seguimento em longo prazo de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação são necessários para o estabelecimento de recomendações baseadas em evidências.

Esta revisão apresenta algumas limitações. A maioria dos estudos é de relatos retrospectivos ou séries de casos, avaliando pequenas amostras e fazendo avaliações auditivas transversais, o que dificulta o estabelecimento de associações causais e projeções prognósticas para gerar

evidências suficientes a fim de propor protocolos bem fundamentados. Além disso, os estudos incluídos eram muito heterogêneos em relação a muitos aspectos, o que dificulta a comparação e a síntese dos dados coletados. Além disso, nem todos os estudos se concentraram em avaliações auditivas, ficando restritos apenas à triagem neonatal e fornecendo mínimos detalhes sobre os testes feitos ou os resultados obtidos. Muitos estudos limitaram a avaliação auditiva a pequenas subamostras de pacientes que apresentavam o espectro mais grave da infecção viral. Portanto, não foi possível estimar a frequência geral de exames auditivos alterados no subgrupo de crianças com infecção por ZIKV congênita confirmada, uma vez que a confirmação laboratorial não foi especificada nas crianças que fizeram avaliações auditivas. Entretanto, três estudos que incluíram apenas crianças com infecção por ZIKV confirmada permitiram estimar a frequência das alterações auditivas nesse subconjunto de crianças. Optou-se por analisar a frequência de alterações auditivas no grupo de microcefálicos, para verificar se um pior espectro de manifestações clínicas poderia estar relacionado com um aumento na frequência de alterações auditivas. Infelizmente, a frequência relativa de alterações no Peate-A, que foi o teste mais feito e mais específico do que o de EOA, não pôde ser estimada em crianças com microcefalia, devido à falta de dados. Por fim, a ausência de estudos que avaliem a histopatologia do órgão auditivo na infecção pelo ZIKV em humanos restringe o conhecimento da patogênese do comprometimento auditivo a hipóteses e teorias, limitando a eficácia das ações de prevenção, monitoramento e manejo terapêutico. No entanto, em se tratando de uma recente e grande epidemia, cujo trágico legado só recentemente foi reconhecido, esses estudos iniciais se tornaram uma valiosa fonte de dados.

Conclusão

Evidências sobre o envolvimento das vias auditivas na infecção pelo ZIKV congênita ou adquirida ainda são escassas. Os dados disponíveis até o momento não permitem o conhecimento de todo o espectro do envolvimento dos órgãos auditivos pelo ZIKV, nem confirmam a associação causal entre esse envolvimento e a infecção pelo vírus, nem descartam a deficiência auditiva progressiva. Especialmente no que diz respeito aos indivíduos com malformações do sistema nervoso central, ainda faltam dados para confirmar a perda auditiva de origem central. O monitoramento multidisciplinar de todas as crianças expostas ao ZIKV durante a gravidez deve melhorar, com avaliação auditiva precoce e acompanhamento auditivo posterior. Pesquisas futuras resultantes do acompanhamento em longo prazo de crianças que apresentam todo o espectro de envolvimento do ZIKV, bem como necropsias de órgãos auditivos de natimortos e mais estudos com modelos animais, podem fornecer respostas a essas questões ainda não respondidas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apêndice 1. Estratégia de busca para o estudo intitulado “Achados auditivos associados à infecção pelo Zika vírus: uma revisão sistemática”

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados (n)
Pubmed	((Zika[Título/Resumo] OU ZIKV[Título/Resumo])) E ((Acoustic OU Audiometry OU Tympanometry OU Auditory OU “Evoked Potentials” OU Psychoacoustics OU “Evoked Response” OU P300 OU ABR OU BERA) OU (Hearing OU Hypoacusis OU Deafness OU Audition OU Dysacusis OU cochlear OU retrocochlear))	32
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (zika OU zikv)) E ((TITLE-ASB-KEY (acoustic OU audiometry OU tympanometry OU auditory OU “Evoked Potentials” OU psychoacoustics OU “Evoked Response” OU p300 OU abr OU bera)) OU (TITLE-ABS-KEY (hearing OU hypoacusis OU deafness OU audition OU dysacusis OU cochlear OU retrocochlear)))	58
Scielo	(Zika OU ZIKV) E (Acoustic OU Audiometry OU Tympanometry OU Auditory OU “Evoked Potentials” OU Psychoacoustics OU “Evoked Response” OU P300 OU ABR OU BERA OU Hearing OU Hypoacusis OU Deafness OU Audition OU Dysacusis OU cochlear OU retrocochlear)	15
Lilacs	(Zika OU ZIKV) E (Acoustic OU Audiometry OU Tympanometry OU Auditory OU “Evoked Potentials” OU Psychoacoustics OU “Evoked Response” OU P300 OU ABR OU BERA OU Hearing OU Hypoacusis OU Deafness OU Audition OU Dysacusis OU cochlear OU retrocochlear)	21
Web of Science	(TITLE-ABS-KEY (zika OU zikv)) E ((TITLE-ASB-KEY (acoustic OU audiometry OU tympanometry OU auditory OU “Evoked Potentials” OU psychoacoustics OU “Evoked Response” OU p300 OU abr OU bera)) OU (TITLE-ABS-KEY (hearing OU hypoacusis OU deafness OU audition OU dysacusis OU cochlear OU retrocochlear)))	33
Google/Google Scholar	Zika E hearing	5

Apêndice 2. Itens Care (Diretrizes para relato de caso)

Título	1	As palavras “relato de caso” (ou “estudo de caso”) devem estar no título junto com o fenômeno de maior interesse (por exemplo, sintoma, diagnóstico, teste, intervenção)
Palavras-chave	2	Os principais elementos deste caso em 2-5 palavras
Resumo	3a	a) Introdução – O que esse <i>case</i> agrega?
	3b	b) Apresentação do caso: os principais sintomas do paciente; os principais achados clínicos; os principais diagnósticos e intervenções; os principais desfechos
	3c	c) Conclusão: Quais foram as principais lições obtidas desse caso?
Introdução	4	Breve resumo do histórico do caso que referencia a literatura médica relevante
Informação sobre o paciente	5a	Informações demográficas do paciente (idade, sexo, etnia, ocupação)
	5b	Principais sintomas do paciente (suas queixas principais)
	5c	Histórico médico, familiar e psicossocial, inclusive dieta, estilo de vida e informação genética, sempre que possível, e detalhes sobre comorbidades relevantes e intervenções passadas e seus desfechos
Achados clínicos	6	Descrever os achados relevantes do exame físico (EF)
Linha do tempo	7	Descrever datas e momentos importantes no caso (tabela ou figura)
Avaliação diagnóstica	8a	Métodos diagnósticos (por exemplo, EF, testes laboratoriais, exames de imagem, questionários)
	8b	Desafios de diagnóstico (por exemplo, financeiro, idioma/cultural)
	8c	Raciocínio diagnóstico, inclusive outros diagnósticos considerados
	8d	Características prognósticas (por exemplo, estadiamento), quando aplicáveis
Intervenções terapêuticas	9a	Tipos de intervenção (por exemplo, farmacológico, cirúrgico, preventivo, autocuidado)
	9b	Administração (por exemplo, dosagem, força, duração)
	9c	Mudanças na intervenção (com justificativa)
Seguimento e desfechos	10a	Desfechos avaliados pelo médico e pelo paciente
	10b	Resultados importantes do teste de seguimento (positivo ou negativo)

Discussão	10c	Adesão e tolerabilidade à intervenção (e como isso foi avaliado)
	10d	Eventos adversos e inesperados
	11a	Pontos fortes e limitações do manejo desse caso
	11b	Literatura médica relevante
Perspectiva do paciente	11c	Justificativa para conclusões (inclusive avaliações de causa e efeito)
	11d	Principais lições obtidas desse relato de caso
	12	O paciente deve compartilhar sua perspectiva ou experiência sempre que possível
Consentimento Informado	13	O paciente deu consentimento informado? Por favor, forneça se solicitado

Avaliação de exposição

Apêndice 3. Itens do NIH (*National Institute of Health*) para as avaliações de risco de viés em estudos de séries de casos e itens Strobe (*Strengthening of the reporting of observational studies in epidemiology*) para estudos observacionais

Título	1	As palavras estão relacionadas com a questão principal (audição) no título?
Palavras-chave	2	2 a 5 palavras-chave para identificar áreas de interesse no relato de caso
Resumo	3a	Introdução – Uma afirmação que contextualiza e justifica o tema do estudo?
	3b	O resumo apresenta objetivos, métodos, resultados e conclusões?
Introdução	4	Um ou dois parágrafos contextualizam e justificam o tema e referenciam a literatura médica relevante?
Objetivos	5	A pergunta ou o objetivo do estudo foi claramente indicado?
Participantes	6a	A população do estudo foi claramente especificada e definida?
	6b	Foi fornecida uma justificativa para o tamanho da amostra, descrição do poder ou estimativas de variância e efeito?
	6c	Todos os indivíduos foram selecionados ou recrutados da mesma população ou de populações semelhantes (inclusive o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão para o estudo foram pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?

Resultados

Discussão

Conclusão

Consentimento Informado

6d	As definições, os critérios de inclusão e exclusão, algoritmos ou processos foram usados para identificar ou selecionar casos e controles válidos, confiáveis e implantados consistentemente em todos os participantes do estudo?
6e	Os casos foram claramente definidos e diferenciados dos controles?
6f	Se menos de 100% dos casos e/ou controles elegíveis foram selecionados para o estudo, os casos e/ou controles foram aleatoriamente selecionados daqueles elegíveis?
6g	Houve uso de controles simultâneos?
7a	Os pesquisadores conseguiram confirmar que a exposição/risco ocorreu antes do desenvolvimento da condição ou evento que definiu um participante como um caso?
7b	As medidas de exposição/risco foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implantadas consistentemente (inclusive o mesmo período) em todos os participantes do estudo?
7c	Os avaliadores de exposição/risco foram cegados para a condição de caso ou controle dos participantes?
10a	Os resultados foram bem descritos? (Apresenta estatística descritiva adequada?)
10b	Houve comparações entre subgrupos, medidas de associação com estatísticas adequadas (medidas de precisão)?
10c	As principais potenciais variáveis de confusão foram medidas e ajustadas estatisticamente nas análises? Se o pareamento foi usado, os pesquisadores consideraram o pareamento durante a análise do estudo?
11a	Pontos fortes e limitações do manejo desse caso
11b	Discussão de literatura médica relevante
11c	Justificativa para conclusões (inclusive avaliações de causa e efeito)
12	Quais foram as principais lições obtidas desse caso?
13	O paciente deu seu consentimento informado?

Referências

1. De Oliveira Melo AS, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, De Oliveira Melo F, Ribeiro STC, et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016;73:1407–16.

2. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, van der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79:1–3.
3. Cleto TL, de Araújo LF, Capuano KG, Rego Ramos A, Prata-Barbosa A. Peripheral neuropathy associated with zika virus infection. *Pediatr Neurol.* 2016;65:e1–2.
4. Smith DW, Mackenzie J. Zika virus and Guillain-Barré syndrome: another viral cause to add to the list. *Lancet.* 2016;387:1486–8.
5. Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:911–3.
6. Martins OR, Rodrigues P de AL, Santos ACM dos, Ribeiro EZ, Nery AF, Lima JB. Otological findings in patients following infection with Zika virus: case report. *Audiol – Commun Res.* 2017;22:1–9.
7. Vinhaes ES, Santos LA, Dias L, Andrade NA, Bezerra VH, de Carvalho AT, et al. Transient hearing loss in adults associated with Zika virus infection. *Clin Infect Dis.* 2017;64:675–7.
8. Leal M de C, Muniz LF, Caldas Neto S da S, van der Linden V, Ramos RCF. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;30:1–3.
9. Leal M de C, 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;65:917–9.
10. Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, Bertolli J, Moore CA, Pereira IO, et al. Health and development at age 19–24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital Zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak – Brazil, 2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:1347–51.
11. Silva MFA de A, Mendonça de Araújo FC. Hearing screening in children exposed to Zika virus. In: *II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde.* 2017. Disponível em: www.conbracis.com.br/2017/trabalhos-aprovados.php [acesso 17.04.18].
12. Nogueira ML, Nery Júnior NRR, Estofete CF, Bernardes Terzian AC, Guimarães GF, Zini N, et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2017;24:646–52.
13. Leite RFP, Santos MSA, Pessoa ALS, Ribeiro EM, Cavalcanti LP de G, Giacheti CM, et al. Hearing screening in children with congenital Zika virus syndrome in Fortaleza, Ceara, Brazil, 2016. *Epidemiol Serv Saúde.* 2018;27:1–10.
14. Lage M-LC, Nascimento-Carvalho C, Fernandes A, Carvalho A, Ventura P, Taguchi T, et al. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological findings in children with microcephaly related to congenital Zika virus infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:309.
15. Gely-Rojas L, García-Fragoso L, Negrón J, Deynes D, García-García I, Zorrilla CD. Congenital Zika syndrome in Puerto Rico, beyond microcephaly, a multiorgan approach. *P R Health Sci J.* 2018;37:573–6.
16. Calle-Giraldo JP, Rojas CA, Hurtado IC, Barco C, Libreros D, Sánchez PJ, et al. Outcomes of congenital Zika virus infection during an outbreak in Valle del Cauca, Colombia. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:735–40.
17. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016;374:1981–7.
18. Adams Waldorf KM, Stencel-Baerenwald JE, Kapur RP, Studholme C, Boldenow E, Vornhagen J, et al. Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate. *Nat Med.* 2016;22:1256–9.
19. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X. Zika virus infect human cortical neural precursors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell.* 2016;18:587–90.
20. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science.* 2016;352:816–8.
21. Garcez PP, Nascimento JM, De Vasconcelos JM, Madeiro Da Costa R, Delvecchio R, Trindade P, et al. Zika virus disrupts molecular fingerprinting of human neurospheres. *Sci Rep.* 2017;7:1–10.
22. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:707–11.
23. Salviz M, Montoya JG, Nadol JB, Santos F. Otopathology in congenital toxoplasmosis. *Otol Neurotol.* 2013;34:1165–9.
24. Seetoo K, Carlos MP, Blythe D, Trivedi L, Myers R, England T, et al. Three cases of congenital rubella syndrome in the post-elimination era – Maryland, Alabama, and Illinois, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:217–21.
25. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear.* 2014;18:1–17.
26. Teissier N, Bernard S, Quesnel S, Van Den Abbeele T. Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133:413–8.
27. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooze I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134:972–82.
28. Torre P, Cook A, Elliott H, Dawood G, Laughton B. Hearing assessment data in HIV-infected and uninfected children of Cape Town, South Africa. *AIDS Care.* 2015;27:1037–41.
29. Chao CK, Czechowicz JA, Messner AH, Alarcoñ J, Roca LK, Larra-gán Rodríguez MM, et al. High prevalence of hearing impairment in HIV-infected Peruvian children. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2012;146:259–65.
30. Matas CG, Santos Filha VAV Dos, Juan KR De, Pinto FR, Gonçalves IC. Audiological manifestations in children and adults with AIDS. *Pro Fono.* 2010;22:269–74.
31. Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:931–7.
32. Ching TYC, Dillon H, Marnane V, Hou S, Day J, Seeto M, et al. Outcomes of early- and late-identified children at 3 years of age: findings from a prospective population-based study. *Ear Hear.* 2013;34:535–52.
33. Gu VC, Hoffman JJ, Cao Q, Schniederjans MJ. The effects of organizational culture and environmental pressures on IT project performance: a moderation perspective. *Int J Proj Manag.* 2014;32:1170–81.
34. Ching TYC. Is early intervention effective in improving spoken language outcomes of children with congenital hearing loss? *Am J Audiol.* 2015;24:345.
35. Stika CJ, Eisenberg LS, Johnson KC, Henning SC, Colson BG, Ganguly DH, et al. Developmental outcomes of early-identified children who are hard of hearing at 12 to 18 months of age. *Early Hum Dev.* 2015;91:47–55.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman GD, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
37. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:218–35.
38. National Institute of Health (NIH). National Heart, Lung and Blood Institute. Study quality assessment tools.

- Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [acesso 11.11.18].
39. Elm E Von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Peter C, Gøtzsche P, et al. Guidelines for reporting observational studies Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Br Med J*. 2007;335:19–22.
 40. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Grade System: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2014;92:82–8.
 41. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill*. 2016;21.
 42. Borja A, Araújo RPC de. Hearing screening in children exposed to Zika virus during pregnancy. *Rev Ciênc Médicas Biol*. 2017;16:271.
 43. Marques Abramov D, Saad T, Gomes-Junior S-C, de Souza E Silva D, Araújo I, Lopes Moreira ME, et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. *Neurology*. 2018;90:1–9.
 44. Fandiño-Cárdenas M, Molina-Franky J, Velandia R, Idrovo AJ, Alvarado-Socarras JL, Velandia R, et al. Zika virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. *J Trop Pediatr*. 2018;1–8.
 45. Sanz Cortes M, Rivera AM, Yopez M, Guimaraes CV, Diaz Yunes I, Zarutskie A, et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218, 440.e1–36.
 46. Mittal R, Fifer RC, Liu XZ. A possible association between hearing loss and Zika virus infections. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2017;144:3–4.
 47. Racicot K, VanOeveren S, Alberts A. Viral hijacking of formins in neurodevelopmental pathologies. *Trends Mol Med*. 2017;23:778–85.
 48. Adebanjo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE, Kuhnert-Tallman W, et al. Update: interim guidance for the diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital Zika virus infection – United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:1089–99.
 49. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus Infection – United States, August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:870–8.
 50. Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1090–3.
 51. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns 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;65:1343–8.
 52. Leal M de C, Ramos DS, Caldas Neto SS. Hearing loss from congenital Zika virus infection. *Top Magn Reson Imaging*. 2019;28:19–22.
 53. Peloggia A, Ali M, Nanda K, Bahamondes L. Zika virus exposure in pregnancy and its association with newborn visual anomalies and hearing loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:277–81.
 54. Julander JG, Siddharthan V, Park AH, Preston E, Mathur P, Bertolio M, et al. Consequences of in utero exposure to Zika virus in offspring of AG129 mice. *Sci Rep*. 2018;8:1–11.
 55. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Versão 1.1; 2015, 49 p. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-768748> [acesso 17.04.18].
 56. Ribeiro BNF, Guimarães AC, Yazawa F, Takara TFM, De Carvalho GM, Zappellini CEM. Sensorineural hearing loss in hemorrhagic dengue? *Int J Surg Case Rep*. 2014;8:38–41.
 57. Witayathawornwong P, Jirachanchai O, Kasemsut P, Mahawijit N, Srisakkwa R. Severe perinatal dengue hemorrhagic fever in a low birth weight infant. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43:62–7.