

FERNANDA SOARES AURÉLIO PATATT

**TRIAGEM AUDITIVA EM NEONATOS DE MÃES QUE UTILIZARAM
ANTIMALÁRICOS NA GESTAÇÃO SEM OUTROS INDICADORES DE RISCO**

BRASÍLIA, 2016

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FERNANDA SOARES AURÉLIO PATATT

**TRIAGEM AUDITIVA EM NEONATOS DE MÃES QUE UTILIZARAM
ANTIMALÁRICOS NA GESTAÇÃO SEM OUTROS INDICADORES DE RISCO**

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientador: Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira

**BRASÍLIA
2016**

FERNANDA SOARES AURÉLIO PATATT

**TRIAGEM AUDITIVA EM NEONATOS DE MÃES QUE UTILIZARAM
ANTIMALÁRICOS NA GESTAÇÃO SEM OUTROS INDICADORES DE RISCO**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 25 de novembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira - presidente
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Luiz Cláudio Gonçalves de Castro
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. André Luiz Lopes Sampaio
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Pedro Luiz Tauil
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Lucas Moura Viana
Centro Universitário Planalto do Distrito Federal

Dra. Valéria Reis do Canto Pereira
Universidade de Brasília (UnB)

Dedico este trabalho aos meus dois tesouros, os quais são minha fonte de inspiração e minha fortaleza, meu marido Ricardo e meu filho Otávio, que souberam conviver com a minha ausência quando o que mais queríamos era estarmos juntos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente Àquele que prepara com muito amor e zelo o meu caminho, que protege e guia os meus passos me fortalecendo e me carregando nos braços nos momentos mais difíceis: Deus.

Ao Dr. Carlos e ao Dr. André por aceitarem e acreditarem na proposta do presente estudo e tornar possível a sua realização. A vocês minha eterna gratidão.

Ao admirável Dr. Pedro Tauil, que acompanhou este estudo desde o início, disponibilizando tempo para me orientar, auxiliar no delineamento do estudo e esclarecer dúvidas, sempre que necessário. A ele que me respondeu sempre prontamente e me recebeu com muito carinho, mesmo eu não estando sob sua responsabilidade.

Aos componentes da banca examinadora que prontamente aceitaram o convite e atenderam imediatamente todas as vezes que necessitei informações a fim de viabilizar a marcação da defesa e que contribuíram significativamente no aprimoramento deste trabalho.

À diretoria do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro por ter permitido o desenvolvimento deste estudo com os neonatos internados no alojamento conjunto.

Às queridas colegas Sandra Cristina Schafer Barreto e Eliane Ishibarro Taira que, desde o início, incentivaram e viabilizaram a realização deste estudo, abrindo as portas da sua clínica e me auxiliaram nos momentos mais difíceis, dentre eles, quando o programa sofreu alterações que implicaram em modificações também na coleta de dados.

Às fonoaudiólogas do programa de triagem auditiva neonatal do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Liliane Barbosa Rodrigues e Virgínia Braz da Silva, que me auxiliaram sempre que necessário, principalmente no período em que necessitei monitorar o aparecimento de neonatos de mães tratadas para malária durante a gestação.

Às mães ou responsáveis pelos recém-nascidos que, apesar do momento delicado e de fragilidade pelo qual estavam passando, consentiram com a participação dos neonatos nesta pesquisa, sem os quais não seria possível o desenvolvimento da mesma.

Aos meus pais, Alda Maria Silva Soares e Antônio Pereira Aurélio, que me deram a vida e me transformaram na pessoa que sou hoje.

Aos meus irmãos Izabel, Antônio Carlos e Cristiane, que, mesmo de longe, torcem incondicionalmente por mim e se alegram com minhas conquistas.

À nossa querida “Maga”, o anjo da guarda que Deus nos enviou para cuidar e dar amor ao nosso filho Otávio. A pessoa com quem pude contar sempre que necessitei me ausentar, que me deu tranquilidade e a certeza que meu filho estava em ótimas mãos. A ela que, muitas vezes, abriu mão da sua própria família em prol da nossa, que abdicou de suas férias para cuidar do Otávio enquanto eu produzia este trabalho. Não existem palavras que demonstrem a minha gratidão por você.

As minhas alunas, Beatriz Albina Dondoni e Andreza Alves de Souza, que me auxiliaram incansavelmente e trabalharam com ética e responsabilidade na coleta de dados no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, que ocorreu não somente nos dias úteis, mas também aos finais de semana e feriados.

À minha colega Viviane Castro de Araújo que me atendeu prontamente sempre que necessário e sanou minhas dúvidas inúmeras vezes, além de dar dicas valiosas na construção deste trabalho.

A fonoaudióloga e amiga, Amanda Carvalho, que me recebeu com muito carinho em sua residência na maior parte das vezes que necessitei ir a Brasília, quando não mais residia na cidade.

“Decidi não esperar as oportunidades e sim, buscá-las. Decidi ver cada dia como uma nova oportunidade de ser feliz.”

Walt Disney

RESUMO

Introdução: Estudos comprovam os efeitos ototóxicos dos antimaláricos em pessoas que fazem uso destes medicamentos, porém pouco se sabe sobre a toxicidade destes fármacos no sistema auditivo de neonatos quando ingeridos pelas mães no período gestacional. **Objetivo:** Verificar a incidência de perda auditiva em neonatos de mães tratadas para malária durante a gestação. **Métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo, de coorte retrospectivo, desenvolvido no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro e na clínica de Avaliação e Reabilitação da Audição - Limiar, ambos em Porto Velho, Rondônia. Compuseram a amostra, 527 recém-nascidos divididos em dois grupos: grupo exposto e grupo não exposto. O primeiro grupo foi composto por 32 neonatos de mães que fizeram uso de antimalárico no período gestacional, porém sem qualquer outro indicador de risco para a deficiência auditiva associado e o segundo, por 495 recém-nascidos sem qualquer indicador de risco para a deficiência auditiva na infância. A coleta de dados ocorreu de setembro de 2014 a dezembro de 2015. Para a coleta realizou-se entrevista com as genitoras e/ou responsáveis pelo recém-nascido, investigação nos prontuários dos neonatos e das genitoras, bem como no cartão de vacina do recém-nascido e no cartão de gestante, banco de dados da triagem auditiva neonatal do hospital supracitado e no banco de dados da clínica Limiar. Os dados compilados foram tabulados e submetidos aos testes estatísticos ANOVA e Igualdade de Duas Proporções, ambos com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Além disso, foi calculado o risco relativo dos recém-nascidos de ambos os grupos falharem nas emissões otoacústicas transientes da orelha esquerda. **Resultados:** Todos os neonatos do grupo exposto, avaliados por meio do registro das emissões otoacústicas transientes associado à realização do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático, passaram na triagem auditiva neonatal logo no primeiro exame. No entanto, dos 495 recém-nascidos que compõem o grupo não exposto, 30 apresentaram falha e foram retestados. Destes, apenas um continuou apresentando falha bilateral, sendo encaminhado para avaliação diagnóstica, na qual foram evidenciados resultados dentro da normalidade. Nos neonatos do grupo exposto, a infecção pelo *Plasmodium vivax* foi a mais frequente, mostrando distribuição semelhante entre os trimestres gestacionais, sendo a cloroquina o antimalárico mais utilizado e o tratamento medicamentoso realizado mais frequentemente no terceiro trimestre gestacional, porém tais achados não mostraram

influência nos achados audiológicos dos neonatos estudados. **Conclusão:** O presente estudo não identificou casos de perda auditiva nos neonatos de mães que fizeram uso de antimaláricos (Cloroquina, Coartem®, Quinina e Primaquina) na gestação.

Palavras-chave: Antimaláricos; Recém-nascido; Audição; Perda auditiva; Gravidez

ABSTRACT

Background: Studies have demonstrated the ototoxic effects of antimalarials on users, but little is known regarding the toxicity of these drugs in the newborn auditory system when administered to the mother during pregnancy. **Objective:** To determine the incidence of hearing loss in neonates born to mothers treated for malaria during pregnancy. **Methods:** This quantitative retrospective cohort study was conducted at Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro and at *Limiar*, a private clinic for Hearing Assessment and Rehabilitation. Both institutions are located in Porto Velho, state of Rondonia, northern Brazil. The sample consisted of 527 neonates divided into two groups: exposed and unexposed groups. The exposed group consisted of 32 neonates born to mothers who received antimalarial treatment during pregnancy, but without other risk indicators for associated hearing impairment. The unexposed group consisted of 495 neonates without risk indicators for childhood hearing impairment. Data were collected from September 2014 to December 2015 by interviewing the infant's mother and/or legal guardian and by reviewing infants' and mothers' medical records as well as in the infant's vaccination card, the mother's health card, the newborn hearing screening databases of the above-mentioned institutions. Data were statistically analyzed by analysis of variance (ANOVA) and testing the equality of two proportions. For both tests, the level of significance was set 5% ($p \geq 0.05$). For both groups, the relative risk of infants failing the transient evoked otoacoustic emission screening of the left ear was also calculated. **Results:** All neonates in the exposed group, evaluated by transient evoked otoacoustic emission recording combined with and automated brainstem auditory evoked potential testing, passed the first newborn hearing screening test. Of 495 neonates in the unexposed group, 30 failed and were retested. Of these, only one continued to show bilateral failure and was referred for diagnostic assessment, whose results were within the normal range. In the exposed group, infection with *Plasmodium vivax* was the most common cause of malaria, with similar distribution across pregnancy trimesters. Chloroquine was the most frequently used drug, and antimalarial treatment was most commonly performed in the third trimester. However, these findings had no influence on the audiological findings of the neonates under study. **Conclusion:** The present study detected no cases of hearing loss in neonates born to mothers who received antimalarials (chloroquine, Coartem®, quinine, and primaquine) during pregnancy.

Keywords: Antimalarials; Infant, Newborn; Hearing; Hearing loss; Pregnancy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Tratamento das infecções pelo *P. malariae* para todas as idades e das infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* em gestantes e crianças com menos de 6 meses, com cloroquina em 3 dias 30
- Figura 2** - Esquema recomendado para prevenção das recaídas frequentes por *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina semanal em 12 semanas 30
- Figura 3** - Esquema recomendado para tratamento das infecções não complicadas por *P. falciparum* no primeiro trimestre da gestação e crianças com menos de 6 meses, com quinina em 3 dias e clindamicina em 5 dias 31
- Figura 4** - Fluxograma da composição da amostra referente ao período de setembro de 2014 a fevereiro de 2015 41
- Figura 5** - Fluxograma da complementação da amostra a partir da coleta realizada de março a dezembro de 2015 42
- Figura 6** - Fluxograma da composição do Grupo Exposto quanto ao período de coleta..... 42
- Figura 7** – Esquema representativo dos procedimentos realizados no período de setembro de 2014 a fevereiro de 2015 47
- Figura 8** - Esquema representativo dos procedimentos realizados no período de março a dezembro de 2015 49

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Comparação das variáveis idade gestacional e peso ao nascimento entre os grupos 53
- Tabela 2** – Distribuição dos RN do GE quanto ao tipo e período de infecção por malária..... 54
- Tabela 3** – Distribuição dos RN do GE quanto ao tipo de antimalárico utilizado e o período de administração 54
- Tabela 4** – Comparação entre os resultados das EOAT de acordo com a orelha testada, no primeiro teste 56
- Tabela 5** – Tabela 5 – Risco relativo de falha nas EOAT da orelha esquerda em neonatos expostos ao antimalárico no período gestacional..... 56

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AC	Acre
ALCON	Alojamento Conjunto
AM	Amazonas
ANOVA	Analysis of variance
AP	Amapá
dB	Decibel
dBNA	Decibel nível de audição
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas Transientes
EFI	Ensino Fundamental Incompleto
EFC	Ensino Fundamental Completo
EMI	Ensino Médio Incompleto
EMC	Ensino Médio Completo
ESI	Ensino Superior Incompleto
ESC	Ensino Superior Completo
g	Gramas
GE	Grupo Exposto
GNE	Grupo Não-Exposto
HBAP	Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro
IG	Idade Gestacional
IRDA	Indicador de Risco para a Deficiência Auditiva
JCIH	Joint Committe of Infant Hearing
mg/kg	Miligramas por quilo
n	Número
OD	Orelha direita
OE	Orelha esquerda
<i>P</i>	Plasmódium
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PEATE-A	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático

PIG	Pequeno para a idade gestacional
P-valor	Nível de significância estatística
Ref.	Referência
RN	Recém-nascido
RO	Rondônia
SUS	Sistema Único de Saúde
TAN	Triagem Auditiva Neonatal
TANU	Triagem Auditiva Neonatal Universal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
%	Porcentagem
*	Significância estatística
<	Menor
≤	Menor ou igual

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	18
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
1.1 DESENVOLVIMENTO DA VIA AUDITIVA	21
1.2 TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL	22
1.3 INDICADORES DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA AUDITIVA NA INFÂNCIA	23
1.4 MALÁRIA E ANTIMALÁRICOS NO PERÍODO GESTACIONAL	25
1.5 ANTIMALÁRICOS E AUDIÇÃO	32
1.6 RELAÇÃO DO USO DE ANTIMALÁRICO NA GESTAÇÃO E PERDA AUDITIVA NOS NEONATOS	34
2 OBJETIVOS	37
2.1 OBJETIVO GERAL	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3 MÉTODOS	38
3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA	38
3.2 LOCAL DA PESQUISA	38
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	39
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	39
3.5 POPULAÇÃO E AMOSTRA	40
3.5.1 Caracterização da Amostra	43
3.6 MATERIAIS	43
3.6.1 Parâmetros do equipamento MADSEN AccuScreen® (GN Otometrics)	45
3.7 PROCEDIMENTOS	45
3.7.1 Coleta de dados de setembro de 2014 a fevereiro de 2015	45
3.7.2 Coleta de dados de março a dezembro de 2015	48
3.8 ANÁLISE DOS DADOS	50
3.9 ASPÉCTOS BIOÉTCOS	51
4 RESULTADOS	52
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	52
4.2 CARACTERIZAÇÃO DO GE QUANTO AO TIPO E PERÍODO DA INFECÇÃO, MEDICAMENTO UTILIZADO E TRIMESTRE NO QUAL FOI ADMINISTRADO.....	53

4.3 RESULTADO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES (EOAT) DE ACORDO COM A ORELHA, NO TESTE E RETESTE, PARA AMBOS OS GRUPOS	55
4.4 RESULTADOS DA TAN EM AMBOS OS GRUPOS	57
4.5 DIAGNÓSTICO AUDIOLÓGICO	57
5 DISCUSSÃO	59
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	59
5.2 MALÁRIA E ANTIMALÁRICOS NO PERÍODO GESTACIONAL	60
5.3 AUDIÇÃO DOS NEONATOS EXPOSTOS E NÃO EXPOSTOS AO ANTIMALÁRICO NO PERÍODO GESTACIONAL	62
6 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	68
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	77
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	80
ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL DE BASE DR. ARY PINHEIRO	81
ANEXO C - CARTA DE ANUÊNCIA DA CLÍNICA LIMIAR	82

INTRODUÇÃO

A audição é extremamente importante para a aquisição da comunicação oral. A integridade do sistema auditivo periférico e central e a exposição às experiências auditivas constituem um pré-requisito para a aquisição e o desenvolvimento normal da linguagem (1). Além disso, a audição é essencial nas relações interpessoais e com o meio ambiente (2).

Deste modo, a deficiência auditiva nos primeiros anos de vida de uma criança pode interferir na aquisição e no desenvolvimento da fala e da linguagem (3,4). Qualquer tipo de perda auditiva pode comprometer além da linguagem, o aprendizado, o desenvolvimento cognitivo e a inclusão social da criança. Por estes motivos o diagnóstico da deficiência auditiva deve ser realizado o mais precocemente possível (5).

A realização da Triagem Auditiva Neonatal (TAN) de rotina é capaz de detectar precocemente alterações auditivas que poderão interferir na vida do indivíduo (6,7). Nos casos de deficiência auditiva permanente, o diagnóstico e a intervenção antes dos seis meses de idade possibilitam melhores resultados no desenvolvimento da função auditiva, da linguagem, da fala e do processo de aprendizagem (8).

A malária é a doença infecciosa endêmica mais importante da Amazônia brasileira, pela sua ampla difusão na região, a alta incidência, os impactos na morbimortalidade e difícil controle (9).

Dentre os nove estados que compõem a Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), Rondônia ocupa a segunda e a terceira colocação em casos registrados de malária, entre os anos de 2002 e 2011 (10).

Em 2006 os municípios de Cruzeiro do Sul (AC), Manaus (AM) e Porto Velho (RO) foram responsáveis por 22,59% do total de casos de malária na Amazônia (10).

Assim como as crianças e os primoinfectados, as gestantes estão sujeitas à maior gravidade, principalmente se infectadas pelo *Plasmodium falciparum*, sendo o diagnóstico precoce e o tratamento correto e oportuno os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária (11).

Entre as complicações da malária materna nos conceitos, estudos registram casos de abortos (12,13), natimortalidade (13), prematuridade (12,14-16) e baixo peso ao nascer (12,14-18).

O número de lâminas positivas em grávidas no município de Porto Velho (RO), levantado em 2010, evidenciou 331 casos, entre área rural e urbana, obtendo 48 casos de *P. falciparum*, 280 casos de *P. vivax* e 3 casos de malária mista (*P. falciparum* + *P. vivax*) (19).

Estudos comprovam os efeitos ototóxicos dos antimaláricos em pessoas que fazem uso destes fármacos (20-25), porém pouco se sabe a respeito a toxicidade destes no sistema auditivo de neonatos quando ingeridos pelas mães ainda na gestação.

Estudos relatam que a cloroquina, por atravessar a placenta, pode ser ototóxica para os fetos (21,26).

Pesquisa realizada no hospital público referência da capital de Rondônia, no ano de 2014, com o objetivo de caracterizar os resultados da TAN quanto ao tipo de infecção com risco de transmissão vertical apresentada pela mãe, evidenciou que a malária é a infecção mais prevalente (35,4%) nas mães cujos filhos foram atendidos pelo programa e a prevalência de falha na TAN foi de 1,5% (27).

Estudo realizado em 2004 com 725 crianças e adolescentes de Moçambique evidenciou que 12 destes tinham histórico de tratamento para malária no período gestacional, sendo que todos foram diagnosticados com perda auditiva neurosensorial, sete de grau profundo e cinco entre moderado e severo (28).

Em Porto Velho (RO), foram constatados 11,8% (n=2) de casos de perda auditiva em crianças de zero a três meses de idade cujas mães fizeram uso de antimalárico durante a gestação. As duas crianças foram diagnosticadas com perda auditiva unilateral do tipo neurosensorial de grau leve (29).

Pesquisa realizada no programa de TAN do hospital supracitado evidenciou que os neonatos de mães tratadas para a malária na gravidez apresentam prevalência de falha na TAN de 6,7% e 5.64 vezes mais chance de falhar do que os recém-nascidos (RN) de mães não tratadas (30), sendo constatado em outro estudo, realizado no mesmo programa, 3% de perda auditiva em RN de mães tratadas para malária gestacional (31).

Porém, as poucas publicações existentes (29-32) não isolam o fator utilização de antimalárico no período gestacional dos demais indicadores de risco para audição na infância (IRDA).

A necessidade de avaliar o efeito da utilização de antimaláricos no período gestacional na audição do neonato sem a possibilidade da influência de outros IRDA justifica o presente estudo.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 DESENVOLVIMENTO DA VIA AUDITIVA

Os primeiros anos têm sido considerados como um período importante para o desenvolvimento das habilidades auditivas e de linguagem. É nesta fase que ocorre as experiências sonoras e modelagem do sistema auditivo por exposição à fala, e essa experiência auditiva contribui para o processo de maturação do sistema auditivo central, garantindo o desenvolvimento normal da audição e da linguagem (1).

O feto de nove semanas gestacionais tem a orelha externa representada por uma elevação marginal e um sulco anterior ao primeiro sulco branquial. Esta elevação posteriormente será o pavilhão, e o sulco, o conduto auditivo externo. A orelha média, que contém os ossículos, parte da primeira bolsa faríngea que cresce em direção ao sulco branquial. Já, a orelha interna é representada pelo sistema endolinfático, que inclui o tecido mesenquimal. Em seu interior há uma vascularização que formará o sistema perilinfático do labirinto, e este será formado pela cápsula ótica cartilaginosa. Na 23ª semana, a cóclea atinge a sua total dimensão com espaços perióticos bem definidos e formados (33). Sendo assim, o desenvolvimento anatômico e fisiológico do sistema auditivo periférico está completo no quinto mês de vida intra-uterina, sendo possível e passível estudá-lo nos períodos pré-natal, neonatal e pós-natal (34).

Outros autores dividem a maturação da via auditiva até o tronco encefálico em duas fases, sendo a primeira a maturação da parte periférica, que é finalizada por volta do sexto mês de vida intra-uterina, e a segunda quando as vias auditivas, ao longo do sistema nervoso central, tornam-se mielinizadas. Esta fase inicia-se após o nascimento e completa-se por volta dos 18 meses de vida pós-natal (35-37).

A maturação da resposta auditiva estará concluída devido à mielinização das fibras nervosas, garantindo a condução dos impulsos nervosos aos centros corticais correspondentes. Devido à maturação ainda não estar concluída, os neonatos mantêm respostas auditivas reflexas (38).

Ao iniciar o processo de maturação, as respostas reflexas entram em processo de inibição, e ao se concluir, o sistema nervoso central irá comandar toda essa função (38).

1.2 PROGRAMA DE TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL

A Triagem Auditiva Neonatal (TAN) tem por finalidade a identificação precoce da deficiência auditiva em neonatos e lactentes e é composta por um conjunto de ações que devem ser realizadas para a atenção integral à saúde auditiva na infância: triagem, monitoramento e acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem, diagnóstico e (re)habilitação auditiva (8).

Recomenda-se que a TAN seja universal, ou seja, avalie no mínimo 95% dos RN vivos (39-41), visto que em aproximadamente metade dos neonatos diagnosticados a deficiência auditiva é de origem idiopática, não estando associada à existência de indicadores de risco para a deficiência auditiva na infância (IRDA). Sendo assim, a TAN seletiva, realizada somente nos neonatos com IRDA, identifica apenas 50% dos deficientes auditivos (42-44).

Segundo o *Joint Committee of Infant Hearing* (JCIH), a Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) deve ser realizada até o primeiro mês de vida, e em caso de falha na triagem, o diagnóstico audiológico deve ser realizado até o terceiro mês de vida, e se houver confirmação da alteração auditiva a intervenção deve ter início até o sexto mês (40). O Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA) recomenda que 95% dos lactentes diagnosticados com perdas auditivas bilaterais permanentes iniciem o uso da amplificação sonora no prazo de um mês após o diagnóstico (41).

Preconiza-se ainda que a TANU seja realizada em todos os RN antes da alta hospitalar por meio de medidas eletrofisiológicas (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - PEATE) e/ou eletroacústicas (registro das Emissões Otoacústicas – EOA – por estímulo transiente ou produto de distorção) (40,41).

No caso de RN sem IRDA, o método mais recomendado é o registro das EOA por estímulo transiente (EOAT) ou produto de distorção (EOAPD), devendo os neonatos com IRDA serem triados com utilização do PEATE automático (PEATE-A) na intensidade de 35dBNA, que possibilita a identificação de perdas auditivas cocleares, retrococleares, sensoriais e neurais, incluindo o espectro da neuropatia auditiva, podendo este ser associado à realização das EOA (41).

Os neonatos de baixo risco que apresentarem falha no registro das EOA devem ser reavaliados dentro de 30 dias, sendo que ambas as orelhas deverão ser retestadas, mesmo que a falha tenha ocorrido de forma unilateral (40,41).

Ainda, em caso de falha na EOA recomenda-se a utilização do PEATE-A antes da alta hospitalar ou no retorno para reteste, a fim de diminuir o número de encaminhamentos desnecessários para diagnóstico. A triagem é considerada satisfatória se os resultados obtidos no PEATE-A forem normais em ambas as orelhas. A persistência do resultado falha na TAN consiste em encaminhamento para a etapa de diagnóstico médico otorrinolaringológico e avaliação fonoaudiológica completa (41).

Para os RN com IRDA que apresentam resultados satisfatório no PEATE-A, preconiza-se o monitoramento da função auditiva até aos três anos de idade, e em caso da ausência de resposta, indica-se o encaminhamento imediato para os serviços de diagnóstico (41).

O JCIH refere que alguns programas adotam a metodologia combinada (EOA e PEATE-A) a fim de diminuir a taxa de falhas na alta e a necessidade subsequente de acompanhamento ambulatorial, sendo que ao utilizar esta metodologia, os neonatos com resultado “falha” nas EOA e “passa” no PEATE-A, são considerados “passa” na TAN (40).

Para crianças de zero a seis meses de idade o diagnóstico audiológico deve ser composto por: histórico da criança e da família; realização de PEATE evocado por cliques a fim de avaliar a integridade da via auditiva; realização de PEATE evocado por tons transientes por via aérea e, quando necessário, por via óssea, a fim de determinar o limiar por frequência e definir o grau da perda auditiva, por orelha; EOA por estímulo transiente ou produto de distorção; timpanometria com sonda de 1000Hz; observação clínica do comportamento auditivo e avaliação otorrinolaringológica (40).

1.3 INDICADORES DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA AUDITIVA NA INFÂNCIA

Os principais indicadores de risco para a deficiência auditiva (IRDA) na infância publicados mais recentemente na literatura pertinente, englobam:

- ✓ Preocupação dos pais ou cuidadores com o desenvolvimento da criança, da audição, da fala ou da linguagem (8,40,41);
- ✓ História família de deficiência auditiva desde a infância (8,40,41);
- ✓ Consanguinidade (8,41);
- ✓ Permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) por mais de cinco dias (8,40,41);
- ✓ Utilização, independente da permanência, de ventilação extracorpórea, ventilação assistida, exposição a drogas ototóxicas (antibióticos aminoglicosídeos e/ou diuréticos de alça) (8,40,41);
- ✓ Hiperbilirrubinemia que exija exangueotransfusão (40);
- ✓ Anóxia perinatal grave, apgar neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto ou de 0 a 6 no quinto minuto, peso ao nascer inferior a 1500 g, nascimento pré-termo ou pequeno para a idade gestacional (8,41);
- ✓ Infecções congênicas por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis) (8,40,41);
- ✓ Infecção congênita por HIV (8,41);
- ✓ Anomalias crânio-faciais envolvendo orelha e osso temporal (8,40,41);
- ✓ Síndromes genéticas associadas à deficiência auditiva (Waaldenburg, Alport, Pendred, entre outras) (8,41);
- ✓ Síndromes associadas a perda auditiva, progressiva ou tardia, tais como neurofibromatose, osteopetrose e síndrome de Usher (40);
- ✓ Distúrbios neurodegenerativos como a Síndrome de Hunter (40) ou a ataxia de Friedreich e a síndrome de Charcot-Marie-Tooth (8,40,41);
- ✓ Infecções bacterianas ou virais pós-natais como meningite, herpes catapora (8,40,41), sarampo, citomegalovírus (8,41);
- ✓ Traumatismo craniano (8,40,41);
- ✓ Quimioterapia (8,40,41).

Apesar de não estar listado como IRDA pelos órgãos relacionados a TAN, a infecção pelo Zika vírus durante a gestação merece ser mencionada nesta seção dada a realidade vivida no Brasil. Estudo recente, realizado com 70 neonatos, evidenciou que a prevalência de perda auditiva em neonatos de mães infectadas pelo Zika vírus durante a gestação é semelhante a prevalência de alterações auditivas causadas pelas demais infecções congênicas. No referido estudo, cinco (7%) neonatos apresentaram perda auditiva neurossensorial, sendo que todos tinham microcefalia

severa. Um dos RN foi submetido à avaliação após o tratamento com antibiótico ototóxico, sendo por esta razão excluído no momento de realizar o cálculo da prevalência da deficiência auditiva na amostra estudada. Sendo assim, a prevalência de perda auditiva neurossensorial em RN de mães infectadas pelo Zika vírus durante a gestação foi de 5,8% (4/69) (45).

1.4 MALÁRIA E ANTIMALÁRICOS NO PERÍODO GESTACIONAL

A malária é causada por infecção das hemácias por protozoários parasitos do gênero *Plasmodium* e transmitida para seres humanos pelas fêmeas dos mosquitos *Anopheles*. As quatro espécies que infectam os seres humanos são o *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. vivax*, sendo que começam a surgir também infecções pelo *P. knowlesi* (parasito da “malária macaco”), no sudeste Asiático (46).

A transmissão da malária também pode ocorrer a partir de transfusões de sangue, de transplantes de órgãos, da utilização de seringas contaminadas e por transfusão placentária, da gestante para o filho (malária congênita) antes ou durante o parto (10).

No Brasil, a malária está basicamente restrita à Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins). Em 2006, os municípios de Cruzeiro do Sul (AC), Manaus (AM) e Porto Velho (RO) foram responsáveis por 22,59% do total de casos de malária na Amazônia (10).

Assim como as crianças e os primoinfectados, as gestantes estão sujeitas à maior gravidade, principalmente, se infectadas pelo *P. falciparum* (11).

A malária na gestação é potencialmente grave, sendo causa indireta de morbidade e mortalidade perinatal, especialmente no terceiro trimestre de gestação, com evidência de menor ocorrência nos primeiros trimestres (47). As gestantes que residem em áreas endêmicas, que apresentam infecção placentária, principalmente as primigestas, apresentam maior risco de desenvolver anemia e alteração na circulação útero-placentária, causando deficiência de nutrientes e contribuindo para o baixo peso ao nascimento, em virtude da prematuridade ou retardo no crescimento intrauterino, e mortalidade infantil (18).

Em 2010, o número de lâminas em grávidas no município de Porto Velho, foi de 331 positivos, entre área rural e urbana, obtendo 48 casos de *P. falciparum*, 280 casos de *P. vivax* e 3 casos de malária mista (*P. falciparum* + *P. vivax*) (19).

Estudo realizado no hospital público referência do estado de Rondônia, com o objetivo de caracterizar os resultados da TAN quanto ao tipo de infecção com risco de transmissão vertical apresentada pela mãe, evidenciou que a malária é a infecção mais prevalente (35,4%) nas mães cujos filhos foram atendidos pelo programa (27).

Em pesquisa realizada na cidade de Rio Branco (AC) foram analisados 445 prontuários de grávidas com malária e constataram que 52,8% das gestantes foram infectadas pelo *P. vivax*, 43,8% pelo *P. falciparum* e 3,4% por ambos parasitas (malária mista). Gestantes infectadas pelo *P. falciparum* obtiveram alterações clínico-laboratoriais, sendo observadas alterações de hemoglobina, hematócrito, creatinina, uréia, bilirrubinas e glicose. Entre as complicações nos neonatos, foram registrados: abortos (1,3%), prematuridade (1,1%) e baixo peso ao nascer (1,1%) (48).

Estudo realizado em Ibadan, no sudoeste da Nigéria, constatou associação entre malária materna durante a gravidez e peso do neonato ao nascer ($p = 0,007$), o qual mostrou-se menor em RN do grupo exposto à malária gestacional (49).

Em Benin City, também na Nigéria, foi realizado um estudo com 199 mulheres grávidas, das quais 60 (30%) relataram ter tido malária durante o terceiro trimestre gestacional, e a maioria delas (85%) referiu ter realizado tratamento com cloroquina. Quase todas relataram que o fármaco foi eficaz (98%) e bem tolerado (80%). Das 199 gestantes, 148 (74%) tiveram parto prematuro e 12 (6%) neonatos apresentaram baixo peso ao nascer (15).

Outro estudo, desenvolvido no município de Porto Velho (RO), analisou a prevalência de partos prematuros em mulheres infectadas por malária, no período de 2001 a 2003, por meio da análise de prontuários. Os autores constataram que a infecção por malária leva à ocorrência de partos prematuros, resultando em 927 nascimentos antecipados. Desse total, 7,3% estava relacionado com a malária, evidenciando que 30,4% das crianças nasceram com extremo baixo peso, 13,6% com muito baixo peso e 26,1% com baixo peso. Os autores verificaram ainda que 19 (82,6%) neonatos tiveram como destino o berçário e 4 (17,4%) foram natimortos. Esses dados constataram que a infecção por malária está relacionada a péssimos resultados perinatais (14).

Em Manaus (AM) foi desenvolvida uma pesquisa com mulheres grávidas diagnosticadas com malária, atendidas pelo ambulatório da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, no período de março de 2005 a março de 2007. Foram identificados 535 episódios de malária em 417 gestantes, evidenciando maior ocorrência de infecção por *P. vivax* (78,69%) seguido por *P. falciparum* (20,56%) e, com menor percentual, pela associação dos dois parasitos, malária mista (0,75%). A alteração no curso da gestação foi muito frequente em gestantes durante o episódio agudo de malária, sendo muito mais frequente a ameaça de interrupção do que a interrupção da gestação, cuja ocorrência foi baixa. O risco de apresentar alterações no curso da gestação na vigência de um episódio de malária parece ser semelhante independentemente da idade, paridade ou antecedentes de malária (47).

Em estudo realizado na cidade de Macapá (AP), foi constatado que a infecção por *P. vivax* foi a mais frequente (56%), quando comparada com o *P. falciparum* (35%) e a forma mista (9%), sendo o terceiro trimestre gestacional o de maior ocorrência (p-valor<0.0001), tanto para infecções pelo *P. vivax* como pelo *P. falciparum*, quando comparada às ocorridas no primeiro e segundo trimestre. Este estudo constatou que a Cloroquina foi o medicamento mais empregado nos casos de infecção pelo *P. vivax*, sendo todos os casos de *P. vivax* e de *P. falciparum*, no primeiro trimestre gestacional, tratados, respectivamente, com Cloroquina e Quinina + Clindamicina. Entretanto, no segundo e terceiro trimestre, encontrou-se 25/26 episódios de *P. vivax* tratados com a Cloroquina; 14/18 de *P. falciparum* tratados com o Coartem® e 03/05 de malária mista tratado com o Coartem®+Cloroquina (50).

Em estudo do tipo coorte realizado com RN de mães que tiveram malária no período gestacional, de áreas endêmicas da Colômbia, do qual participaram 394 gestantes com malária (27% por *P. falciparum* e 73% por *P. Vivax*) e 1322 sem malária foi evidenciada relação entre a exposição à malária na gestação e o risco maior de baixo peso ao nascer, assim como estatura baixa, retardo no crescimento intrauterino e prematuridade. A frequência de nascimentos prematuros foi maior nas mães com malária por *P. falciparum* do que naquelas com *P. vivax*, porém a infecção por *P. vivax* foi relacionada com efeitos adversos no recém-nascido, baixo peso e retardo no crescimento, de modo semelhante em relação ao *P. falciparum* (16).

Em pesquisa realizada pelo Shoklo Malaria Research Unit, localizado na fronteira entre Tailândia e Birmânia, a fim de examinar os efeitos da malária no período gestacional no desenvolvimento cerebral dos recém-nascidos, evidenciou-se que não

há diferença entre o desenvolvimento cortical dos neonatos cujas mães tiveram malária durante a gestação e realizaram o tratamento em comparação com os neonatos de mães que não foram infectadas. Sendo assim, os autores concluíram que a malária materna não tem um efeito grave no desenvolvimento cerebral do recém-nascido, ao menos na população estudada, que teve acesso à detecção precoce e tratamento eficaz da malária (51).

Em duas áreas endêmicas da Bolívia (zona norte de Guayaramerín na região amazônica, na fronteira com o Brasil, e do distrito de Bermejo, na região sul, na fronteira com a Argentina) foi detectado 7,9% de infecção pelo *P. vivax* em mulheres grávidas que realizaram consultas pré-natais, sendo que em 2,8% dos casos houve infecção da placenta. As mulheres grávidas infectadas pelo *P. vivax* apresentaram frequentemente anemia (6,5%) e tiveram neonatos de baixo peso. Sendo assim, os autores defendem que a infecção por *P. vivax* durante a gravidez está claramente associada a resultados adversos graves e deve ser considerada nas estratégias de prevenção da malária associada à gravidez (17).

No Hospital Universitário da cidade de Jos, no estado de Plateau (Nigéria), 288 recém-nascidos foram avaliados, no período de 1 de Julho de 2006 a 30 de junho de 2008. Foi verificada uma prevalência de 55,2% (n=201) de casos de malária placentária. As mulheres com malária placentária mostraram maior frequência de partos de crianças de baixo peso (32,1%) do que as não infectadas (5,5%). Constatou-se, por fim, que a malária placentária está associada com baixo peso ao nascer (52).

Na mesma instituição supracitada e com a mesma amostra foi realizado um outro estudo que constatou maior ocorrência de malária em crianças de 8 a 28 dias de idade, independente do sexo. As taxas de prevalência de malária congênita e neonatal foram de 6,9% e 24,7%, respectivamente. As manifestações clínicas incluíram febre, tosse, palidez, icterícia e incapacidade de sugar. Um total de 145 (50,3%) RN tinham sintomas de malária, dos quais 56 (61,5%) apresentaram parasitemia da malária. Os sintomas da malária estavam presentes em 35 RN (12,2%) de 59 (20,5%) mães que tiveram sintomas de malária durante a gravidez. O *P. falciparum* foi a única espécie identificada (53).

Estudo realizado com 300 mulheres da tribo indígena Karen (Tailândia), totalizando 376 episódios de malária no primeiro trimestre da gravidez, sendo as infectadas por *P. falciparum* tratadas com quinina (n = 246) e as infectadas por *P. vivax* tratadas com cloroquina (n = 130), evidenciou que não houve aumento das taxas

de anormalidade congênita, morte fetal ou baixo peso ao nascer. Segundo os pesquisadores, estes resultados sugerem que as doses terapêuticas de quinina e cloroquina são seguras para uso no primeiro trimestre de gravidez (54).

A utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina durante a gravidez é controversa. Estas drogas atravessam a placenta e causam anomalias fetais, incluindo a perda de visão, ototoxicidade e disfunção cocleovestibular. No entanto, outros relatos sugerem que tais fármacos podem ser ingeridos de forma segura durante a gravidez (26).

Alguns autores defendem que os antimaláricos que podem ser administrados durante a gravidez são: cloroquina, amodiaquina, quinina, azitromicina, sulfadoxina e pirimetamina, mefloquina, dapsona-cloroproguanil, derivados de artemisinina, atovaquone-proguanil e lumefantrina. Em contrapartida, os mesmos autores referem que a halofantrina, a tetraciclina/doxiciclina e a primaquina não devem ser utilizadas no período gestacional (55).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, as gestantes infectadas por *P. vivax* ou *P. ovale* devem ser tratadas apenas com cloroquina (Figura 1), uma vez que a primaquina é contra-indicada nessas situações devido o alto risco de hemólise fetal (11).

Após um segundo episódio de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* (recaída), toda gestante deverá receber o tratamento convencional com cloroquina e, em seguida, iniciar o esquema de cloroquina semanal profilática, durante 12 semanas, para prevenção de novas recaídas, conforme esquema exposto na figura 2 (11).

Idade/ Peso	Número de comprimidos por dia		
	Cloroquina		
	1º dia	2º dia	3º dia
< 6 meses 1-4 kg	1/4	1/4	1/4
6-11 meses 5-9 kg	1/2	1/4	1/4
1-3 anos 10-14 kg	1	1/2	1/2
4-8 anos 15-24 kg	1	1	1
9-11 anos 25-34 kg	2	2	2
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	3	3

- Cloroquina: comprimidos de 150 mg.
- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
- Todos os medicamentos devem ser administrados em dose única diária.
- Administrar os medicamentos preferencialmente às refeições.
- Não administrar primaquina para gestantes ou crianças menores de 6 meses.

Figura 1 - Tratamento das infecções pelo *P. malariae* para todas as idades e das infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* em gestantes e crianças com menos de 6 meses, com cloroquina em 3 dias
 Fonte: Ministério da Saúde - Guia prático de tratamento da malária no Brasil (Brasil, 2010)

Idade/ Peso	Número de comprimidos por semana
	Cloroquina
< 6 meses 1-4 kg	1/4
6-11 meses 5-9 kg	1/4
1-3 anos 10-14 kg	1/2
4-8 anos 15-24 kg	3/4
9-11 anos 25-34 kg	1
12-14 anos 35-49 kg	1 e 1/2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	2

- Cloroquina: comprimidos de 150 mg.
- Para utilizar esse esquema deve-se ter certeza que o paciente aderiu corretamente ao tratamento convencional.
- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
- Recomendar ao paciente não se esquecer de tomar todas as doses.

Figura 2 - Esquema recomendado para prevenção das recaídas frequentes por *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina semanal em 12 semanas

Fonte: Ministério da Saúde - Guia prático de tratamento da malária no Brasil (Brasil, 2010)

Nos casos de infecção por *P. falciparum* durante o primeiro trimestre de gestação, apenas a quinina associada à clindamicina deve ser administrada, de acordo com esquema exposto na figura 3. No segundo e terceiro trimestres da gestação a combinação de artemeter+lumefantrina (Coartem®) ou artesunato+mefloquina podem ser utilizadas com segurança. A doxiciclina é contraindicada, enquanto a clindamicina pode ser usada com segurança em associação com quinina. Os derivados da artemisinina podem ser usados no primeiro trimestre de gestação em casos de malária grave, caso seja iminente o risco de vida da mãe (11).

Idade/ Peso	Número de comprimidos ou dose por dia		
	1º, 2º e 3º dias		4º e 5º dias
	Quinina	Clindamicina	Clindamicina
< 6 meses* 1-4 kg	1/4 (manhã) 1/4 (noite)	1/4 (manhã) 1/4 (noite)	1/4 (manhã) 1/4 (noite)
Gestantes 12-14 anos (30-49 kg)	1 e 1/2 (manhã) 1 (noite)	1/2 (6 em 6 horas)	1/2 (6 em 6 horas)
Gestantes ≥ 15 anos (≥ 50 kg)	2 (manhã) 2 (noite)	1 (6 em 6 horas)	1 (6 em 6 horas)

* A clindamicina não deve ser usada para crianças com menos de um mês. Nesse caso, administrar quinina na dose de 10mg de sal/kg a cada 8 horas, até completar um tratamento de 7 dias.
- Sulfato de quinina: comprimidos de 500 mg do sal, Clindamicina: comprimidos de 300 mg.
- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.

Figura 3 - Esquema recomendado para tratamento das infecções não complicadas por *P. falciparum* no primeiro trimestre da gestação e crianças com menos de 6 meses, com quinina em 3 dias e clindamicina em 5 dias

Fonte: Ministério da Saúde - Guia prático de tratamento da malária no Brasil (Brasil, 2010)

O Ministério da Saúde, no Manual técnico para gestação de alto risco, recomenda, ainda, o tratamento para *P. vivax* resistente à cloroquina com esquema alternativo composto por quinina, se a infecção for no primeiro trimestre gestacional, e Coartem® (artemeter+lumefantrina), se a infecção ocorrer no segundo e terceiro trimestres (56).

Por fim, o Ministério da Saúde preconiza o tratamento com quinina associada à clindamicina no primeiro trimestre gestacional em caso de malária grave e complicada causada tanto pelo *P. falciparum* quanto pelo *P. vivax* (11).

A Secretaria de Vigilância em Saúde, visando à proteção da gestante e do conceito aos efeitos deletérios da malária, indica a realização do exame da gota espessa em todas as consultas de pré-natal nos estados da Amazônia Legal (56).

Estudo que avaliou aspectos relacionados à infecção por malária, prevenção e tratamento em 220 gestantes do Sudão do Sul evidenciou associação significativa entre a escolaridade e o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da malária (OR = 3,20, 95% CI 1,26-8,16; $p = 0,015$) e concluiu que o nível de instrução, informação e comunicação sobre a prevenção e controle da malária desempenham um papel crucial no aumento e melhoria do uso de medidas de redução de risco de malária (57).

1.5 ANTIMALÁRICOS E AUDIÇÃO

Os sintomas da ototoxicidade relacionados ao uso do fosfato de cloroquina são semelhantes aos provocados pelos aminoglicosídeos, sendo os principais: zumbido, perda auditiva neurossensorial e vertigem. Alguns autores referem que a perda auditiva é comumente de leve a moderada e simétrica. A ototoxicidade é, em geral, considerada irreversível, mas alguns pesquisadores sugerem que o efeito na orelha interna possa ser reversível (21).

Um número significativo de mulheres da tribo indígena Karen (Tailândia), tratadas para malária no primeiro trimestre gestacional, queixou-se de zumbido após o tratamento com quinina (54).

Os efeitos cocleares e vestibulares da quinina isolada e associada a antibióticos ototóxicos foram avaliados em estudo realizado com 84 cobaias. Foi constatada hipoacusia, principalmente nas frequências de 4 e 6 KHz, em duas ou três horas, quando a medicação foi administrada numa única dose, por via intraperitoneal. A administração da quinina por via intratimpânica provocou lesões nas células no órgão de Corti e os autores referiram que quando associada com a aminosidina houve uma potencialização dos efeitos ototóxicos (20).

Em Amsterdam, os efeitos ototóxicos da quinina em pessoas saudáveis e pacientes com malária, ambos com exposição ao mesmo medicamento, foram estudados. Pode-se verificar uma maior diferença nos limiares auditivos dos pacientes com malária quando comparados aos limiares dos pacientes saudáveis. No entanto,

este estudo mostrou que a ototoxicidade induzida pelo quinino é quase completamente reversível, tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com malária (22).

Pesquisa realizada no Canadá com sete gatos que receberam doses de 100 ou 200 mg/kg de cloridrato de quinina por via intramuscular constatou mudanças, de 10 a 40 dB, nos limiares auditivos de todos os animais, cerca de 30 minutos após a administração, porém alguns animais mostraram recuperação durante o curso da investigação (58).

Em contrapartida, outro estudo internacional realizado com cobaias que receberam por via intravenosa 10-30 mg/Kg de quinina demonstrou aumento significativo nos limiares referentes às fibras observadas, porém segundo os autores a quinina não afeta a integridade da cóclea, embora pareça afetar a sensibilidade coclear (59).

Pesquisadores avaliaram os efeitos da combinação da artemisina com mefloquina na função auditiva de pacientes com malária *falciparum* aguda não complicada. Antes da primeira dose e sete dias após o tratamento foram feitos exames de audiometria, timpanometria e PEATE. No entanto, os exames realizados após o tratamento não demonstraram sinais de alteração auditiva (60), em consonância com o verificado em pesquisas supracitadas (22,58).

Em Munique, na Alemanha, 97 indivíduos com malária foram avaliados com intuito de comparar a ototoxicidade, tolerabilidade e eficácia da combinação quimioterápica à base de artemisina com a de quinina e atovaquona/proguanil no tratamento da malária *falciparum*. Estes sujeitos foram agrupados aleatoriamente para receber o medicamento. A audiometria tonal e as EOA revelaram alterações auditivas cocleares transitórias em pacientes tratados com quinina, mas a avaliação do PEATE não evidenciou lesões de tronco cerebral por indução das drogas. Em contrapartida, a ingestão oral de artemeter+lumefantrina não ocasionou efeitos auditivos nos sujeitos estudados (25).

Há evidências também do efeito ototóxico dos antimaláricos (quinina, quinidina e cloroquina) no sistema olivoclear eferente, o qual inerva as células ciliadas da cóclea protegendo-as contra danos decorrentes da exposição a elevados níveis de pressão sonora. Segundo os autores, este sistema é alvo direto dos compostos ototóxicos dos antimaláricos (23).

Estudo do tipo caso controle, realizado em Moçambique, a fim de verificar os efeitos auditivos do co-artemeter (artemeter + lumefantrina), constatou que os sujeitos do grupo caso, que realizaram o tratamento com o fármaco referido, apresentaram perda auditiva significativa em todas as frequências, exceto em 250 e 500Hz (p-valor variou de <0,001 a 0,04). Os autores concluíram que o tratamento da malária não complicada, com co-artemeter está associada à perda auditiva, possivelmente a partir de sinergia entre agentes potencialmente ototóxicos em combinação (24).

Estudo recente realizado com 213 crianças e adolescentes usuários de uma unidade básica de saúde do município de Porto Velho (RO), dos quais 32 (15%) tiveram malária e realizaram o tratamento medicamentoso e 181 (85%) não foram acometidos por malária e, portanto, não realizaram tratamento com antimaláricos, a fim de caracterizar os resultados da triagem auditiva destes sujeitos, constatou que 87% (n=28) dos que foram tratados para malária apresentaram triagem auditiva dentro da normalidade e 13% (n=4) apresentaram resultados alterados e das crianças e adolescentes que não realizaram tratamento com antimaláricos, 83% (n=152) apresentaram resultados normais na triagem auditiva e 17% (n=30) apresentaram resultados alterados (61).

1.6 RELAÇÃO DO USO DE ANTIMALÁRICO NA GESTAÇÃO E PERDA AUDITIVA NOS NEONATOS

O antimalárico mais recomendado no tratamento da malária durante a gestação, para tratamento da malária *Vivax*, é a cloroquina (11,56,62) apesar de não existir um consenso sobre a segurança das doses recomendadas. As doses de cloroquina utilizadas parecem expor proporcionalmente tanto as mulheres grávidas quanto os fetos, pois a transferência da substância ocorre via placentária e pelo leite materno (63).

Em 1968, a orelha interna de um natimorto de mãe que fez uso de fosfato de cloroquina durante a gravidez foi estudada e observou-se ausência de células ciliadas e redução no número de células de sustentação e células ganglionares. No entanto, não encontraram alterações na estria vascular nem nas estruturas labirínticas (64).

Estudo realizado com 725 crianças e adolescentes de Moçambique, que fizeram uso de antimaláricos, dos quais 12 sujeitos, com idades entre 1,5 e 12 anos, haviam sido também expostos ao antimalárico no período gestacional, constatou que todas as crianças cujas mães realizaram tratamento para malária durante a gestação (n=12) apresentaram perda auditiva do tipo neurosensorial, sendo sete de grau profundo e cinco entre moderado e severo. Os antimaláricos utilizados por estas mulheres foram: Cloroquina (40%), Cloroquina associada a Quinina (20%) e Quinina associada a Fansidar. A autora deste estudo afirma que os antimaláricos podem causar ototoxicidade devido a lesões que podem infligir na cóclea. Segundo ela, a lesão coclear afeta inicialmente as células ciliadas externas, geralmente as altas frequências, sendo o zumbido e a vertigem os sintomas mais frequentes associados à ototoxicidade (28).

Em Porto Velho, um estudo realizado a fim de caracterizar o programa de TAN de um hospital público da capital, verificou que a malária é a infecção com risco de transmissão vertical mais prevalente entre as mães. Entretanto, dos RN diagnosticados no estudo nenhum foi exposto ao tratamento para malária no período gestacional (65).

Em contrapartida, estudo realizado no mesmo município constatou 11,8% (n=2) de casos de perda auditiva em crianças de zero a três meses de idade cujas mães fizeram uso de antimalárico durante a gestação, sendo as duas crianças diagnosticadas com perda auditiva do tipo neurosensorial de grau leve unilateral (29).

Em outra pesquisa desenvolvida na mesma cidade, com 66 RN de mães que fizeram uso de antimalárico na gestação, dois foram diagnosticados com perda auditiva, sendo que um apresentou perda auditiva neurosensorial de grau profundo unilateral e o outro perda auditiva condutiva de grau leve bilateral. Neste estudo, 86,4% das mães foram tratadas com cloroquina, porém três delas utilizaram a primaquina, sendo o RN diagnosticado com perda auditiva neurosensorial de grau profundo filho de uma dessas mulheres. Este estudo evidenciou que a prevalência de deficiência auditiva nos RN estudados foi de 2:66 (3%), porém se forem analisados somente os que fizeram uso de primaquina a ocorrência foi de 1:3 (33,3%) (32).

Estudo realizado no hospital público referência do estado de Rondônia, a fim de verificar a prevalência de perda auditiva em neonatos de mães tratadas para malária no período gestacional, que avaliou 35 RN, constatou uma prevalência de 3% (n=1) de deficiência auditiva na população estudada. O RN diagnosticado nasceu a

termo (37 semanas), porém foi pequeno para a idade gestacional (PIG) e, além da mãe ter tido malária e ter feito uso de antimalárico durante a gestação, o neonato foi exposto a medicação ototóxica (gentamicina) por nove dias e teve hiperbilirrubinemia a nível de exsanguíneotransfusão. O *Plasmodium* contraído pela mãe foi do tipo *vivax*, no primeiro trimestre gestacional e o antimalárico utilizado foi a cloroquina, durante os três trimestres gestacionais (31).

O estudo mais recente publicado na literatura, que buscou estudar a audição de neonatos de mães que utilizaram drogas antimaláricas durante a gestação, comparou os resultados da TAN de neonatos expostos a antimaláricos no período gestacional (n=30) com resultados de neonatos não expostos a tais fármacos durante a gestação (n=254). Os autores constataram que a prevalência dos RN expostos a antimaláricos no período gestacional falhar na TAN é de 6,7%, sendo que eles apresentam 5.64 vezes mais chances de falhar na TAN do que os RN de mães não tratadas para malária gestacional (30).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a incidência de perda auditiva em neonatos de mães tratadas para malária durante a gestação.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar o Grupo Exposto (GE) e o Não Exposto (GNE) ao antimalárico no período gestacional quanto às variáveis idade, procedência e escolaridade materna, bem como idade gestacional (IG) e peso do neonato ao nascimento;
- ✓ Caracterizar o GE quanto ao tipo e trimestre da infecção por malária;
- ✓ Caracterizar o GE quanto ao tipo de antimalárico utilizado e o trimestre gestacional da administração;
- ✓ Comparar os resultados das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAT), de acordo com a orelha, entre os grupos;
- ✓ Verificar a prevalência de reteste da TAN em ambos os grupos;
- ✓ Verificar o risco relativo dos neonatos expostos ao antimalárico no período gestacional apresentar falha na TAN e perda auditiva.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, observacional, de coorte retrospectivo ou histórico.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro (HBAP) e na Clínica de Avaliação e Reabilitação da Audição – LIMIAR.

O HBAP é um hospital público, referência no atendimento de gestantes e neonatos de alto risco, que presta assistência materna e perinatal em nível terciário às gestantes do município de Porto Velho e das cidades vizinhas.

O alojamento conjunto (ALCON) do HBAP, setor onde ficaram internados todos os RN deste estudo, conta com 13 enfermarias, que alojam de duas até seis mães e seus neonatos, sendo que este setor recebe também gestantes de risco que estejam realizando algum tipo de tratamento.

A Clínica de Avaliação e Reabilitação da Audição – Limiar, é uma clínica privada, conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e responsável por todas as etapas do programa de TAN (triagem, diagnóstico, intervenção), no período entre agosto de 2002 e fevereiro de 2015.

Em 16 de fevereiro de 2015 o convênio desta clínica com o SUS foi desfeito.

Em 28 de fevereiro do mesmo ano, o HBAP assumiu a responsabilidade pela primeira etapa do programa de TAN (triagem) realizada nas suas dependências, triando todos os RN com utilização, apenas, das EOAT.

O convênio da clínica Limiar com o SUS foi restituído em julho de 2015, porém a TAN nas maternidades públicas da capital não ficou sob responsabilidade desta clínica, sendo esta a responsável pelas etapas de diagnóstico e intervenção.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de elegibilidade da amostra foram: RN filhos de mães brasileiras, internados no alojamento conjunto (ALCON) do HBAP, sem IRDA, que realizaram a TAN no período da coleta de dados e que tenham realizado todas as etapas preconizadas para programas de triagem auditiva neonatal (39), cujas mães tenham realizado o pré-natal adequadamente e tenham concordado com participação do filho no presente estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Com intuito de tentar isolar a variável “utilização do antimalárico no período gestacional” e evitar a presença de variáveis confundidoras, foram inclusos no Grupo Não-exposto (GNE) somente RN que não tinham qualquer IRDA e no Grupo exposto (GE) foram inclusos RN filhos de mães que fizeram uso de antimaláricos no período gestacional, sem qualquer outro IRDA associado.

Fizeram parte do estudo somente RN do ALCON pelo fato dos RN advindos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e da unidade neonatal terem vários IRDA. Além disto, estas unidades alojam poucos RN de mães tratadas para malária na gestação, o que foi evidenciado em estudo piloto não publicado, o qual verificou que de 80 RN de mães que tiveram malária na gestação, somente dez ficaram internados na unidade neonatal, enquanto os outros 70 ficaram internados no ALCON. Outra pesquisa, realizada com RN provenientes de unidades privadas de saúde da cidade de Porto Velho (RO), evidenciou uma ocorrência significativa de malária no período gestacional nos RN estudados, sendo que tais neonatos foram internados somente no alojamento conjunto (66).

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo RN internados no ALCON do HBAP que possuíam qualquer outro IRDA que não fosse a utilização de antimalárico no período gestacional, visto que tais fatores poderiam influenciar no aparecimento da perda auditiva.

Além disto, foram excluídos os RN que não realizaram todas as etapas preconizadas para programas de TAN.

3.5 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Participaram do estudo RN internados no ALCON do HBAP e que se submeteram a TAN no período compreendido entre setembro de 2014 e fevereiro de 2015 e todos cujas mães tiveram malária no período gestacional avaliados até dezembro de 2015.

A amostra foi estimada a partir do número de RN triados no ALCON do HBAP no período destinado à coleta de dados, que foi de 1890. Adotando-se um erro de 5% e um nível de significância de 95% chegou-se a um tamanho amostral mínimo de 330 RN.

Foram abordados, antes da alta hospitalar, 715 mães ou responsáveis dos RN internados no ALCON do HBAP no período da coleta de dados, os quais consentiram em participar do estudo autorizando o acesso aos prontuários da puérpera e do RN. Destes, 173 foram excluídos por possuírem IRDA, 22 por não realizarem todas as etapas preconizadas para programas de TAN (sendo que sete RN falharam na TAN, foram encaminhados para diagnóstico e não compareceram) e nove devido as mães não terem realizado o pré-natal, conforme exposto na figura 4.

Vale ressaltar que, dos 173 RN excluídos por possuírem IRDA, 168 compunham o GNE e cinco o GE.

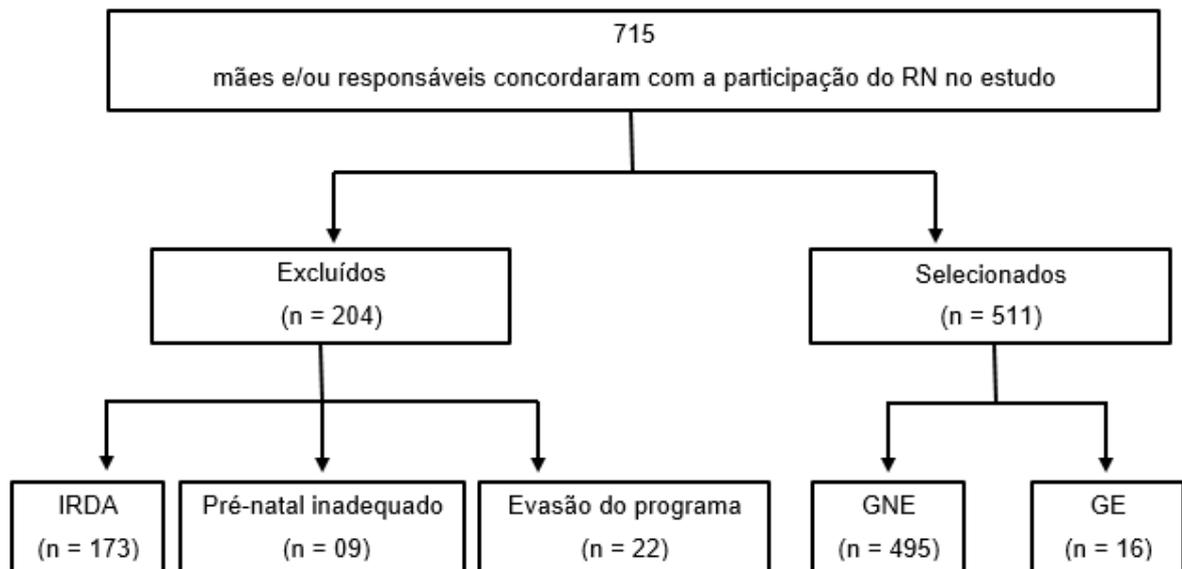


Figura 4 – Fluxograma da composição da amostra referente ao período de setembro de 2014 a fevereiro de 2015

Legenda: RN – recém-nascido; n – número; IRDA – indicador de risco para a deficiência auditiva; GNE – grupo não exposto; GE – grupo exposto

Em virtude do programa de TAN ter sofrido mudanças em fevereiro de 2015, momento em que a coleta teve que ser interrompida, continuou-se monitorando apenas a ocorrência de RN de mães que fizeram uso de antimaláricos na gestação, pois na época das mudanças apenas 16 RN de mães tratadas para malária na gestação compunham o estudo. Realizando-se o acompanhamento do programa instituído, de março até dezembro de 2015, conseguiu-se dobrar o número de RN de mães tratadas para malária no período gestacional, conforme exposto nas figuras 5 e 6.

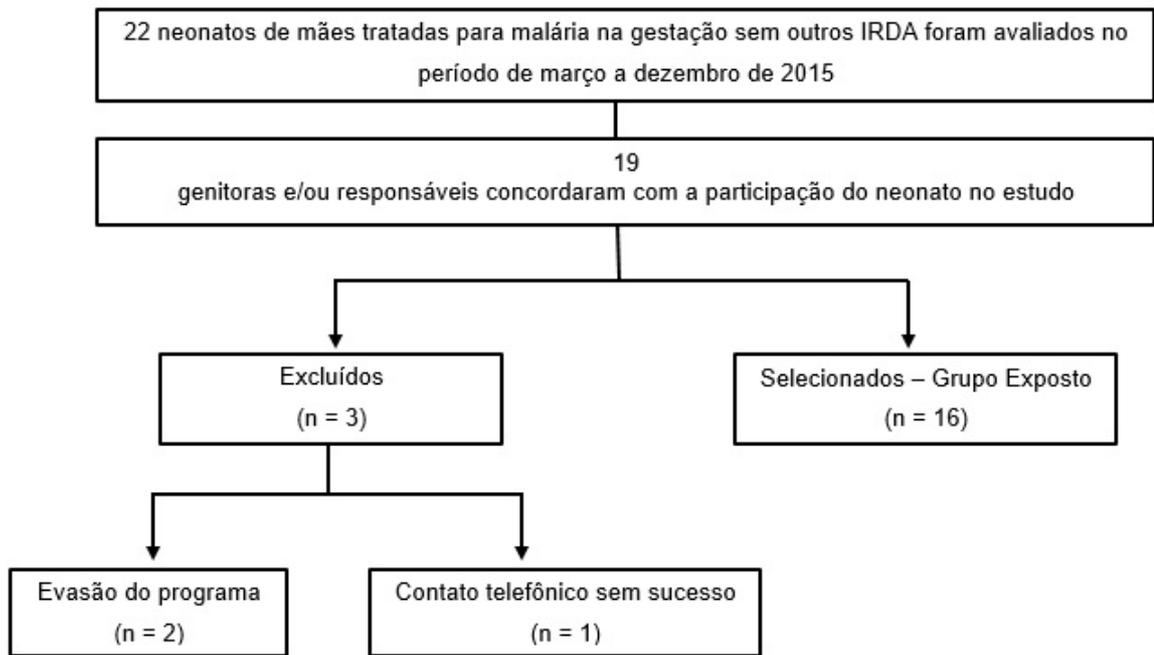


Figura 5 – Fluxograma da complementação da amostra a partir da coleta realizada de março a dezembro de 2015

Legenda: IRDA – indicador de risco para a deficiência auditiva; n – número

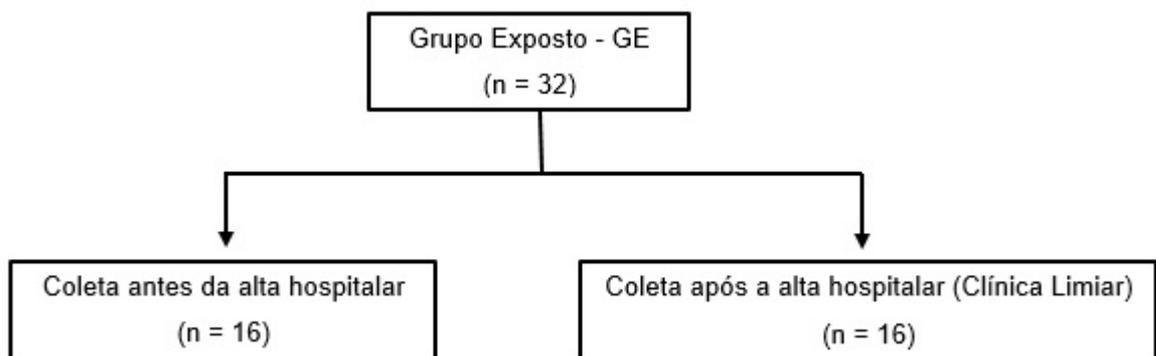


Figura 6 – Fluxograma da composição do Grupo Exposto quanto ao período de coleta

Legenda: n – número; GE – grupo exposto

A partir do exposto, 527 RN compuseram a amostra, que foi dividida em Grupo Exposto (GE) e Grupo Não Exposto (GNE). O primeiro grupo é composto por 32 RN de mães que fizeram uso de antimalárico no período gestacional e o segundo, por 495

RN sem qualquer indicador de risco para a deficiência auditiva na infância, resultando numa proporção de 15,5 RN no GNE para cada um RN no GE.

3.5.1 Caracterização da Amostra

Dos 32 neonatos que compõem o GE, 17 são do sexo feminino (53,1%) e 15 do sexo masculino (46,9%) e dos 495 RN do GNE, 251 são do sexo feminino (50,7%) e 244 (49,3%) do sexo masculino.

Os RN do GE apresentaram idade gestacional (IG) média de 38,4 semanas e peso médio ao nascer de 3.131 g, enquanto os RN do GNE apresentaram IG média de 38,6 semanas e média de peso ao nascimento de 3.229 g.

3.6 MATERIAIS

Os materiais utilizados no presente estudo foram:

- Prontuários dos recém-nascidos: utilizados a fim de coletar informações como sexo, peso, IG, resultados da TAN, ocorrência de malária gestacional, bem como, os indicadores de risco para a deficiência auditiva (IRDA) (permanência em UTIN por mais de cinco dias, utilização de antibióticos aminoglicosídeos associados ou não a diuréticos de alça, utilização de ventilação mecânica, hiperbilirrubinemia com necessidade de exangüineotransfusão, síndrome associadas à deficiência auditiva e má formação craniofacial (40)), os quais foram considerados como critério de exclusão do presente estudo.

- Prontuários das genitoras: utilizados para compilar informações quanto à realização de pré-natal, ocorrência de infecções congênitas já classificadas como de risco para a audição do RN (rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes e sífilis), também critério de exclusão para participação na presente pesquisa, e, em alguns casos, confirmar a ocorrência da malária no período gestacional, bem como confirmar tipo de infecção e período em que ocorreu.

- Banco de dados da TAN (triagem teste e reteste): foi utilizado a fim de confirmar o resultado da TAN registrado no prontuário do RN, coletar o resultado nos casos em que ele não se encontrava registrado no prontuário ou, ainda, coletar o resultado da TAN dos RN que falharam na primeira triagem e retornaram para reteste, os quais já não tinham mais seus prontuários disponíveis para registro do resultado e coleta.

- Banco de dados da Clínica Limiar (diagnóstico): foi utilizado para verificar se os RN que falharam na TAN realizada no HBAP e foram encaminhados para diagnóstico compareceram, além de coletar o resultado das avaliações auditivas diagnósticas do RN que falhou na primeira etapa da TAN no HBAP e compareceu para diagnóstico.

- Equipamento modelo MADSEN AccuScreen® portátil, da marca GN Otometrics: utilizado para a pesquisa das EOAT e do PEATE-A. Este equipamento passou a ser considerado material desta pesquisa no momento em que foi utilizado na avaliação dos RN das mães que fizeram tratamento com antimalárico no período gestacional e foram avaliados na clínica Limiar, após modificações no programa, sendo este equipamento o mesmo utilizado na TAN de todos os RN avaliados dentro do HBAP, antes das modificações ocorridas.

- Cartão de vacina do RN: utilizado para coleta de dados como sexo, IG e peso ao nascimento dos RN avaliados na clínica Limiar.

- Cartão de gestante: utilizado para coletar dados como realização de pré-natal, ocorrência de infecções congênitas e confirmação da ocorrência da malária no período gestacional (tipo e período gestacional, se registrados) das mães dos RN avaliados na clínica Limiar.

- Gaze e álcool 70%: utilizados para realizar a limpeza da fronte alta e de ambas as mastóides dos RN do GE avaliados na clínica Limiar. Procedimento necessário para a execução do PEATE-A.

- Eletrodos descartáveis: utilizados na realização do PEATE-A dos RN do GE avaliados na clínica Limiar.

- Formulário de coleta de dados: foi utilizado um formulário onde foram anotados todos os dados compilados, a fim de garantir a organização e a qualidade da coleta (APÊNDICE A).

3.6.1 Parâmetros do equipamento MADSEN AccuScreen® (GN Otometrics)

Para a realização das EOAT, o equipamento foi calibrado pelo fabricante para a análise automática por estatística binomial das respostas utilizando estímulo tipo clique não linear numa sequência com velocidade de 60Hz e intensidade de 70-84dB NPS (45-60 dB NA), com autocalibração dependendo do volume no meato acústico; espectro de frequências de 1,4KHz a 4KHz; velocidade de amostragem de 16KHz e artefato menor que 20% e estabilidade da sonda superior a 80%. O registro de “passa” nas EOAT somente é obtido quando estes parâmetros são contemplados.

No registro do PEATE-A, após a verificação da impedância dos eletrodos (aceitável < 12KOhms), o equipamento realiza a análise por estatística binomial das respostas utilizando estímulo clique de aproximadamente 80HZ de velocidade e intensidade de 35dB NA. Quando os parâmetros ideais são atingidos, o equipamento registra “passa”.

3.7 PROCEDIMENTOS

Em virtude da suspensão do programa de TAN vigente no período da coleta de dados e das modificações ocorridas optou-se, para melhor compreensão dos procedimentos empregados na coleta de dados, por dividir a subseção “procedimentos” em duas partes, a saber: “Coleta de dados de setembro de 2014 a fevereiro de 2015” e “Coleta de dados de março a dezembro de 2015”.

3.7.1 Coleta de dados de setembro de 2014 a fevereiro de 2015

Os dados foram coletados durante todos os dias da semana, sendo no período vespertino entre as segundas e sextas-feiras e no período matutino aos sábados, domingos e feriados, respeitando a rotina do programa de TAN vigente no período da coleta.

As genitoras e/ou responsáveis pelo RN foram abordados no leito hospitalar, a fim de explicar os objetivos, a relevância e os procedimentos empregados no presente estudo e os que consentiram com a participação dos filhos na pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após consentimento da mãe e/ou responsável deu-se início a coleta de dados que aconteceu por meio de entrevista com a genitora ou responsável pelo RN, consulta aos prontuários da genitora e do RN e, quando necessário, consulta ao banco de dados da TAN e da clínica Limiar.

A entrevista com as genitoras ou responsáveis foi realizada com intuito de obter informações socioeconômicas e demográficas (idade materna, procedência, escolaridade, estado civil e renda familiar), o histórico familiar de deficiência auditiva na infância, consanguinidade, confirmar as informações que logo após foram obtidas nos prontuários como ocorrência de infecções congênitas (rubéola, toxoplasmose, HIV, hepatite B e C, herpes, sífilis, citomegalovírus e malária) e realização do pré-natal e, nos casos das mães que tiveram malária gestacional, obteve-se informações sobre o tipo da infecção, o período de ocorrência da mesma, o tratamento medicamentoso realizado, bem como o período em que a medicação foi administrada (primeiro, segundo e/ou terceiro trimestre gestacional).

Após a entrevista foi realizada consulta aos prontuários do RN e da genitora. Nos prontuários dos RN foram coletados: sexo, peso, IG, IRDA, ocorrência da malária no período gestacional e resultado da TAN. No prontuário das genitoras compilou-se dados a respeito da realização do pré-natal, da ocorrência de infecções no período gestacional (rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes e sífilis), e nos prontuários das mães que tiveram malária gestacional e tinham informações sobre tipo de infecção e período de ocorrência da mesma, colheu-se tais dados.

Por conseguinte, foi coletado no banco de dados da TAN, o resultado da triagem dos RN cujos resultados não foram identificados no prontuário, bem como dos RN que falharam na primeira triagem e retornaram para reteste, os quais já não tinham mais seus prontuários disponíveis para registro do resultado e coleta.

Os neonatos do GNE, por serem considerados de baixo risco para a deficiência auditiva, foram triados por meio do registro das EOAT, sendo que os neonatos de mães que realizaram tratamento para malária no período gestacional foram triados com utilização da metodologia combinada (EOAT + PEATE-A). Somente foi considerado resultado “passa” na TAN dos RN do GNE a presença de EOAT,

bilateralmente, sendo que os RN do GE deveriam obrigatoriamente apresentar respostas satisfatórias no PEATE-A, bilateralmente.

Nos casos de resultado “passa” na TAN, a coleta de dados foi finalizada, no entanto, nos casos de “falha”, todos os RN foram agendados para realização de reteste e seus resultados coletados no banco de dados da TAN. Em caso de nova falha, os neonatos foram encaminhados para diagnóstico e os resultados, bem como a conclusão da avaliação diagnóstica coletados o banco de dados da Clínica Limiar.

A avaliação diagnóstica é composta pelos seguintes exames: Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAT) diagnóstica, Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) com utilização dos estímulos *click* e *tone burst*, sendo o primeiro estímulo utilizado na pesquisa da integridade da via auditiva e o segundo na pesquisa do limiar eletrofisiológico do RN. Além destes, a timpanometria com tom de sonda de 1000Hz compôs a avaliação diagnóstica, a fim de avaliar a funcionalidade do sistema tímpano-ossicular, descartando possíveis alterações de orelha média (40).

Todos os dados compilados foram registrados no formulário de coleta de dados a fim de garantir a organização e a qualidade da coleta.

Os procedimentos supracitados encontram-se esquematizados na figura 7.

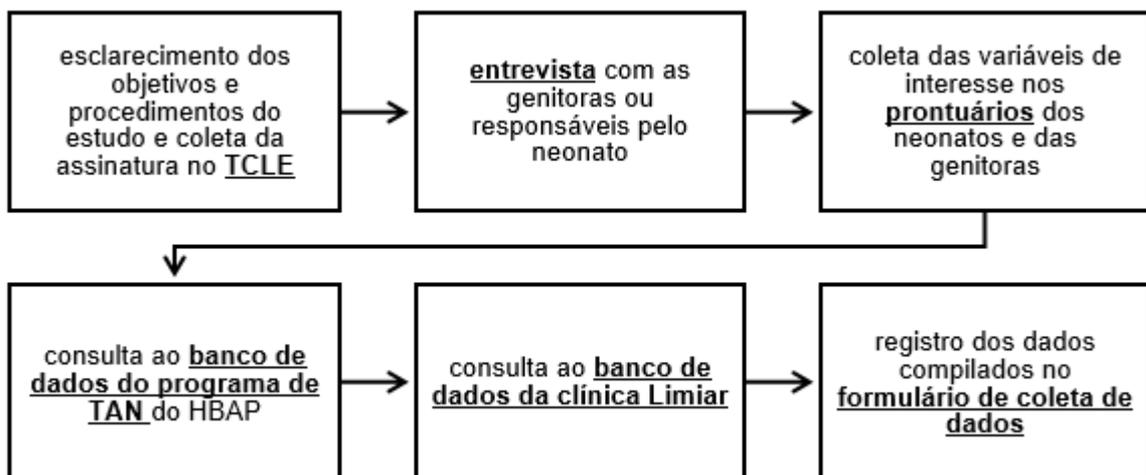


Figura 7 – Esquema representativo dos procedimentos realizados no período de setembro de 2014 a fevereiro de 2015

Legenda: TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; TAN – triagem auditiva neonatal; HBAP – Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro

Vale ressaltar que, três RN do GNE, cujas mães são advindas do interior do estado, apresentaram falha nas EOAT no primeiro teste e foram, portanto, avaliados

com utilização do PEATE-A, antes da alta hospitalar, a fim de evitar evasão do programa.

3.7.2 Coleta de dados de março a dezembro de 2015

Como já mencionado anteriormente, a TAN sofreu mudanças em fevereiro de 2015, deixou de ser responsabilidade da clínica Limiar e passou a ser realizada pela equipe do próprio HBAP, triando os RN, tanto de baixo como de alto risco, com utilização de EOAT.

Em virtude do baixo número de RN que compunham o GE no momento em que as mudanças no programa ocorreram, optou-se por continuar monitorando a ocorrência de RN de mães que fizeram uso de antimaláricos na gestação.

No momento da TAN ou da devolutiva, a mãe era esclarecida quanto aos objetivos e procedimentos empregados no presente estudo. As que concordaram com a participação do filho, assinaram o TCLE e forneceram o contato telefônico a fim da pesquisadora contatá-las informando o dia e a hora dos exames a serem realizados na clínica Limiar, de acordo com a disponibilidade do equipamento na referida clínica.

Esta parte da coleta, mesmo não sendo classificada como diagnóstico, teve que ser realizada na clínica Limiar a fim de viabilizar a realização do PEATE-A com utilização do mesmo equipamento empregado antes da alteração no programa.

Inicialmente a pesquisadora realizou a entrevista com intuito de obter informações socioeconômicas e demográficas (idade materna, procedência, escolaridade, estado civil e renda familiar), o histórico familiar de deficiência auditiva na infância, ocorrência de consanguinidade paterna, presença de IRDA (critério de exclusão do estudo), realização do pré-natal, bem como a confirmação da ocorrência da malária no período gestacional. Obteve-se ainda, por meio da entrevista, informações sobre o tipo da infecção, o período de ocorrência da mesma, o tratamento medicamentoso realizado, bem como o trimestre gestacional em que a medicação foi administrada.

Após a entrevista, coletou-se no cartão de vacina do RN, dados como sexo, IG e peso ao nascimento. As informações sobre realização de pré-natal, ocorrência de infecções congênitas, confirmação da ocorrência da malária no período gestacional

(tipo e período gestacional, se registrados) foram coletadas no cartão da gestante e, se necessário, complementadas mediante nova entrevista.

Após tais procedimentos, os RN foram avaliados com a utilização da técnica combinada (EOAT + PEATE-A), empregando o mesmo equipamento utilizado nos RN triados antes da alta hospitalar.

Todos os exames foram realizados pela pesquisadora, em uma sala silenciosa, com o RN em sono natural, no colo da mãe ou responsável e o resultado anotado diretamente no formulário de coleta de dados e registrado no cartão de vacina do RN.

Para a realização do PEATE-A foram utilizados três eletrodos, o eletrodo ativo posicionado na fronte alta e os eletrodos referência e terra nas mastóides. Antes da fixação dos eletrodos foi realizada cuidadosamente a limpeza da pele do RN com gaze e álcool, a fim de viabilizar o registro das respostas.

Os procedimentos supracitados encontram-se esquematizados na figura 8.

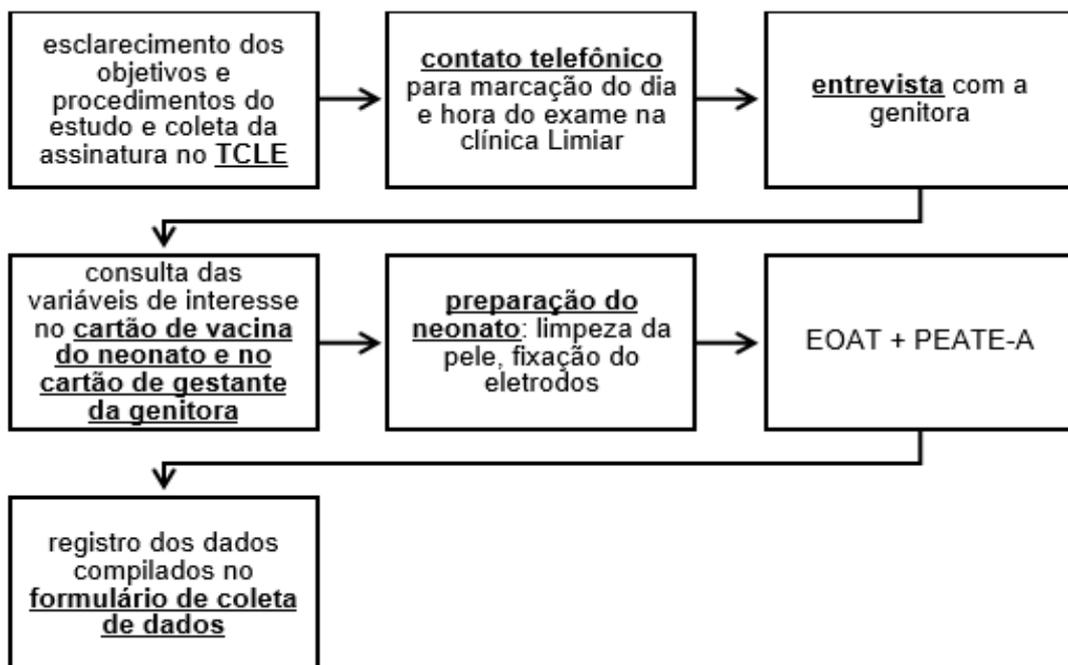


Figura 8 – Esquema representativo dos procedimentos realizados no período de março a dezembro de 2015

Legenda: TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; EOAT – Emissões Otoacústicas Transientes; PEATE-A – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático

Além da etapa de triagem, foi realizada a investigação dos resultados da avaliação diagnóstica dos RN enviados para a etapa de diagnóstico, no banco de dados da clínica Limiar (n=8). Os que não foram detectados e que, portanto, não

compareceram para avaliação, foram excluídos da amostra, sendo que apenas um RN enviado para a etapa de diagnóstico compareceu. Os resultados das avaliações deste neonato foram coletados e registrados no formulário de coleta de dados.

3.8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados compilados foram tabulados em planilhas do Excel e submetidos a testes estatísticos com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

A fim de caracterizar a amostra quanto as variáveis quantitativas (idade materna, peso ao nascer e IG), bem como comparar estas variáveis entre os grupos, utilizou-se o teste estatístico ANOVA. Para analisar a distribuição das variáveis qualitativas (escolaridade e procedência materna e sexo do RN) bem como, comparar tais variáveis entre os grupos, foi utilizado o teste estatístico Igualdade de Duas Proporções.

O teste estatístico Igualdade de Duas Proporções foi utilizado ainda com intuito de caracterizar os sujeitos do GE, quanto ao tipo e trimestre gestacional de infecção por malária, além de verificar a prevalência dos diferentes antimaláricos utilizados no período gestacional, bem como o período gestacional de administração dos mesmos, além de comparar os resultados das EOAT, de acordo com a orelha, entre os grupos e comparar os resultados da TAN entre os grupos.

Além destas análises, foi possível calcular o risco relativo dos RN de ambos os grupos falharem nas EOAT da orelha esquerda, não sendo possível realizar a mesma análise referente as EOAT da orelha direita e referente ao resultado final da TAN, visto que não se obteve falhas nas EOAT da orelha direita e no resultado final da TAN no GE.

Além destas análises, foi descrita a ocorrência da infecção nas cinco genitoras infectadas em mais de um período gestacional, o período gestacional de ocorrência da malária nas genitoras tratadas com Coartem® e Quinina + Clindamicina, o número de genitoras tratadas para malária após o período de contaminação e a realização do tratamento de acordo com o trimestre gestacional (um ou mais trimestres).

Por fim, foram descritos os resultados da avaliação audiológica do RN encaminhado para diagnóstico.

Em virtude da ausência de alteração auditiva na população estudada, não foi possível correlacionar a presença de alteração auditiva com utilização do antimalárico no período gestacional; correlacionar a perda auditiva com o tipo de infecção e período gestacional de infecção e correlacionar a perda auditiva com o tipo de medicamento e período de utilização deste.

3.9 ASPÉCTOS BIOÉTCOS

O presente trabalho foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Centro Universitário São Lucas, sob o número 314.929 (ANEXO A).

As instituições envolvidas consentiram com a realização da pesquisa em suas dependências assinando a carta de anuência (ANEXOS B e C).

Os pais ou responsáveis pelos RN que participaram da pesquisa concordaram com sua participação assinando o TCLE, sendo este em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do participante da pesquisa e outra com o pesquisador responsável.

4 RESULTADOS

A fim de garantir uma melhor visualização dos resultados obtidos, esta seção será dividida em cinco partes. A primeira será a “Caracterização da amostra” e a segunda a “Caracterização do GE quanto ao tipo período da infecção, medicamento utilizado e trimestre no qual foi administrado”. A terceira parte abordará os “Resultado das EOAT de acordo com a orelha, no teste e reteste, para ambos os grupos”. A quarta expõe os “Resultados da TAN em ambos os grupos”. E, por fim, a quinta intitulada “Diagnóstico audiológico” descreve os resultados das avaliações audiológicas do RN encaminhado para diagnóstico e resume os resultados audiológicos dos RN estudados.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A idade das mães que tiveram malária durante a gestação, variou de 14 a 39 anos, com média de 23,3 anos e das mães que não foram acometidas pela doença, variou de 14 a 43 anos, com média de 25,1 anos, sendo que tais valores, quando comparados, não apresentaram significância estatística ($p=0,140$).

Foi evidenciado, em ambos os grupos, que a maioria significativa das mães são provenientes de Porto Velho (RO) ($p<0,001$). Dentre as mães dos RN do GE, 24 são provenientes da capital de Rondônia, seis do interior do estado e duas do interior de estado vizinho (Amazonas). Dentre as mães dos RN do GNE, 336 são oriundas de Porto Velho, 154 do interior do estado e 5 do interior de estado vizinho (Amazonas).

Com relação a escolaridade, a maior parte das mães do GE (56,3%; $n=18$) referiu não ter concluído o ensino fundamental, achado significativo quando comparado com os demais graus de instrução (Ensino Fundamental Completo - EFC, Ensino Médio Incompleto – EMI, Ensino Superior Incompleto - ESI e Ensino Superior Completo - ESC $p<0,0001$; Ensino Médio completo – EMC $p=0,044$). Dentre as mães do GNE a maioria referiu ter concluído o ensino médio (34,6%; $n=171$), achado que não diferiu estatisticamente somente do número de mães que mencionaram não ter concluído o ensino fundamental (31,2%; $n=154$; $p=0,250$), tendo apontado diferença

significativa quando comparado aos demais grau de instrução (EFC, EMI, ESI e ESC $p < 0,001$).

Ao comparar as variáveis IG e peso do neonato ao nascimento entre os grupos, não foi observada diferença significativa (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação das variáveis idade gestacional e peso ao nascimento entre os grupos

		Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	P-valor
IG (semanas)	Exposto	38,4	38,5	1,6	4%	34,5	41,1	32	0,6	0,418
	Não exposto	38,6	39	1,6	4%	33	42,3	493	0,1	
Peso Nascimento (gramas)	Exposto	3.131	3.200	431	14%	2.406	3.900	32	149	0,315
	Não exposto	3.229	3.270	540	17%	1.780	4.860	495	48	

Teste estatístico: ANOVA ($p \leq 0,05$)

Legenda: IG – idade gestacional; CV – coeficiente de variação; Min – mínimo; Max – máximo; IC – intervalo de confiança; N – número; % - porcentagem; p-valor – nível de significância estatística

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO GE QUANTO AO TIPO E PERÍODO DA INFECÇÃO, MEDICAMENTO UTILIZADO E TRIMESTRE NO QUAL FOI ADMINISTRADO

A infecção pelo *P. vivax* foi a mais frequente na população estudada, mostrando diferença estatisticamente significativa quando comparada com a ocorrência de infecção por *P. falciparum* (Tabela 2).

A distribuição da infecção entre os trimestres gestacionais foi bastante homogênea, sendo o primeiro trimestre o mais recorrente, porém sem diferença estatística quando comparado aos demais (Tabela 2).

Vale ressaltar que cinco mães foram infectadas em mais de um período gestacional, sendo uma delas infectada no primeiro e no segundo trimestres gestacionais, duas no primeiro e no terceiro trimestres e duas referiram a infecção durante todo o período gestacional (três trimestres), sendo as cinco infectadas pelo *P. vivax*.

Tabela 2 - Distribuição dos RN do GE quanto ao tipo e período de infecção por malária

Tipo de infecção	N	%	P-valor	Período de Infecção	N	%	P-valor
<i>P. vivax</i>	25	78,1	<0,001*	1º Trimestre	14	43,8	Ref.
<i>P. falciparum</i>	7	21,9		2º Trimestre	13	40,6	0,800
				3º Trimestre	12	37,5	0,611

Teste estatístico: Igualdade de Duas Proporções ($p \leq 0,05$)

Legenda: RN – recém-nascido; GE – grupo exposto; N – número amostral; % - porcentagem; 1º - primeiro; 2º - segundo; 3º - terceiro; ref. – referência; p-valor – nível de significância estatística; * - significância estatística

O antimalárico mais utilizado pelas mães dos RN que compõem o GE foi a cloroquina, achado estatisticamente significativo quando comparado com a utilização de Coartem® (artemeter + lumefantrina), com o tratamento realizado com quinina associada a clindamicina e com a utilização da primaquina (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos RN do GE quanto ao tipo de antimalárico utilizado e o período de administração

Antimalárico	N	%	P-valor	Período do Tratamento	N	%	P-valor
Cloroquina	27	84,4	Ref.	1º Trimestre	14	43,8	0,005*
Coartem (artemeter + lumefantrina)	3	9,4	<0,001*	2º Trimestre	19	59,4	0,106
Quinina + Clindamicina	2	6,3	<0,001*	3º Trimestre	25	78,1	Ref.
Primaquina	1	3,1	<0,001*				

Teste estatístico: Igualdade de Duas Proporções ($p \leq 0,05$)

Legenda: RN – recém-nascido; GE – grupo exposto; N – número amostral; % - porcentagem; 1º - primeiro; 2º - segundo; 3º - terceiro; ref. – referência; p-valor – nível de significância estatística; * - significância estatística

As três mães tratadas com Coartem® (artemeter + lumefantrina) foram infectadas pelo *P. falciparum*, sendo duas delas infectadas no segundo trimestre e uma no terceiro trimestre gestacional.

Das duas mulheres que foram tratadas com quinina associada à clindamicina, ambas foram infectadas no primeiro trimestre gestacional, porém uma foi infectada pelo *P. vivax* e a outra pelo *P. falciparum*.

Além disso, três mães infectadas por *P. falciparum* referiram ter realizado tratamento com cloroquina, sendo que uma utilizou este antimalárico associado a primaquina.

O tratamento medicamentoso com antimalárico foi mais prevalente no terceiro trimestre gestacional, sendo este resultado significativo quando comparado com a administração do antimalárico no primeiro trimestre gestacional (Tabela 3). Quatorze mães (43,75%) referiram ter realizado o tratamento além do(s) período(s) de ocorrência da doença, segundo orientação médica.

Três mães (9,38%) realizaram o tratamento somente no primeiro trimestre, outras três mães (9,38%) realizaram o tratamento somente no segundo trimestre, enquanto oito mães (25%) realizaram o tratamento somente no terceiro trimestre. Uma mãe (3,12%) referiu ter utilizado antimalárico no primeiro e segundo trimestre gestacional, duas (6,25%) referiram tratamento no primeiro e terceiro trimestre, sete (21,87%) mencionaram tratamento no segundo e terceiro trimestre e oito (25%) foram tratadas para malária durante os três trimestres gestacionais.

4.3 RESULTADO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES (EOAT) DE ACORDO COM A ORELHA, NO TESTE E RETESTE, PARA AMBOS OS GRUPOS

Quando analisados os resultados isolados das EOAT de acordo com a orelha testada, verificou-se, no primeiro teste, que nenhum RN do GE apresentou falha durante a avaliação da orelha direita, enquanto um RN falhou no exame da orelha esquerda. Dentre os RN do GNE, 21 apresentaram falha nas EOAT da orelha direita e 29 na orelha esquerda. Tais achados mostraram significância estatística quando realizada a comparação intragrupos, sendo o número de “passa” significativamente maior do que o número de “falha” em ambos os grupos. Porém, não foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparados os achados entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre os resultados das EOAT de acordo com a orelha testada, no primeiro teste

		EOAT OD			P-valor	EOAT OE			P-valor
		Passa	Falha	Total		Passa	Falha	Total	
Exposto	N	32	0	32	<0,001*	31	1	32	<0,001*
	%	100%	0%	100%		96,9%	3,1%	100%	
Não exposto	N	474	21	495	<0,001*	466	29	495	<0,001*
	%	95,8%	4,2%	100%		94,1%	5,9%	100%	
P-valor		0,234				0,518			

Teste estatístico: Igualdade de Duas Proporções ($p \leq 0,05$)

Legenda: EOAT – emissões otoacústicas evocadas transientes; OD – orelha direita; OE – orelha esquerda; N – número amostral; % - porcentagem; p-valor – nível de significância estatística; * - significância estatística

Vale salientar que 33 RN (6,7%) do GNE apresentaram “falha” nas EOAT, sendo 16 unilaterais (3,23%) (04 na orelha direita e 12 na orelha esquerda) e 17 bilaterais (3,43%). Destes, três não necessitaram realizar reteste, pois em virtude de serem do interior do estado realizaram, logo após a “falha” das EOA, o PEATE-A no qual obteve-se “passa” bilateral, resultando em “passa” na TAN.

Verificou-se que não há associação entre falha nas EOAT da orelha esquerda e a exposição ao antimalárico durante a gestação (Tabela 5).

Tabela 5 – Risco relativo de falha nas EOAT da orelha esquerda em neonatos expostos ao antimalárico no período gestacional

EOAT OE	Falha	Passa	Total	RR
Exposto	1	31	32	0,53
Não exposto	29	466	495	(0,08 a 3,58)
Total	30	497	527	

Legenda: EOAT – emissões otoacústicas evocadas transientes; OE – orelha esquerda; RR – risco relativo; * - significância estatística

O RN do GE que apresentou falha na EOAT da orelha esquerda não realizou reteste, visto que apresentou resposta satisfatória no PEATE-A, resultando em “passa” na TAN.

Sendo assim, somente os RN que apresentaram “falha” no primeiro teste e compõem o GNE, os quais foram avaliados apenas com utilização de EOAT, realizaram reteste.

Dos 30 RN que realizaram reteste das EOAT, apenas um continuou apresentando “falha (bilateral), sendo então, encaminhado para avaliação diagnóstica.

4.4 RESULTADOS DA TAN EM AMBOS OS GRUPOS

Todos os RN do GE, avaliados com a técnica combinada (EAOT + PEATE-A), passaram na TAN logo no primeiro exame. Já, dos 495 RN que compõem o GNE, avaliados somente com EOAT, por serem considerados de baixo risco para a deficiência auditiva, 33 apresentaram “falha” no primeiro teste, sendo que destes, três RN realizaram PEATE-A e passaram, não sendo necessário realizar reteste.

Dos 30 RN retestados, 53,3% (n = 16) foram retestados antes da alta hospitalar e 46,6% (n = 14) foram reavaliados 15 dias após o primeiro teste, ou seja, após a alta hospitalar.

Após reteste, apenas um RN continuou apresentando “falha”, sendo a mesma, bilateral.

Sendo assim, dos 32 RN do GE todos passaram na TAN (100%) e dos 495 do GNE, 494 passaram na TAN (99,8%), sendo o RN que falhou encaminhado para avaliação diagnóstica.

4.5 DIAGNÓSTICO AUDIOLÓGICO

O RN que falhou na TAN compareceu para avaliação diagnóstica com 22 dias de vida e apresentou ausência de EOAT diagnóstico em ambas as orelhas; presença

das ondas I, III e V no PEATE diagnóstico, com latências absolutas e interpicos dentro da normalidade, evidenciando integridade da via auditiva até tronco encefálico alto; limiar eletrofisiológico na frequência de 2000Hz dentro da normalidade (30 dB) e mobilidade normal do sistema tímpano ossicular (curva timpanométrica tipo A), bilateralmente.

Com tais resultados, e tendo em vista que este RN não possui IRDA, ele recebeu alta do programa de TAN e a mãe foi orientada quanto ao desenvolvimento auditivo e linguístico do filho.

Sendo assim, dos 527 RN que participaram do presente estudo (GE = 32; GNE = 495) nenhum foi diagnosticado com perda auditiva.

Vale salientar que nenhum RN cuja mãe fez uso de antimalárico no período gestacional foi encaminhado para realização de avaliação diagnóstica, visto que todos passaram na TAN com utilização da técnica combinada (EOAT + PEATE-A). Já, dentre os RN cujas mães não fizeram tratamento com antimalárico no período gestacional, oito falharam na TAN, porém somente um compareceu para avaliação diagnóstica, sendo os outros sete excluídos do estudo.

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A média de idade das mães dos RN que compõem o GE foi de 23,3 anos, achado que corrobora o encontrado em estudo realizado com neonatos de mulheres que fizeram uso de antimaláricos no período gestacional, que verificou média de idade materna de 23,1 anos (31) e em pesquisa desenvolvida com 417 gestantes que tiveram malária durante a gestação e realizaram tratamento medicamentoso (47). A média de idade das mulheres que não tiveram malária durante a gestação, logo, não realizaram tratamento medicamentoso, mostrou-se maior (25,1 anos) estando compatível com o verificado em estudos realizados em programas de TAN de Recife (PE) (67,68).

Grande parte das mães que participaram da presente pesquisa são advindas da capital de Rondônia, bem como verificado em estudos recentes desenvolvidos no mesmo hospital (31,65).

Quanto à escolaridade, a maior parte das mães do GE não concluiu o ensino fundamental, enquanto as mães do GNE tinham, em sua maioria, o ensino médio completo, achado que ratifica o verificado em outros estudos realizados na região amazônica (31,47,65) e que evidencia que quanto maior a escolaridade menor foi a infecção por malária. Em contrapartida, Dræbel *et al.* (2013) sugerem que o nível de escolaridade não precisa ser elevado para as pessoas realizarem prevenção e tratamento da malária, porém encontraram associação da frequência escolar com diagnóstico e tratamento da malária (57).

O presente estudo verificou que, quanto ao sexo, os neonatos estavam equilibradamente distribuídos, bem como evidenciado em outras pesquisas realizadas com RN de mães tratadas para malária no período gestacional (29,31).

Não foi constatada diferença significativa na IG e no peso dos neonatos de ambos os grupos (exposto e não exposto ao antimalárico no período gestacional), sendo estes achados bastante semelhantes aos encontrados por outros pesquisadores (31).

Acredita-se que as mães do presente estudo que tiveram malária durante a gravidez realizaram diagnóstico precoce e tratamento oportuno não apresentando

alterações no curso da gestação o que é constatado pela IG e peso dos neonatos ao nascer.

Este resultado confirma, também, o verificado em pesquisa desenvolvida na Tailândia com 300 gestantes, totalizando 376 episódios de malária, dos quais 246 episódios foram infecção por *P. falciparum*, tratadas com quinina e 130 episódios de infecção por *P. vivax*, sendo o tratamento realizado com cloroquina, que constatou que não houve aumento das taxas de anormalidade congênita, morte fetal ou baixo peso ao nascer. Segundo os pesquisadores, estes resultados sugerem que as doses terapêuticas de cloroquina e quinina são seguras (54). Em contrapartida, outras pesquisas registraram casos de prematuridade (12,14,16) e baixo peso ao nascer (12,14,16-18).

Apesar de não encontrar baixo peso, estudo realizado em Ibadan, no sudoeste da Nigéria, constatou associação entre malária materna durante a gravidez e peso do neonato ao nascer ($p = 0,007$), mostrando peso ao nascer significativamente menor nos RN do grupo exposto à malária durante a gestação (49), discordando do constatado na presente pesquisa.

5.2 MALÁRIA E ANTIMALÁRICOS NO PERÍODO GESTACIONAL

Na presente pesquisa a infecção pelo *P. vivax* foi a mais prevalente, bem como verificado em outros estudos (12,16,17,27,30-32,47,50) realizados no mesmo município ou em regiões próximas, sendo a maior parte da Amazônia legal. Porém, em estudos realizados na Índia (13), na Nigéria (52,53) e na Tailândia (54) a infecção por *P. falciparum* mostrou-se mais frequente.

Quanto ao período gestacional de infecção, não foi encontrada diferença na distribuição entre os três trimestres gestacionais, achado que corrobora o encontrado em outros estudos desenvolvidos no mesmo programa (30,32), porém vai de encontro ao observado em pesquisa realizada no mesmo hospital, a qual constatou prevalência da infecção no primeiro trimestre gestacional (31) e de pesquisas realizadas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, na cidade de Macapá (AP) (50) e em uma clínica de pré-natal de Benin City (Nigéria), os quais evidenciaram maior ocorrência de malária no terceiro trimestre gestacional (15).

Em consonância com o preconizado pelo Ministério da Saúde, o antimalárico mais utilizado no tratamento da infecção por *P. vivax*, no presente estudo, foi a cloroquina (19,56,62). Outras pesquisas também evidenciaram a utilização da cloroquina para tratamento da malária por *P. vivax* (27,29-32,47,50,54), sendo este fármaco o mais utilizado no tratamento da malária *falciparum* em estudo realizado na Nigéria, com 199 gestantes (15).

Dos sete casos de infecção por *P. falciparum* evidenciados neste estudo, três mães foram tratadas com Coartem® (artemeter + lumefantrina), tratamento recomendado para gestantes com malária *falciparum* no segundo e terceiro trimestre gestacionais (11,56), períodos nos quais se encontravam as três gestantes referidas. Outros autores também constataram a utilização do Coartem® como tratamento de preferência para malária *falciparum*, no segundo e terceiro trimestres gestacionais (50).

Somente duas mães foram tratadas com quinina associada à clindamicina, uma infectada pelo *P. vivax* e a outra pelo *P. falciparum*, ambas no primeiro trimestre gestacional, sendo este o tratamento indicado pelo Ministério da Saúde para os casos de malária grave e complicada causada tanto pelo *P. falciparum* quanto pelo *P. vivax*, no primeiro trimestre gestacional (11). Este achado ratifica o encontrado em estudo realizado na Tailândia com mulheres tratadas para malária no primeiro trimestre de gestação (54).

Contatou-se ainda que três mães foram tratadas para infecção por *P. falciparum* com utilização de cloroquina, medicação contraindicada por ser este parasito resistente ao fármaco referido (56).

A associação de cloroquina e primaquina foi utilizada no tratamento de uma mãe infectada pelo *P. falciparum* no primeiro trimestre gestacional, sendo a primaquina contraindicada por causar hemólise fetal (62). Estudo, publicado em 2010, apontou a primaquina como um dos antimaláricos mais utilizados no tratamento da malária gestacional. Além disso, referiu que a primaquina tem ação gametocida contra o *P. falciparum*, porém é contraindicada durante a gestação devido efeitos indesejáveis no feto, como metahemoglobinemia (69).

Apesar da maior parte dos tratamentos realizados estarem de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde (11,56,62), não houve consenso a respeito da terapêutica utilizada de acordo com o trimestre gestacional, como verificado também em estudo realizado no Macapá (AP) (50). Além disso, não houve concordância

quanto ao tratamento da malária de acordo com o tipo de infecção, visto que três mães infectadas pelo *P. falciparum* foram tratadas com cloroquina, medicamento que não é eficaz para combater este *Plasmódium*, devido à resistência que este tem ao referido fármaco.

No presente estudo o tratamento medicamentoso com antimalárico foi mais prevalente no terceiro trimestre gestacional, resultado que corrobora o encontrado em outras pesquisas (15,29), porém discorda do verificado em estudo que constatou que o tratamento para malária foi mais prevalente no segundo trimestre, porém não verificou diferença significativa quando comparado com o tratamento nos demais períodos gestacionais (31). Acredita-se que, no presente estudo, o tratamento para malária foi mais prevalente no terceiro trimestre gestacional, pois além das mulheres infectadas no referido trimestre (n=12; 37,5%), muitas das infectadas no primeiro e segundo trimestres referiram ter sido orientadas a realizar o tratamento até o sexto mês de vida do neonato.

5.3 AUDIÇÃO DOS NEONATOS EXPOSTOS E NÃO EXPOSTOS AO ANTIMALÁRICO NO PERÍODO GESTACIONAL

Trinta e três RN (6,7%) do GNE apresentaram “falha” nas EOAT, no primeiro teste, sendo 17 bilaterais (3,43%) e 16 unilaterais (3,23%), dos quais 04 (0,8%) foi na orelha direita e 12 (2,42%) na orelha esquerda. Estes achados têm distribuição parecida quanto à lateralidade, porém discretamente inferior ao constatado em estudo realizado no Hospital Universitário Ulbra/Mãe de Deus, no município de Canoas (RS) (70).

Pode-se verificar, no primeiro teste, maior número de falhas na orelha esquerda, como já evidenciado em outros estudos realizados com neonatos (70,71), resultado que pode ser justificado pelo fato da amplitude das EOA ser menor nesta orelha (73-75).

Dos 33 neonatos que falharam nas EOAT, três realizaram o PEATE-A antes da alta hospitalar, visto que são do interior do estado e, possivelmente, resultariam em evasão do programa, além de ser o recomendado a fim de diminuir o número de encaminhamentos desnecessários para diagnóstico (41). Estes três RN apresentaram

“passa” no PEATE-A resultando em “passa” na TAN, não sendo, portanto, necessário o reteste das EOA (40). Pesquisadores demonstram que a utilização da EOA seguido do PEATE-A, quando ocorre uma falha inicial, pode reduzir significativamente o número de neonatos encaminhados para diagnóstico (76). Além disso, o JCIH refere que alguns programas adotam a metodologia combinada (EOA e PEATE-A) a fim de diminuir a taxa de falhas na alta e a necessidade subsequente de acompanhamento ambulatorial (40).

Dos 30 RN que realizaram reteste, 16 foram retestados antes da alta hospitalar, conduta adotada pelo programa de TAN do hospital onde o estudo foi realizado a fim de diminuir a taxa de evasão, tendo todos apresentado “passa” como resultado. Os outros 14 foram reavaliados 15 dias após o primeiro teste, como orientado pelos órgãos relacionados a TAN, que preconizam o reteste dentro de 30 dias após a primeira avaliação (40,41).

Após reteste, apenas um RN continuou apresentando “falha” (bilateral), não sendo avaliado com PEATE-A, como é indicado pelos órgãos relacionado a TAN (41,75), resultando em encaminhamento desnecessário para diagnóstico, visto que na avaliação audiológica diagnóstica o neonato apresentou limiares dentro dos padrões de normalidade. Apesar disso, o número de encaminhamentos para diagnóstico está dentro do proposto para programas de TAN, que estimam que tais encaminhamentos não devam exceder 4% (39,40).

A partir destes achados, verifica-se que houve 30 casos de falso-positivos (5,7%), sendo 16 retestados antes da alta hospitalar, 14 reavaliados 15 dias após o primeiro teste e um (0,19%) que foi até a etapa de diagnóstico, todos do GNE. Este achado mostrou-se bastante inferior ao constatado em estudo desenvolvido em três maternidades particulares do estado do Rio de Janeiro que evidenciou 24,41% de respostas falso-positivas (72), porém superior ao obtido em pesquisas que encontraram taxas de 1,9%, 0,17% e 0,1%, respectivamente (77-79) e ao preconizado para programas de TAN (3%) (39).

Acredita-se que as falhas detectadas no presente estudo podem estar associadas ao tempo de vida dos neonatos no momento do exame, visto que quanto menor o tempo de vida na ocasião do exame, maior a chance de falha nas EOAT, pois estas sofrem influência da presença de vérnix no conduto auditivo externo e/ou líquido amniótico na orelha média. A TAN nos RN do ALCON e sem IRDA costuma ser

realizada no segundo dia de vida do neonato, os quais geralmente recebem alta hospitalar com 48 horas de vida.

Todos os RN expostos ao antimalárico no período gestacional foram triados com utilização das EOAT associada ao PEATE-A, como recomendado para neonatos de alto risco para a deficiência auditiva (41). Devido conhecimento sobre o fator ototóxico dos antimaláricos e por falta de evidências da ação ototóxica dos antimaláricos utilizados pela mãe durante a gestação no neonato, o programa realizado no HBAP classifica os RN expostos a antimaláricos no período gestacional como de risco para o desenvolvimento de deficiência auditiva. Apesar disso, todos os 32 RN do GE apresentaram resultados satisfatórios no PEATE-A, em 35 dBNA, e portanto, passaram na TAN, evidenciando a ausência de comprometimento auditivo nos neonatos participantes deste estudo, expostos aos antimaláricos Cloroquina, Quinina, Coartem® e Primaquina, no período gestacional.

Divergindo do obtido na presente pesquisa, que não registrou casos de falhas na TAN no grupo de RN expostos a antimaláricos durante a gestação, estudiosos demonstraram prevalência de 6,7% de falha na TAN de RN cujas mães realizaram tratamento para malária durante a gestação, sendo que estes apresentam 5.64 vezes mais chance de falhar na TAN do que os RN de mães não tratadas para malária gestacional (30). Na mesma vertente, outra pesquisa evidenciou 11,4% (n=4) de casos de falhas na TAN de neonatos cujas mães fizeram uso de antimaláricos no período gestacional (31). Vale ressaltar que, em ambos estudos mencionados, a TAN dos RN expostos a antimaláricos durante a gestação foi realizada com utilização da técnica combinada (EOA e PEATE-A), bem como no presente estudo. Acredita-se que esta divergência deve-se ao fato dos estudos referidos (30,31) não terem isolado a utilização do antimalárico no período gestacional dos demais IRDA, os quais podem ter contribuído ou potencializado os resultados encontrados.

Assim sendo, o presente estudo não evidenciou casos de perda auditiva em neonatos de mães que fizeram uso de antimalárico (Cloroquina, Coartem®, Quinina e Primaquina) durante a gestação. Este achado corrobora o encontrado por Silva (2014) que caracterizou o programa de TAN do hospital onde este estudo foi desenvolvido, a qual verificou que apesar da ocorrência da malária no período gestacional ser a infecção com risco de transmissão vertical mais prevalente na população estudada, nenhum dos RN diagnosticados com deficiência auditiva tinha histórico de malária gestacional (65).

A malária na gestação também foi um indicador de risco com ocorrência significativa em neonatos advindos do alojamento conjunto, em estudo realizado com RN provenientes de unidades privadas de saúde da cidade de Porto Velho (RO), porém os neonatos expostos à malária gestacional não apresentaram perda auditiva (66).

Outra pesquisa, realizada no mesmo município, diagnosticou 15 neonatos com deficiência auditiva (2/1000 RN triados), porém não foi detectado nenhum caso de utilização de antimalárico no período gestacional dentre os neonatos diagnosticados (7).

Em contrapartida, outros estudos constataram alguma prevalência de perda auditiva em crianças expostas a antimaláricos no período gestacional (28,29,31,32), porém nenhum deles isolou a utilização de antimaláricos na gestação dos demais IRDA, visto que as crianças diagnosticadas apresentaram outros indicadores de risco associados ao tratamento para malária durante a gestação, os quais podem ser os responsáveis pelas alterações encontradas.

Portanto, ainda não há evidências do fator de risco "antimalárico na gestação" causar perda auditiva em neonatos.

O viés apresentado no presente estudo foi a impossibilidade de se alcançar vários objetivos traçados no princípio, em decorrência da ausência de perda auditiva na amostra estudada, bem como ausência de casos de falha nas EOAT da orelha nos RN do GE.

Em virtude da doença não ser frequente, sugere-se o desenvolvimento de estudos com um número maior de sujeitos, visto que em estudos de coorte, se a doença em estudo não é frequente, um grande número de pessoas deve ser estudado, situação que se mostrou inviável nesta pesquisa em virtude das modificações ocorridas no programa de TAN do HBAP na época da coleta de dados, o qual atualmente tria todos os RN somente com EOA.

Além disso, a realização de um estudo tipo caso-controle poderia ser mais apropriado em virtude da perda auditiva, bem como a infecção por malária não serem frequentes. Porém, estudos de caso-controle, neste caso, poderão apresentar o viés de os neonatos do grupo caso (com perda auditiva) apresentarem outros IRDA associados ao tratamento para malária na gestação e dificultar a relação entre perda auditiva e utilização de antimaláricos na gravidez, sendo que as alterações apresentadas por este grupo poderão ser em virtude dos outros IRDA apresentados

pelos neonatos, o que julga-se ter ocorrido em outras pesquisas já desenvolvidas (29,31,32).

Acredita-se que os achados do presente estudo, referentes à IG, peso dos neonatos ao nascimento, bem como, a ausência de alterações auditivas nos neonatos expostos a antimaláricos no período gestacional, justificam-se pela realização do tratamento adequado e oportuno, conforme proposto pelo Ministério da Saúde (11).

Sugere-se, ainda, que a audição desses RN seja monitorada e estudos com crianças e adolescentes expostos ao antimalárico no período gestacional, desenvolvidos a fim de investigar a ocorrência de perdas auditivas progressivas nessa população. Pesquisa realizada com 725 crianças e adolescentes de Moçambique, que fizeram uso de antimaláricos, dos quais 12 sujeitos, com idade média de 3,2 anos, haviam sido também expostos ao antimalárico no período gestacional, constatou que todas as crianças cujas mães foram tratadas para malária durante a gestação apresentaram perda auditiva do tipo neurossensorial, sendo sete de grau profundo e cinco entre moderado e severo (28). Vale salientar que as mães dessas crianças diagnosticadas com perda auditiva fizeram tratamento, em sua maioria, com Cloroquina e Cloroquina associada à Quinina (28), antimaláricos também utilizados pelas mães do presente estudo.

6 CONCLUSÃO

Dentro da metodologia utilizada e de acordo com os resultados obtidos pode-se afirmar que:

- A média de idade das mães dos RN do GE foi de 23,3 anos, sendo o ensino fundamental incompleto o grau de instrução mais prevalente entre elas. Dentre as mães dos neonatos do GNE a média de idade foi de 25,1 anos, sendo que grande parte delas referiu ter completado o ensino médio. As mães dos RN de ambos os grupos são, em sua maioria, provenientes da capital de Rondônia.
- Não foram identificados casos de perda auditiva nos neonatos de mães que fizeram uso de antimaláricos (Cloroquina, Coartem®, Quinina e Primaquina) na gestação, tendo todos os neonatos do GE passado na TAN desde o primeiro teste.
- O resultado das EOAT foi semelhante entre os RN do GE e do GNE, sendo a prevalência de falha no primeiro teste (necessidade de reteste) no GNE de 6%.
- Não houve associação entre a falha nas EOAT da orelha esquerda com a utilização do antimalárico no período gestacional.
- A infecção pelo *P. vivax* foi a mais frequente dentre as mães dos neonatos do GE, mostrando distribuição semelhante entre os trimestres gestacionais, sendo a cloroquina o antimalárico mais utilizado e o tratamento medicamentoso realizado mais frequentemente no terceiro trimestre gestacional, porém tais achados não mostraram influência nos achados audiológicos dos neonatos estudados.

A partir disso, salienta-se a necessidade do desenvolvimento de estudos que objetivem acompanhar a audição de crianças expostas a antimaláricos no período gestacional, preferencialmente sem outros IRDA, a fim de investigar a ocorrência de perdas auditivas progressivas ou de início tardio, nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Azevedo MF. Desenvolvimento das Habilidades Auditivas. In: Bevilacqua MC. et al. Tratado de Audiologia. São Paulo: Santos; 2011. p. 475-90.
2. Arakawa AM, Sitta EI, Caldana, ML, Sales-Peres, SHC. Análise de diferentes estudos epidemiológicos em audiologia realizados no Brasil. Rev CEFAC. 2011;13(1):152-8.
3. Azevedo MF. Avaliação audiológica no primeiro ano de vida. In: Lopes Filho, OC. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1997. p. 241-63.
4. Gatto CI, Tochetto TM. Deficiência auditiva: implicações e soluções. Rev CEFAC. 2007; 9(1):110-5.
5. Roslyn-Jensen AMA. Importância do diagnóstico precoce na deficiência auditiva. In: Ferreira LP. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1996. p.297-309.
6. GATANU - Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Neonatal Universal. [acesso em 2014 mai 21]. Disponível em: <http://www.gatanu.org/secoes/programa-de-tratamento/itens/triagem/sub-itens/introducao-2>.
7. Botelho MSN, Silva VB, Arruda LS, Kuniyoshi IC, Oliveira LLR, Oliveira AS. Newborn hearing screening in the limiar clinic in Porto Velho - Rondônia. Braz J Otorhinolaryngol. 2010; 76(5):605-10.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas e Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 32 p.
9. Confalonieri, UEC. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para análise de paisagens e doenças. Estudos Avançados. 2005; 19(53):221-36.
10. Martins FSV, Castiñeiras TMPP, Pedro LGF. Malária. Centro de informação em Saúde para viajantes CIVES. 20 de ago. 2013 [acesso em 2016 abr 28]. Disponível em: <http://www.cives.ufrj.br/informacao/malaria/mal-iv.html>.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 36p.
12. Jarude R, Trindade R, Tavares-Neto J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). RBGO. 2003; 25(3):149-54.
13. Singh N, Mehra RK, Srivastava N. Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India. *Ann Trop Med Parasitol*. 2001; 95(1):19-29.
14. Simões MCR. Prevalência de partos prematuros no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro (Porto Velho- RO) causados pela malária durante a gestação no período de 2001 a 2003 em usuárias do SUS [mestrado]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2006.
15. Enato EFO, Okhamafe OO, Okpere EE, Oseji FI. Prevalence of Malaria during Pregnancy and Antimalarial Intervention in an Urban Secondary Health Care Facility in Southern Nigeria. *Med Princ Pract*. 2007; 16:240-3.
16. Tobón-Castaño A, Solano MA, Sánchez LGA, Trujillo SB. Retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e prematuridade em recém-nascidos de grávidas com malária, na Colômbia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(3):364-70.
17. Brutus L, Santalla J, Schneider D, Avila JC, Deloron P. Plasmodium vivax malaria during pregnancy, Bolivia. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10):1605-11.
18. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 64(1,2 Suppl):28–35.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria em Vigilância em Saúde (SVS): proporção de lâminas para grávidas – malária. Porto Velho: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP); 2010.
20. Oliveira JAA, Cicilini GA, Souza ML, Andrade MH. Efeitos do quinino isolado e associado a antirroticos labirintoxicos na estrutura e função labiríntica. *Rev Bras Otorrino*. 1982; 48(3):15-30.

21. Figueiredo MC., Atherino, CCCT., Monteiro, CV., Levy, RA. Antimaláricos e Ototoxicidade. *Rev Bras Reumatol.* 2004; 44(3):212-14.
22. Tange RA, Dreschler WA, Claessen FAP, Perenboom RM. Ototoxic reactions of quinine in healthy persons and patients with *Plasmodium falciparum* infection. *Auris Nasus Larynx.* 1997; 24:131-36.
23. Ballester JA, Plazas PV, Kracun S, Gómez-Casati ME, Taranda J, Rothlin CV, Katz E, Millar NS, Elgoyhen AB. Effects of Quinine, Quinidine, and Chloroquine on $\alpha 9\alpha 10$ Nicotinic Cholinergic Receptors. *Molecular Pharmacology.* 2005; 68(3):822-29.
24. Toovey S, Jamieson A. Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria with co-artemether. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2004; 98: 261-67.
25. Gürkov R, Eshetu T, Miranda IB, Berens-Riha N, Mamo Y, Girma T, et al. Ototoxicity of artemether/lumefantrine in the treatment of *falciparum* malaria: a randomized trial. *Malaria Journal.* 2008; 7:179 [acesso em 2016 mai 23]. Disponível em: <http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-7-179.pdf>.
26. Parke A. Antimalarial Drugs and Pregnancy. *The American Journal of Medicine.* 1988; 85 (Issue 4, Suppl 1):30-3.
27. Kuniyoshi IC, Lima GCM, Silva VB, Aurélio FS, Nascimento LCB. Infecção com risco de transmissão vertical e triagem auditiva neonatal. 22º Congresso brasileiro de Fonoaudiologia. Da promoção a reabilitação. Joinville (SC): 2014. Anais 22º Congresso brasileiro de Fonoaudiologia. p.5339. [acesso em 2016 mai 29]. Disponível em: http://sbfa.org.br/portal/anais2014/trabalhos_select.php?id_artigo=5339&tt=SESS%C3O%20DE%20P%D4STERES.
28. Branco Neves MVSSC. Estudio de los efectos ototóxicos en 725 pacientes tratados con antimaláricos en el hospital central de Maputo (Mozambique). [Tesis]. Barcelona: Facultat de Medicina, Departament de ciències morfològiques (unitat d'anatomia; embriologia) da Universitat Autònoma de Barcelona; 2004.
29. Kuniyoshi IC, Silva VB, Botelho MSN, Gama CFL, Souza RB, Bouchabki CB. Audição de recém nascidos de mães que fizeram uso de antimaláricos na gestação. In: Anais do 17º Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia e 1º Congresso Íbero-Americano de Fonoaudiologia; 2009; Salvador, BA [anais eletrônicos]. Salvador: Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia; 2009 [acesso em

- 2016 jul 20]. Disponível em:
http://www.sbfa.org.br/portal/anais2009/anais_select.php?op=PT&cid=2482&tid=1.
30. Silva VB, Sousa MA, Kuniyoshi IC, Aurélio FS, Sampaio ALL, Oliveira CACP. Risk of hearing alterations in newborns of mothers treated for malária. ITJ. 2015;19(2):20-25.
 31. Aurélio FS, Dutra IP, Silva VB, Sampaio ALL, Oliveira CACP. Prevalence of hearing loss in newborns of mothers who had malaria and were treated with antimalaric drugs in pregnancy. ITJ. 2014;19(1):68-76.
 32. Aurélio FS, Botelho MSN, Silva VB, Dutra IP, Sousa MA. Achados audiológicos de recém-nascidos de mães que fizeram uso de antimaláricos no período gestacional. Salvador (BA): 2013. Anais EIA 2013. [acesso em 2016 jul 02]. Disponível em:
<http://www.audiologiabrasil.org.br/eiasalvador2013/anais/poster.pdf>.
 33. Bento RF, Miniti A, Marone SAM. Embriologia do osso temporal. In: Bento RF, Miniti A, Marone SAM. Tratado de Otologia. São Paulo: Fapesp; 1998. p.49-60.
 34. Lichtig I, Monteiro SRG, Couto MIV, Haro FMB, Campos MSC, VAZ FAC et al. Avaliação do comportamento auditivo e neuropsicomotor em lactentes de baixo peso ao nascimento. Rev Ass Med Brasil. 2001; 47(1):52-8.
 35. Burkard RF, Sims D. The human auditory brainstem response to high click rates: aging effects. Am J Audiol. 2001; 10(2):53-61.
 36. Figueiredo, MS; Castro Júnior NPC. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). Emissões otoacústicas e BERA, 1. ed. São José dos Campos: Pulso Editorial; 2003. p. 85-97.
 37. Schochat E. avaliação eletrofisiológica da audição. In: Ferreira LP org. Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 2004. p.656-68.
 38. Russo ICO, Santos TMM. A audição e o desenvolvimento da linguagem. In: Russo ICO, Santos TMM. Audiologia infantil. 4. ed. São Paulo: Cortez; 1994. p.15-28.
 39. American Academy of Pediatrics. Task force on newborn and Infant Hearing Loss: Detection and Intervention. Pediatrics. 1999, 103(2):527-30.

40. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007; 120(4):898-921.
41. Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(1):121-8.
42. Durante AS; Carvallo RMM, Costa MTZ, Cianciarullo MA, Voegels RL, Takahashi GM, Soares AVN, Spir EG. Programa de Triagem Auditiva Neonatal - Modelo de Implementação. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2004; 8(1). [acesso em 2016 jul 12]. Disponível em: http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_port.asp?id=263.
43. Kennedy C, Mccann D. Universal neonatal hearing screening moving from evidence to practice. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*. 2004, 89:378-83.
44. Baroch KA. Universal newborn hearing screening: fine-tuning process. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:424-7.
45. 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):917-19. [acesso em 2016 nov 26]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6534e3.htm>.
46. World Health Organization - WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. 2010. 194 p. [acesso em 2014 mai 31]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
47. Chagas ECS, Nascimento CT, Santana Filho FS, Bôtto-Menezes CH, Martinez-Espinosa FE. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 26(3):203-8.
48. Jarude R, Trindade R, Tavares-Neto J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *RBGO*. 2003; 25(3):149-54.
49. Ayoola OO, Whatmore A, Balogun WO, Jarrett OO, Cruickshank JK, Clayton PE. Maternal malaria status and metabolic profiles in pregnancy and in cord blood: relationships with birth size in Nigerian infants. *Malaria Journal*. 2012; 11:75.

[acesso em 2016 jul 15]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3325162/pdf/1475-2875-11-75.pdf>.

50. Santos RCS, Couto VSCD. Malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, em Macapá, Amapá, Brasil. *Biota Amazônia*. 2013; 3(1):74-84.
51. Rijken MJ, Wit MC, Mulder EJH, Kiricharoen S, Karunkonkowitz N, Paw T, et al. Effect of malaria in pregnancy on foetal cortical brain development: a longitudinal observational study. *Malaria Journal*. 2012; 11:222 [acesso em 2013 abr 4]. Disponível em: <http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-11-222.pdf>.
52. Oraneli BU, Okeke OC, Ubachukwu PO. Effect of placental malaria on birth weight of babies in Nnewi, Anambra state, Nigeria. *J Vector Borne Dis*. 2013; 50(1):13-7.
53. Okoli CA, Okolo SN, Collins JC. Plasmodium falciparum infection among neonates in the North Central Region of Nigeria. *J Infect Dev Ctries*. 2013; 7(5):265-371.
54. McGready R, Thwai KL, Cho T, Samuel, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96(2):180-4.
55. Nosten F, McGready R, D'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, Mutabingwa T, Brabin B. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf*. 2006; 1(1):1-15.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 302 p.*
57. Dræbel T, Kueil BG, Meyrowitsch, DW. Prevalence of malaria and use of malaria risk reduction measures among resettled pregnant women in South Sudan. *Int Health*. 2013; 5(3):211-6.
58. Ochi k, Eggermont J.J. Effects of quinine on neural activity in cat primary auditory cortex. *Hearing Research*. 1997; 105:105-18.
59. Mulheran M. The effects of quinine on cochlear nerve fibre activity in the guinea pig. *Hearing Research*. 1999; 134:145-52.

60. Carrara VI, Phyo AP, Nwee P, Soe M, Htoo H, Arunkamomkiri J, et al. Auditory assessment of patients with acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria treated with three-day mefloquine-artesunate on the north-western border of Thailand. *Malaria Journal*. 2008; 7:233 [acesso em 2013 abr 3]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2590614/pdf/1475-2875-7-233.pdf>.
61. Silva VB, Maciel MCN. Triagem Auditiva em Crianças e Adolescentes Tratados com Antimaláricos. In: Anais do 31º Encontro Internacional de Audiologia; 2016; São Paulo, SP [anais eletrônicos]. São Paulo: Academia Brasileira de Audiologia; 2016 [acesso em 2016 jul 20]. Disponível em: http://www.audiologiabrasil.org.br/31eia/anais/trabalhos_select.php?id_artigo=3850&tt=SESS%C3%83O%20DE%20P%C3%94STERES.
62. Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde. Manual de terapêutica da malária. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde; 2001.
63. Law I, Ilett KF, Hackett LP, Page-Sharp M, Baiwog F, Gomorra S, et al. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(5):674-79.
64. Matz GJ, Naunton RF: Ototoxicity of chloroquine. *Arch Otolaryngology*. 1968; 88: 370-2.
65. Silva, VB. Resultados do Programa de Triagem Auditiva Neonatal do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro de Porto Velho – Rondônia no período de agosto de 2012 a agosto de 2013 [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2014 [acesso em 2014 jun 29]. Disponível em: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/15449/1/2014_VirginiaBrazdaSilva.pdf
66. Oliveira JS, Rodrigues LB, Aurélio FS, Silva VB. Fatores de risco e prevalência da deficiência auditiva neonatal em um sistema privado de saúde de Porto Velho, Rondônia. *Rev Paul Pediatr*. 2013; 31(3):299-305.
67. Lima MLLT, Assis ABR, Mercês GB, Barros PF, Griz SMS. Triagem auditiva: perfil socioeconômico de mãe. *Rev CEFAC*. 2008; 10(2): 254-60.
68. Griz SMS, Barbosa CP, Silva ARA, Ribeiro MA, Menezes DC. Aspectos demográficos e socioeconômicos de mães atendidas em um programa de triagem auditiva neonatal. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2010;15(2):179-83.

69. Purizaca-Benites M. Malária Gestacional. Rev Per Ginecol Obstet. [internet]. 2010; 56:193-201. [acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol56_n3/pdf/a05v56n3.pdf.
70. Michelon F., Rockenbach SP, Floriano M., Delgado SE, Barba MC. Triagem Auditiva Neonatal: índice de passa/falha com relação a sexo, tipo de parto e tempo de vida. Rev. CEFAC. 2013; 15(5):1189-95.
71. Costa JMD, Almeida VF, Oliveira CACP, Sampaio ALL. Emissões Otoacústicas Evocadas por Estímulo Transiente e por Produto de Distorção em Recém-Nascidos Prematuros. Intl. Arch. Otorhinolaryngol. 2009; 13(3):309-16.
72. Simonek MCS, Azevedo MF. Respostas falso-positivas na Triagem Auditiva Neonatal Universal: possíveis causas. Rev. CEFAC. 2011; 13(2):292-98.
73. Durante AS, Carvalho RMM, Costa FS, Soares JC. Características das emissões otoacústicas por transientes em programa de triagem auditiva neonatal. Pró-Fono Revista de Atualização Científica. 2005; 17(2):133-40.
74. Bassetto MCA, Chiari BM, Azevedo MF. Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET): amplitude da resposta em recém-nascidos a termo e pré-termo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003; 69(1):84-92.
75. Melo ADP, Alvarenga KF, Modolo DJ, Bevilacqua MC, Lopes AC, Agostinho-Pesse RS. Emissões otoacústicas evocadas transientes em recém-nascidos a termo e pré-termo. Rev. CEFAC. 2010; 12(1):115-21.
76. Ito-Orejas JI, Ramirez B, Morais D, Almaraz A, Fernandez-Calvo JL. Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. Intern J of Ped Otorhinolar. 2008;72:1193-201.
77. Clemens CJ, Davis SA, Bailey AR. The false-positive in universal newborn hearing screening. Pediatrics. 2000; 106(1):1-5.
78. Maggi CR. Programa de triagem auditiva neonatal: resultados de sua aplicação em um hospital universitário (Dissertação). Universidade Federal de Santa Maria; 2009.

79. Onoda RM, Azevedo MF, Santos AMN. Triagem auditiva neonatal: ocorrência de falhas, perdas auditivas e indicadores de riscos. Braz J Otorhinolaryngol. 2011; 77(6):775-83.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	
Nº: _____	Data da coleta: ____/____/____ Local : _____
DADOS DA MÃE	
MÃE: _____ LEITO: _____	
CARTÃO SUS: _____ RG: _____ SSP/ _____	
Idade: DTA NASC:...../...../..... END.: _____	
Nº. _____ Bairro. _____ CEP.: _____ Cidade.: _____	
Fone: _____ Fone/recado: _____ Escolaridade: _____	
Estado civil: _____ Renda familiar: R\$ _____ (valor aproximado)	
GESTAÇÃO E PARTO	
PRÉ-NATAL: sim () não () Nº de consultas:..... Local/pré-natal: PVH () Outros: _____	
Parto: vaginal () cirúrgico () Fórceps () Horário: _____ Local/parto: HB () MME () outros: _____	
SOROLOGIAS/PRÉ-NATAL: Sífilis () toxo () Rubéola () Cito () Herpes () HIV () Hepatite () Mês/infecção:..... Tratamento: sim () não () Qual? _____	
HIPERTENSÃO: sim () não () Medicamento: sim () não () Dosagem: _____	
DIABETES: sim () não () Medicamento: sim () não () Dosagem: _____	
MALÁRIA: sim () não ()	
Tipo: () vivax () falciparum () mista () ovale	
Período gestacional de ocorrência: () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre Mês/infecção: _____	
Tratamento: sim () não ()	
Medicamento: () Cloroquina () Coartem® () Quinino () Primaquina Dosagem: _____	
Terminou o tratamento: sim () não ()	
Período(s) gestacional (ais) de utilização do medicamento: () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre	
Mês de utilização do medicamento: _____	
ITU: sim () não () Tratamento: sim () não () medicamento: _____ Dosagem: _____	
Tipo sanguíneo: _____ Coombs indireto: positivo () negativo ()	
OUTROS MEDICAMENTOS (utilizados na gestação): _____	
USO DE DROGAS ILÍCITAS: sim () não () Qual? _____	
FUMA: sim () não () nº de cigarros/dia:..... ALCOOL: sim () não () Freq. (nº de dias da semana): _____	
REMÉDIOS CASEIROS: sim () não () Qual? _____	
CONSANGUINIDADE: sim () não () Grau de parentesco: _____	
D.A NA FAMÍLIA: sim () não () Causa: _____ Grau de parentesco _____	
SÍNDROME NA FAMÍLIA: sim () não () Qual _____	

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

INTERNAÇÃO: ALCON () dias: _____ Alto risco: () dias: _____ Médio risco () dias: _____

PERMANÊNCIA EM UTIN: Sim () Não () Nº de dias: _____

DATA NASC.:/...../..... Peso: _____ IG: _____ Capurro () New Ballard () Apgar: 1'...../5'.....

Gênero: (F) (M) Circular de cordão: sim () não () Chorou: sim () não ()

Reanimação: sim () não () Risco de óbito: sim () não ()

Bolsa Rota: sim () não () Nº de horas:..... SEPSE NEONATAL: sim () não ()

VMEC (dias): _____ CPAP(dias): _____ HOOD(dias): _____ O2circulante(dias) _____

HIPERBILIRRUBINEMIA: Sim () Não () TRATAMENTO: Fototerapia () Exsanguineo transfusão ()

TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS: Sim () Não ()

MEDICAMENTOS:

1) _____ Dose: _____ Nº Dias: _____

2) _____ Dose: _____ Nº Dias: _____

3) _____ Dose: _____ Nº Dias: _____

TRIAGEM AUDITIVA**TESTE**

EOAT: DATA:...../...../.....

OD..... OE.....

PEATE-A: DATA:...../...../.....

OD:.....OE:.....

RETESTE

EOAT: DATA:...../...../.....

OD:.....OE:.....

PEATE-A: DATA:...../...../.....

OD:.....OE:.....

OBSERVAÇÕES:

DIAGNÓSTICO AUDIOLÓGICO

TIMPANOMETRIA (data:...../...../.....):

OD: _____

OE: _____

EOAPD (data:...../...../.....):

OD: _____

OE: _____

EOAT (data:...../...../.....):

OD: _____

OE: _____

PEATE/Click(data:...../...../.....):

OD: _____

OE: _____

PEATE/VO (...../...../.....)

OD: _____

OE: _____

PEATE/FE (...../...../.....):

OD: _____

OE: _____

OBS.: _____

DIAGNÓSTICO OTORRINOLARINGOLÓGICO

Parecer:

CONDUTA: Monitoramento () Tratamento Medicamento () Protetização () Fonoterapia ()

Abandono ()

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

	CENTRO DE ENSINO SÃO LUCAS	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERDA AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ATÉ SEIS MESES DE IDADE E USO DE ANTIMALARÍDICOS NA GESTAÇÃO

Pesquisador: Fernanda Soares Aurelio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16742113.8.0000.0013

Instituição Proponente: Centro de Ensino São Lucas Ltda/ RO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 314.929

Data da Relatoria: 20/06/2013

Apresentação do Projeto:

Nessa reavaliação reitera-se que o projeto de pesquisa apresentado para análise possui tema interessante e de relevância científica e social pois pretende verificar a perda auditiva em crianças com até seis meses de idade e o uso de antimaláricos na gestação já que há

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do pesquisa é o de constatar se a perda auditiva em crianças menores de seis meses é causada pelo uso de antimaláricos pela mãe na gestação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Verifica-se nessa reavaliação que o pesquisador fez uma revisão dos riscos explicando que não são encontradas na literatura nem na prática dos exames realizados, a ocorrência de reações alérgicas causadas pelo eletrodo descartável, nem ao álcool utilizado para a limpeza da pele, porém, caso haja algum tipo de reação alérgica a estes materiais, a criança será imediatamente acompanhada a um atendimento médico especializado, esclarece ainda, que a colocação dos pequenos fones de ouvido, bem como os sons emitidos pelos fones podem causar leve desconforto ao bebê, pois o fone é um objeto diferente no corpo da criança, e o som emitido pelo fone, mesmo sendo bem fraco, pode acordar a criança, porém nenhum destes procedimentos oferece perigo à criança, esclarece também que pode haver desconforto por parte da mãe, pois a

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, nº 1927	CEP: 78.918-450
Bairro: Área Centro	
UF: RO	Município: PORTO VELHO
Telefone: (69)3211-8006	Fax: (69)3211-8051 E-mail: cep@seolucas.edu.br

	CENTRO DE ENSINO SÃO LUCAS	
---	-------------------------------	---

Continuação do Parecer: 314.929

mesma terá que relembrar possíveis problemas ocorridos durante a gravidez.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Reforçando comentários já realizados anteriormente, este relator reitera que o projeto de pesquisa possui relevância mas num primeiro momento correções foram solicitadas mas ainda há alguns questionamentos que devem ser respondidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador esclarece que não haverá pesquisa em fontes secundárias de dados, tais como prontuários, esclarecendo que para que as crianças participem do estudo, as mães que referirem ter tido malária devem ter certeza da ocorrência da doença e saber informar ainda o tipo e período da infecção, bem como a medicação utilizada e o período da administração da mesma, esclarecendo ainda que caso as mães não saibam tais informações, as crianças serão excluídas do estudo.

Verifica-se que o pesquisador também realizou as demais alterações solicitadas.

Recomendações:

Não há recomendações acerca do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reavaliação minuciosa, o presente projeto de pesquisa foi aprovado e está apto para desenvolvimento.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO VELHO, 25 de Junho de 2013

Assinador por:
Ana Cristina Corrêa de Araújo Ramos
(Coordenador)

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, nº 1927	CEP: 78.918-450
Bairro: Área Centro	
UF: RO	Município: PORTO VELHO
Telefone: (69)3211-8006	Fax: (69)3211-8051 E-mail: cep@seolucas.edu.br

ANEXO B - CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL DE BASE DR. ARY PINHEIRO

RONDÔNIA

**GOVERNO DO ESTADO DE RONDÔNIA
HOSPITAL DE BASE Dr. ARY PINHEIRO
GABINETE - DIRETOR GERAL**

Av. Gov. Jorge Teixeira, nº 3766, Setor Industrial - CEP. 76.821-092 – CNPJ. 04287.520/0002-69
Tel: 3216-5734 (GAB. / Assessoria) 3216-5724 (GAB. / Secretária)

CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Nilson Cardoso Paniagua, diretor geral do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, autorizo a pesquisadora **Fernanda Soares Aurélio** a realização da coleta de dados da pesquisa de campo intitulada "**Perda Auditiva em Crianças com Até Seis Meses de Idade e Uso de Antimaláricos na Gestação**" no alojamento conjunto (enfermarias e sala de realização da triagem auditiva neonatal) do setor materno-infantil deste hospital.

Porto Velho, 11 de setembro de 2014.

Nilson Cardoso Paniagua
Nilson Cardoso Paniagua

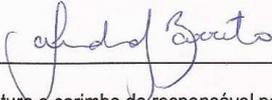
Diretor Geral

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA DA CLÍNICA LIMIAR**Limiar****CLÍNICA DE AVALIAÇÃO E REABILITAÇÃO DA AUDIÇÃO****Termo de Anuência**

Eu, Sandra Cristina Schafer Barreto, responsável pela clínica de Avaliação e reabilitação da Audição – LIMIAR, recebi o projeto intitulado "Perda auditiva em crianças com até seis meses de idade e uso de antimaláricos na gestação" no qual constam claramente os objetivos bem como os procedimentos a serem adotados no mesmo.

A partir da análise deste projeto, autorizo o seu desenvolvimento no programa de triagem auditiva neonatal desenvolvido nesta instituição.

Porto Velho, 06 de maio de 2013.


Assinatura e carimbo do responsável pela instituição
Sandra C. S. Barreto
Diretora da Unidade

Av. Dom Pedro II, 637 - sala 1101 -Centro - Fone: (69) 3223-2994 / 8111-1877 / 8111-2330
CEP: 76801-910 - Porto Velho - Rondônia

