

13 fevereiro de 2014

AUDIOLOGIA

REAVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ANTECEDENTES DE MENINGITE E INFEÇÃO INTRAUTERINA POR CMV E TOXOPLASMOSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL

HEARING REASSESSMENT IN CHILDREN WITH MENINGITIS AND INTRAUTERINE CYTOMEGALOVIRUS AND TOXOPLASMOSIS INFECTION: A TRANSVERSAL STUDY

Autores: Leandro Ribeiro^I, Vanessa Ramalho^{II}, Aida Sousa^I, Sandra Alves^I, António Faria e Almeida^I, Fernanda Castro^I, Artur Condé^I

^I Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

^{II} Escola Superior de Tecnologias da Saúde do Porto

Artigo de investigação original previamente apresentado no 60º Congresso da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial ocorrido no Porto em maio de 2013.

Autor correspondente: Dr. Leandro Ribeiro - Serviço de ORL - Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho - Rua Conceição Fernandes 4434-502 Vila Nova de Gaia - Portugal - E-mail: leandro.ribeiro@live.com.pt

RESUMO

Introdução: A meningite e as infeções intrauterinas por Citomegalovírus e por *Toxoplasma gondii* são reconhecidas como uma das principais causas de surdez neurossensorial, podendo assumir um carácter flutuante ou apresentar-se como uma hipoacusia de aparecimento tardio.

Objetivo: Estudo de *coorte* contemporânea com corte transversal que pretendeu reavaliar a função auditiva em crianças sujeitas a rastreio auditivo no nosso hospital, entre os anos de 2002 e 2005, e que possuíam os fatores de risco para surdez neurossensorial acima referidos.

Material e Métodos: As crianças selecionadas foram convocadas a comparecer ao Serviço de Otorrinolaringologia onde foi realizada a anamnese, exame físico e os seguintes exames audiológicos: audiograma tonal e vocal, timpanograma e otoemissões acústicas.

Resultados: Compareceram 29 crianças. 41,7% das crianças com antecedentes de meningite apresentaram limiares auditivos elevados, aquando do rastreio. Destas, 8,3% mantiveram critérios de hipoacusia. 77,8% das crianças rastreadas por infeção a Citomegalovírus apresentaram elevação dos limiares eletrofisiológicos da audição. Apenas uma manteve surdez unilateral. Dos 42,8% dos casos com suspeita de surdez por *Toxoplasma gondii*, nenhum se veio a confirmar na presente reavaliação.

Conclusão: Nos indivíduos estudados, a elevação dos limiares eletrofisiológicos, no rastreio neonatal, pode ter sido causada pela coexistência de otopatia seromucosa e pela imaturidade das vias auditivas centrais.

PALAVRAS-CHAVE: Perda auditiva neurossensorial; Meningite; *Toxoplasma gondii*; Citomegalovírus.

ABSTRACT

Introduction: Meningitis, cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii* intrauterine infections are recognized as a leading cause of sensorineural hearing loss. These can play a floating character or present as a late onset hearing loss.

Objective: Contemporary cohort cross-sectional study that aims to reevaluate the auditory function in children subjected to hearing screening in our Department of Otorhinolaryngology, between the years 2002 and 2005, and had the risk factors for sensorineural hearing loss.

Material and Methods: The selected children were invited to attend the Service of Otorhinolaryngology where was made the medical history, physical examination and the following audiological tests: vocal and tonal audiogram, tympanogram and otoacoustic emissions.

Results: Attended 29 children. 41.7% of the children with a history of meningitis had elevated thresholds at the time of screening. 8.3% of them kept criteria of hearing loss. 77.8% of the children screened for Cytomegalovirus infection showed thresholds elevation of hearing at screening. Only one remained with unilateral sensorineural hearing loss. 42.8% of the cases with suspected hearing loss caused by *Toxoplasma gondii*, none was confirmed in this reassessment.

Conclusion: The increase of thresholds in neonatal screening may have been caused by the coexistence of middle ear effusion and the immaturity of the central auditory pathways.

KEY-WORDS: Sensorineural hearing loss; Meningitis; *Toxoplasma gondii*; Cytomegalovirus.

INTRODUÇÃO

As infeções congénitas por Citomegalovírus (CMV) e por *Toxoplasma gondii* (TG) são reconhecidas, coletivamente, como uma das principais causas de surdez neurosensorial (NS). Cerca de 10-15% das crianças com infeções congénitas por CMV irão desenvolver uma surdez NS permanente¹. Destas, apenas metade serão detetadas pelo Rastreo Auditivo Neonatal, uma vez que a deficiência auditiva poderá assumir um carácter flutuante e/ou de aparecimento tardio²⁻⁴.

A infeção congénita pelo parasita TG está associada a uma perda auditiva NS em até 20% dos casos, sobretudo nas crianças indevidamente ou não tratadas⁵, podendo, à semelhança das infeções a CMV, apresentar-se como uma surdez NS de aparecimento tardio, sobretudo nas formas subclínicas, e, portanto, não detetadas ou convenientemente tratadas⁵. A meningite, por sua vez, pode originar uma surdez NS em 2,4-29% dos doentes, devido a fenómenos de labirintite e, nas formas purulentas, conseqüente ossificação coclear, a qual pode ser, também, progressiva e levar a uma deterioração da função auditiva ao longo do tempo⁶, embora tenham sido descritas formas de surdez flutuante após recuperação⁷.

OBJETIVO

Este estudo, de *coorte* contemporânea e com corte transversal, tem como objetivo reavaliar a função auditiva em crianças referenciadas ao Serviço de Otorrinolaringologia (ORL) de um hospital do Norte de Portugal, entre os anos de 2002 e 2005, onde foram sujeitas a rastreio auditivo por possuírem os seguintes fatores de risco para hipoacusia NS: infeção intrauterina (IU) por CMV, infeção IU por TG e antecedentes de meningite. Foram excluídos os indivíduos que possuíam fatores de risco adicionais para hipoacusia NS.

METODOLOGIA

Foram consultados os processos clínicos das crianças que preencheram os critérios de inclusão ($n=41$) onde foram obtidos, retrospectivamente, os resultados dos exames audiológicos realizados na altura do rastreio:

1. Otoemissões Acústicas Automáticas (OEA) por produtos de distorção nas frequências de 2000, 3000, 4000 e 5000 Hz. Estas foram classificadas como presentes ou ausentes.
2. Potenciais Evocados Auditivos (PEA) do tronco cerebral onde foi usado um click como estímulo. Estes foram considerados anormais quando limiares ≥ 35 dB SPL.

Essas mesmas crianças foram convocadas, via carta, a comparecer no Serviço de ORL em questão onde, para além da anamnese e do exame objetivo ORL completo, foram realizados os seguintes exames audiológicos:

1. Audiometria Tonal (AT) e Vocal (AV) com o cálculo do *Pure Tone Average* (PTA) e do *Speech Reception Threshold* (SRT).

No audiograma tonal foram obtidos os limiares aéreos e ósseos, tendo-se considerado anormal se:

- PTA via aérea ou óssea >25 dB e/ou
 - Diferença entre o PTA via óssea e entre o PTA da via aérea >10 dB (hipoacusia de transmissão)
2. Timpanograma classificado em tipo A, B e C.

A todos os representantes legais das crianças foi explicado o objetivo do estudo, tendo assinado um consentimento informado para a realização do mesmo.

RESULTADOS

Compareceram 29 crianças, quinze do sexo masculino e catorze do sexo feminino, o que correspondeu a uma taxa de resposta de 70,7%.

Uma criança portadora de uma perturbação do espectro do autismo foi excluída por não colaborar na realização dos exames audiológicos.

Os indivíduos estudados foram divididos em diferentes grupos: antecedentes de meningite (doze casos), infeção IU por CMV (nove casos) e infeção IU por TG (sete casos). Nenhuma das crianças apresentava, na altura em que foi realizada a reavaliação, adaptação protésica. Nas **Tabelas I-III** estão representados os dados do rastreio e da reavaliação auditiva nas crianças testadas, cujos primeiros foram considerados anormais. As restantes não apresentaram alterações quer no rastreio, quer na reavaliação auditiva.

I. Antecedentes de meningite (Tabela I)

De entre as crianças reavaliadas por antecedentes de meningite, sete apresentaram meningite neonatal enquanto os restantes a tiveram aos dois (dois casos), três, quatro e cinco anos (um caso de cada). O *Neisseria meningitidis* foi o agente causador em 50% dos casos, enquanto que o *S. aureus* e o *S. agalactae* foram responsáveis, cada um, por 16,7% dos episódios. Não foi isolado o agente causador em 16,7% dos indivíduos, embora a citologia do líquor apontasse uma provável origem bacteriana. O rastreio auditivo foi efetuado, em média, aos 2,1 ($\pm 1,8$) anos, o que corresponde a 8,6 ($\pm 4,0$) meses após o episódio de meningite, e a reavaliação aos 11,4 ($\pm 1,8$) anos.

Cinco crianças (41,7%) apresentaram, na altura do rastreio, elevação dos limiares eletrofisiológicos da audição nos PEA, sem qualquer alteração nas OEA ou no timpanograma. Dentro destas, apenas uma (8,3%) manteve critérios de hipoacusia de transmissão no presente estudo (caso quatro), mas com achados otoscópicos e timpanométricos compatíveis com a perda em causa (retração timpânica grau III de Sade à direita e grau II à esquerda). Não houve evidência de surdez progressiva ou de aparecimento tardio.

II. Infeção IU por CMV (Tabela II)

Quatro das crianças rastreadas por infeção IU a CMV apresentaram antigénio do vírus positivo na urina, embora nenhuma tenha sido sujeita a tratamento dirigido. Registou-se um caso de infeção sintomática (caso sete).

O rastreio auditivo foi efetuado, em média, 9,8 ($\pm 8,5$) meses após o nascimento, e a reavaliação aos 9 ($\pm 1,5$) anos. Sete crianças (77,8%) apresentaram, na altura do rastreio, elevação dos limiares eletrofisiológicos da audição nos PEA. Destas, três apresentaram OEA ausentes e Timpanograma tipo B enquanto que em duas apenas o Timpanograma apresentou alterações. Dentro do grupo que apresentou alterações, apenas uma (11,1%) criança manteve critérios de hipoacusia (caso sete). Não houve evidência de surdez progressiva ou de aparecimento tardio.

III. Infecção IU por TG (Tabela III)

Três (42,8%) das crianças rastreadas por infecção IU por TG apresentaram elevação dos limiares eletrofisiológicos da audição aquando da realização do rastreio auditivo, o qual foi efetuado, em média, aos 7 ($\pm 2,7$) meses. A reavaliação, por sua vez, foi efetuada, em média, aos 8,4 ($\pm 1,1$) anos. Destas, uma apresentava achados otoscópicos e timpanométricos compatíveis com derrame do ouvido médio (caso dois). O caso três apresentou sinais neurológicos compatíveis com toxoplasmose congénita, embora o rastreio auditivo tenha sido normal. Todas foram sujeitas a profilaxia com Espiramicina. Mais uma vez, não houve evidência de surdez progressiva ou de aparecimento tardio.

TAB. 1

DADOS DO RASTREIO E DA REAVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ANTECEDENTES DE MENINGITE CUJO PRIMEIRO FOI CONSIDERADO ANORMAL.

CASO						RASTREIO			REAVALIAÇÃO		
	Lado	Timpanograma (tipo)	OEA	PEA (dB)	Idade (meses)	Meses após meningite	Timpanograma (tipo)	OEA	PTA/SRT (dB)	Otoscopia	Idade (anos)
1	Direito	A	Presentes	50	6	6	A	Presentes	20/25	Normal	11
	Esquerdo	A	Presentes	50			A	Presentes	25/40	Normal	
2	Direito	A	Presentes	60	16	15	C	Presentes	20/25	Normal	11
	Esquerdo	A	Presentes	80			C	Presentes	20/20	Normal	
3	Direito	A	Presentes	70	6	5	A	Presentes	20/25	Normal	10
	Esquerdo	A	Presentes	30			A	Presentes	20/20	Normal	
4	Direito	A	Presentes	70	6	5	B	Presentes	30/40	Retração MT grau III*	10
	Esquerdo	A	Presentes	40			B	Presentes	30/35	Retração MT grau II*	
5	Direito	A	Presentes	60	6	5	A	Presentes	20/20	Normal	11
	Esquerdo	A	Presentes	70			A	Presentes	20/20	Normal	

* Classificação de Sade; MT=Membrana Timpânica

TAB. 2

DADOS DO RASTREIO E DA REAVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ANTECEDENTES DE INFECÇÃO IU POR CMV CUJO PRIMEIRO FOI CONSIDERADO ANORMAL.

CASO						RASTREIO			REAVALIAÇÃO		
	Lado	Timpanograma (tipo)	OEA	PEA (dB)	Idade (meses)	DNA CMV	Timpanograma (tipo)	OEA	PTA/SRT (dB)	Otoscopia	Idade (anos)
1	Direito	A	Presentes	40	5	Negativo	A	Presentes	20/20	Normal	11
	Esquerdo	A	Presentes	40			A	Presentes	15/20	Normal	
2	Direito	B	Ausentes	50	30	Positivo	A	Presentes	10/15	Normal	10
	Esquerdo	B	Ausentes	40			A	Presentes	20/20	Normal	
3	Direito	B	Presentes	40	11	Negativo	A	Presentes	20/25	Normal	10
	Esquerdo	B	Presentes	40			A	Presentes	15/10	Normal	
4	Direito	A	Presentes	40	4	Positivo	A	Presentes	20/20	Normal	7
	Esquerdo	B	Presentes	70			A	Presentes	20/20	Normal	
5	Direito	A	Presentes	40	10	Negativo	A	Presentes	20/30	Normal	11
	Esquerdo	A	Presentes	40			A	Presentes	20/20	Normal	
6	Direito	A	Presentes	30	6	Negativo	A	Presentes	20/20	Normal	8
	Esquerdo	B	Presentes	60			A	Presentes	15/15	Normal	
7	Direito	B	Ausentes	30	8	Positivo	A	Ausentes	30/35	Normal	8
	Esquerdo	B	Ausentes	100			A	Ausentes	95/∞	Normal	

DADOS DO RASTREIO E DA REAVALIAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS COM ANTECEDENTES DE INFECÇÃO IU POR TG CUJO PRIMEIRO FOI CONSIDERADO ANORMAL.

CASO						RASTREIO			REAVALIAÇÃO		
	Lado	Timpanograma (tipo)	OEA	PEA (dB)	Idade (meses)	Toxoplasmose congênita	Timpanograma (tipo)	OEA	PTA/SRT (dB)	Otoscopia	Idade (anos)
1	Direito	C	Presentes	40	7	Não	A	Presentes	20/20	Normal	10
	Esquerdo	C	Presentes	40			A	Presentes	20/20	Normal	
2	Direito	B	Ausentes	50	4	Não	A	Presentes	15/20	Normal	8
	Esquerdo	B	Ausentes	70			A	Presentes	15/15	Normal	
3	Direito	A	Presentes	40	10	Sim	A	Presentes	15/20	Normal	10
	Esquerdo	A	Presentes	40			A	Presentes	10/15	Normal	

DISCUSSÃO

NO GRISI (Grupo de Rastreamento e Intervenção da Surdez Infantil), através do RANU, defende que todas as crianças devem ser testadas ao nascer ou, no máximo, até trinta dias de vida⁸. Neste estudo, as crianças foram testadas para além do período de tempo recomendado, uma vez que o rastreio foi efetuado numa altura em que o Rastreio Auditivo Neonatal Universal (RANU) ainda não se encontrava implementado no Serviço de ORL onde foi realizado este trabalho, o que veio a acontecer no ano de 2007.

Relativamente à meningite, a perda auditiva é das principais complicações, constituindo a sua principal sequela a longo prazo. É atualmente aceite que é devida a fenómenos de labirintite serosa ou purulenta resultantes da disseminação do processo inflamatório para o labirinto via aqueduto coclear ou saco endolímbico⁶. Enquanto as formas serosas originam uma surdez transitória, presente em cerca de 10% dos indivíduos e que resolve em semanas ou meses⁹, as labirintites purulentas, ao desencadear um processo de *Labirintitis ossificans*, levam a uma hipoacusia permanente. À exceção do caso quatro, que manteve uma surdez de transmissão ligeira na reavaliação auditiva por patologia da membrana timpânica, todos os outros apresentados na **Tabela I** resolveram ao longo do tempo. Uma vez que em todos eles as OEA estavam presentes na altura do rastreio, o que defende a integridade das células ciliadas externas, a surdez inicialmente documentada deveu-se, provavelmente, quer à imaturidade das vias auditivas centrais (que poderá estar presente até aos 18 meses em recém-nascidos de termo)¹⁰, quer ao dano reversível das mesmas provocado pelas toxinas/citocinas geradas durante o processo inflamatório.

A surdez causada pela infeção a CMV é devida a fenómenos de labirintite crónica desencadeada pelo vírus, que penetra no labirinto membranoso através da estria vascular, o que explica a natureza progressiva/flutuante da surdez NS¹¹. A hipoacusia por ele causada é mais prevalente em recém-nascidos com infeção sintomática^{11,12}, o que vem de encontro aos resultados deste estudo, em que a única criança que manteve uma

hipoacusia unilateral severa foi aquela que apresentou uma infeção clinicamente detetável (caso sete, **Tabela II**). Todas as outras que apresentaram alterações no rastreio auditivo neonatal tiveram-nas, provavelmente, devido à presença concomitante de derrame do ouvido médio (casos dois, quatro e seis) ou à imaturidade das vias auditivas centrais (casos um, três e cinco).

A perda auditiva na Toxoplasmose é devida a processos de inflamação no ouvido interno desencadeados pelos cistos que são encontrados em diferentes localizações: canal auditivo interno, estria vascular, ligamento espiral e mácula¹³. Quando a infeção pelo TG é convenientemente detetada e tratada, a probabilidade de a criança vir a padecer de uma surdez NS aproxima-se dos 0%^{5,13}, o que poderá ter acontecido no caso três (**Tabela III**). A hipoacusia evidenciada nos restantes deveu-se, mais uma vez, quer à presença de derrame do ouvido médio (caso dois), quer à imaturidade das vias auditivas centrais (caso um).

CONCLUSÃO

Neste estudo, a prevalência de hipoacusia foi de (2/58 ouvidos): 3,4% com hipoacusia de transmissão (secundária à atelectasia moderada/severa da MT) e 3,4% com défice auditivo neurosensorial. Nos indivíduos estudados, a elevação dos limiares eletrofisiológicos, no rastreio neonatal, pode ter sido causada pela coexistência de otopatia seromucosa e pela imaturidade das vias auditivas centrais. Não houve qualquer deterioração da função auditiva, ao longo do tempo.

BIBLIOGRAFIA

- Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol*, 41:57-62 (2008).
- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF: Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*, 135:60-4 (1999).
- Vide M, Domingues AP, Tavares M, Malheiro E, Tavares F, Moura P. Cytomegalovirus: is there a place for screening during pregnancy? *Acta Med Port*, 24:103-8 (2011).

4. Núñez- Batalla F, Trinidad-Ramos G, Séqui-Canet J, Aguilar V, Jáudenes-Casaubón C. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Children. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 63:382-90 (2012).
5. Andrade E, Resende L, Goulart E, Siqueira A, Vitor R, Januario J. Hearing Loss in Congenital Toxoplasmosis detected by newborn screening. *Rev Bras Otorrinol*, 74:21-8 (2008).
6. Couto M, Monteiro S, Lichtig I, Casella, Carvalho R, Navarro J. Audiological assessment and follow-up post bacterial meningitis. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 57:808-12 (1999).
7. Du Y, Wu X, Li L. Mechanisms of bacterial meningitis-related deafness. *Drug Discov Today Dis Mech*, 3 (1):115-8 (2006).
8. Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações para o Rastreio Auditivo Neonatal. *Acta Med Por*, 38:209-14 (2007).
9. Richardson M, Reid A, Tarlow M, Rudd P. Hearing Loss During bacterial Meningitis. *Arch Dis Child*, 76:134-38 (1997).
10. Amorim R, Agostinho-Pesse R, Alvarenga K. The maturational process of the auditory system in the first year of life characterized by brainstem auditory evoked potentials. *J Appl Oral Sci*, vol. 17 (2009).
11. Cheeran M, Lokensgard J, Schleiss M. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clin Microbiol Rev*, 22:92-26 (2009).
12. Korver A, Vries J, Konings S, Jong. Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol*.1813:1-5 (2009).
13. Salviz M, Montoya J, Nadol J, Santos F. Otopathology in Congenital Toxoplasmosis. *Otol Neurotol*, 00:1-5 (2013).

ANEXO 1

CONSENTIMENTO INFORMADO TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Declaração de consentimento informado

Conforme a lei 67/98 de 26 de outubro e a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial (Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edimburgo 2000; Washington 2002; Tóquio 2004; Seul 2008) – quando se aplicar.

Designação do Estudo: Avaliação das perdas auditivas associadas a fatores de risco neonatais em crianças entre os 10 e os 12 anos.

Eu, abaixo-assinado _____,
(NOME COMPLETO DO REPRESENTANTE LEGAL DO INDIVÍDUO PARTICIPANTE DO ESTUDO)

na qualidade de representante legal de _____:
(NOME COMPLETO DO INDIVÍDUO PARTICIPANTE DO ESTUDO)

Fui informado de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a avaliar a audição de indivíduos que apresentaram fatores de risco neonatais associados à perda auditiva. Sei que neste estudo está prevista a realização de técnicas de avaliação não invasivas e indolores, sendo elas: a impedanciometria, a audiometria tonal, a audiometria vocal e otoemissões acústicas tendo-me sido explicado em que consistem e quais os seus possíveis efeitos. Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

É ainda do meu conhecimento que posso recusar-me a autorizar a participação ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas, e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Autorizo de livre vontade a participação daquele que legalmente represento no estudo acima mencionado.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Investigador e Contacto: _____

Data ___/___/___

Assinatura