

Universidade Federal do Maranhão  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
**Doutorado**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIV E ALTERAÇÕES AUDITIVAS  
EM CRIANÇAS**

JANAINA OLIVEIRA BENTIVI

São Luís

2019

JANAINA OLIVEIRA BENTIVI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIV E ALTERAÇÕES AUDITIVAS  
EM CRIANÇAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo

São Luís

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Oliveira Bentivi, Janaina.

Associação entre HIV e alterações auditivas em crianças  
/ Janaina Oliveira Bentivi. - 2019.

106 f.

Orientador(a): Conceição de Maria Pedrozo e Silva de  
Azevedo.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em  
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
Universidade Federal do Maranhão, 2019.

1. Audiometria. 2. Criança. 3. Emissões otoacústicas  
evocadas. 4. HIV. 5. Síndrome da imunodeficiência  
adquirida. I. de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo,  
Conceição. II. Título.

JANAINA OLIVEIRA BENTIVI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIV E ALTERAÇÕES AUDITIVAS  
EM CRIANÇAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

**Aprovada em**        /        /

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Professora Doutora Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo  
Universidade Federal do Maranhão

---

Professora Doutora Vanda Maria Ferreira Simões  
Universidade Federal do Maranhão

---

Professora Doutora Flávia Raquel Fernandes do Nascimento  
Universidade Federal do Maranhão

---

Professora Doutora Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco  
Universidade Federal do Maranhão

---

Professora Doutora Monique Kelly Duarte Lopes  
Universidade CEUMA

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por tudo até este momento, na certeza de Suas bênçãos.

À minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo por ter me aceitado como orientanda mesmo em meio a tantas atividades que exerce. Agradeço todos os ensinamentos e, principalmente, pelas palavras de ânimo. Agradeço pelas suas correções com a leveza que lhe é peculiar e por me fazer querer ser como ela: uma professora conhecida não só pela competência, mas pelo carisma, seriedade e responsabilidade.

Ao meu filho Joaquim, por ser a fonte da minha força para continuar e pelas vezes que me tirou da mesa de estudos para brincar e aprender o sentido maior da vida: o amor.

À minha mãe Conceição Oliveira por me dar a segurança para trabalhar e estudar, na certeza de que meu filho e minha casa estavam bem cuidados.

Ao meu pai Prof. Dr. João Bentiví, por ser sempre minha inspiração desde criancinha, tanto que estou hoje seguindo mais um de seus passos acadêmicos: o doutorado. Nele eu me espelho e quero seguir o bom exemplo de cidadão, cristão, médico, acadêmico e pai que ele é.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Zefinha Bentivi, Pró-Reitora de Extensão e Cultura da UFMA, minha tia e mãe. É tanto amor e admiração que nem cabem em palavras. Obrigada pelas lições de vida e de academia, pela inspiração, pelo incentivo e por ter corrigido minha tese.

Ao meu tio Prof. Carlos Augusto Andrade, meu pai também, por tanto carinho, tanto amor e tantas coisas ditas apenas com o olhar. Obrigada pela casa sempre aberta para me receber.

À tia Jane Bentivi, minha “boadrasta”, por me acompanhar desde criança, pelo carinho, pelo apoio nos momentos difíceis pelos quais passei e por me ajudar na impressão desta tese.

Aos meus irmãos e primos-irmãos Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Daiane Bentivi (a primeira pós-doutora da família), Dadá, Raimundo, Melyssa, Marina, Marília, Maiara, João Filho, João José, João Gabriel, Elizandra, Euziane, Hérica e Júnior pela alegria da convivência nos momentos de lazer e pela torcida fiel.

A minha cunhada Camilla Bentiví por me presentear com minha afilhada Sofia, por ser uma amiga querida e por ser um grato presente a nossa família.

À minha amiga Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Savya Cybelle Milhomem Rocha, pela convivência no trabalho, por todos os conselhos dados e também por ter aceito participar da minha banca de qualificação com a seriedade de professora avaliadora e o carinho de quem sempre torceu por mim.

À amiga Prof<sup>ª</sup>. Me. Rachel Cossetti, que me ajudou na correção do inglês e que me incentiva, aconselha, ajuda e está ao meu lado desde a faculdade de Medicina, como uma irmã que Deus me presenteou, numa amizade que vem desde nossos pais e há de se perpetuar para além dos nossos filhos.

À amiga e colaboradora neste trabalho Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Monique Kelly Duarte Lopes, que caminhou comigo e, lá no início, mesmo sem me conhecer direito, ajudou-me a elaborar o projeto deste trabalho.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Vanda Maria Ferreira Simões, minha professora, colega de departamento, membro das minhas bancas de qualificação do mestrado e do doutorado e amiga querida, com quem tanto aprendi e continuo aprendendo.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Maria dos Remédios Carvalho Branco por suas contribuições fundamentais como membro da banca de qualificação e por aceitar participar da minha banca de defesa.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Mônica Elinor Alves Gama por ter me ajudado na coleta de dados de seus pacientes do SAE-HUUFMA e por suas valiosas sugestões na banca de qualificação desta tese.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Flávia Raquel Fernandes do Nascimento pelas orientações nos Seminários de Pesquisa e por ter feito questão de me ligar para dar a notícia da minha migração do Mestrado para Doutorado e se alegrar comigo naquele momento especial.

Às Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Alcione Miranda dos Santos por toda ajuda na análise estatística e por me mostrar caminhos para valorizar melhor os achados do meu trabalho.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Marizélia Costa Ribeiro pelas contribuições fundamentais que repaginaram toda esta tese e por me receber em sua casa com a mesma preocupação e carinho de quando eu era acadêmica de medicina fazendo o trabalho de conclusão de curso.

Ao Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes e à Prof<sup>ª</sup> Dr.<sup>a</sup>. Rosane Nassar Meireles Guerra Libério pelas aulas brilhantes e por me ensinarem a enxergar com outros olhos não só meu trabalho, mas também a mim mesma como pesquisadora.

À Prof<sup>ª</sup> Dr.<sup>a</sup>. Li Chang Shuen Cristina Silva Sousa pela correção desta tese em curto espaço de tempo e enorme gentileza.

À fonoaudióloga Ana Maria Régis Vasconcelos por sua fundamental ajuda na coleta de dados e por me orientar na realização dos exames audiológicos nas crianças estudadas.

À Irmã Mônica, responsável pelo lar “Sonho de Criança”, por seu lindo trabalho de cuidado a crianças com HIV e por colaborar comigo nesta tese.

Às minhas alunas e orientandas Ana Beatriz Costa, Valéria Maciel Costa e Tereza Kerolayne Ayres pela ajuda mútua na construção dos nossos trabalhos.

A Ana Lúcia Cordeiro e Fátima Portela por toda dedicação e atenção comigo e todos os alunos do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

A todos os meus alunos do curso de Medicina da UFMA pela receptividade desde as primeiras turmas, em 2014, o que me incentivou a querer me graduar ainda mais para oferecer o meu melhor na tarefa da docência. Alguns já são médicos e tenho orgulho de chamá-los “queridos colegas”.

Aos colegas da turma 2015 de Mestrado e 2016 de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por terem tornado esta caminhada mais leve.

A todos os colegas e funcionários do Hospital Universitário nas unidades Presidente Dutra e Materno-Infantil, especialmente do SAE e da enfermagem da DIP-Pediátrica, não só aqueles que colaboraram gentilmente comigo neste trabalho, mas todos que ajudam a fazer deste complexo hospitalar um lugar de cuidar, com carinho e responsabilidade, da sociedade maranhense.

A todos que torceram por mim.

“Agrada-te do Senhor, e ele satisfará os desejos do teu coração. Entrega o teu caminho ao Senhor, confia nele, e o mais ele fará.”

Salmos 37:4-5

“O louvor, e a glória, e a sabedoria, e as ações de graças, e a honra, e o poder, e a força sejam ao nosso Deus, pelos séculos dos séculos.”

Apocalipse 7:12



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	01
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	04
2.1	Vírus da imunodeficiência humana .....	04
2.1.1	Efeitos imunológicos do HIV .....	04
2.1.2	Efeitos neurológicos do HIV .....	06
2.1.3	Tratamento da infecção pelo HIV .....	07
2.2	Anatomia e fisiologia da audição .....	08
2.3	Avaliação audiológica infantil .....	12
2.4	Avaliação audiológica de crianças com HIV na literatura .....	17
3.	OBJETIVOS .....	19
3.1	Objetivo geral .....	19
2.2	Objetivos específicos .....	19
4.	MÉTODOS .....	20
4.1	Aspectos éticos .....	20
4.2	Local do estudo .....	20
4.3	População e amostra em estudo .....	20
4.4	Variáveis coletadas .....	21
4.5	Coleta de dados .....	21
4.6	Exames audiológicos realizados .....	24
4.6.1	Emissões otoacústicas .....	24
4.6.2	Timpanometria .....	24
4.6.3	Audiometria tonal .....	24
4.6.4	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico .....	25
4.7	Descrição de variáveis .....	25
4.8	Controle de vieses .....	26
4.9	Análise estatística .....	27
4.10	Seguimento das crianças avaliadas .....	27
5	RESULTADOS.....	28
6	DISCUSSÃO .....	36
6.1	Relação entre achados audiológicos e características demográficas .....	38
6.2	Relação entre achados audiológicos e parâmetros laboratoriais relacionados ao HIV..	38

6.3	Perda auditiva sensorineural relacionada ao HIV .....	39
6.4	Relação entre achados audiológicos e terapia antirretroviral .....	41
6.5	Transmissão vertical do HIV .....	42
6.6	Consequências da perda auditiva relacionada ao HIV em crianças .....	43
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	45
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
	REFERÊNCIAS .....	47
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	55
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	58
	APÊNDICE C – PROPOSTA DE PROTOCOLO ESTENDIDO DE TESTAGEM PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV .....	61
	APÊNDICE D – ARTIGO DE REVISÃO ELABORADO PELOS AUTORES E ACEITO PELA REVISTA “JORNAL DE PEDIATRIA” (QUALIS B2) .....	63
	APÊNDICE E – ARTIGO ORIGINAL ELABORADO PELOS AUTORES E SUBMETIDO À REVISTA “INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY” (QUALIS B2) .....	73
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	86

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
AZT	zidovudina
CD 4	<i>cluster of differentiation 4</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	deoxyribonucleic acid
DRV/r	darunavir com reforço de ritonavir
EFV	efavirenz
EOA	emissões otoacústicas
EOAEvPD	emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção
EOAEvT	emissões otoacústicas evocadas transientes
HAND	desordens neurocognitivas associadas ao HIV, do inglês <i>associated neurocognitive disorders</i>
HAND	desordens neurocognitivas associadas ao HIV, do inglês <i>HIV- associated neurocognitive disorders.</i>
HIV	vírus da imunodeficiência humana, do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>
HTLV-1	vírus linfotrópico humano de células T tipo I, do inglês <i>human T lymphotropic virus type I</i>
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
ITRN	inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos
ITRNN	inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo
LPV/r	lopinavir com reforço de ritonavir
NA	nível de audição
NPS	nível de pressão sonora
NVP	nevirapina
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
RAL	raltegravir
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SIV	vírus da imunodeficiência símia, do inglês <i>simian immunodeficiency virus</i>
SNC	sistema nervoso central
TARV	terapia antirretroviral

TDF	tenofovir
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UMI	Unidade Materno-Infantil

**LISTA DE SÍMBOLOS**

dB	decibel/decibéis
daPa	decapascal
Hz	Hertz (ciclo por segundo)
KHz	kilohertz
ms	milisegundos
Pa	Pascal
mm	milímetro
mmH <sub>2</sub> O	milímetro de água
mm <sup>3</sup>	milímetro cúbico

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Taxa de detecção de HIV e AIDS (por 100.000 habitantes) em menores de 5 anos por ano de diagnóstico, no Estado do Maranhão.	03
Figura 2.	História natural da infecção pelo HIV.	06
Figura 3.	Desenho esquemático da orelha humana. Orelha externa, média e interna humanas com destaque para a cóclea ampliada.	08
Figura 4.	Desenho esquemático da orelha humana, com destaque para o músculo estapédio.	09
Figura 5.	Desenho esquemático da secção transversal da cóclea humana, mostrando a passagem do nervo coclear no interior do modíolo e as estruturas de cada volta (esquerda). Em maior aumento, mostra-se os componentes mais internos da cóclea (direita)	10
Figura 6.	Desenho esquemático do órgão de Corti.	10
Figura 7.	Reflexo acústico.	12
Figura 8.	Desenho esquemático mostrando o mecanismo de realização do exame de impedanciometria.	13
Figura 9.	Representações das curvas timpanométricas tipo A, B e C.	14
Figura 10.	Desenho esquemático sobre o mecanismo de captação das emissões otoacústicas.	15
Figura 11.	Registro dos potenciais evocados auditivos do nervo coclear e do tronco encefálico com os respectivos sítios de origem	15
Figura 12.	Exemplo de cabine isolada acusticamente e audiômetro	17
Figura 13.	Fluxograma de coleta da amostra.	23
Figura 14.	Processo de construção da amostra.	28
Figura 15.	Fluxograma de avaliação das crianças vivendo com HIV.	32
Figura 16.	Fluxograma de avaliação das crianças do grupo de comparação.	32
Figura 17.	Proposta de protocolo estendido de testagem para prevenção da transmissão vertical do HIV, na ausência de suspeita de infecção materna durante a lactação.	62
Figura 18.	Proposta de protocolo estendido de testagem para prevenção da transmissão vertical do HIV, na presença de suspeita de infecção materna durante a lactação.	62

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1.	Características demográficas das crianças incluídas no estudo.	28
Tabela 2.	Características maternas e de aleitamento das crianças incluídas no estudo.	29
Tabela 3.	Relação entre conhecimento da infecção da mãe pelo HIV até o parto e aleitamento materno.	29
Tabela 4.	Esquemas terapêuticos utilizados pelas 42 crianças vivendo com HIV analisadas	30
Tabela 5.	Características clínicas, otológicas e audiológicas das crianças incluídas no estudo.	30
Tabela 6.	Resultados da timpanometria.	31
Tabela 7.	Resultados da segunda etapa de exames audiológicos.	33
Tabela 8.	Distribuição de todas as crianças da amostra quanto à presença de EOA bilateralmente ou a ausência em pelo menos 1 orelha em relação a características demográficas (n=83).	33
Tabela 9.	Regressão logística multivariada para determinar fatores demográficos associados à falha às emissões otoacústicas entre todas as crianças estudadas.	33
Tabela 10.	Distribuição das crianças vivendo com HIV quanto à presença de EOA bilateralmente ou a ausência em pelo menos 1 orelha em relação a características clínicas e laboratoriais.	34
Tabela 11.	Relação entre queixas apresentadas pelos acompanhantes das crianças com HIV e características laboratoriais relacionadas ao HIV.	35

## RESUMO

A associação entre HIV/AIDS e perda auditiva em crianças tem achados inconsistentes na literatura, principalmente sobre o tipo de perda auditiva e a influência da contagem de linfócitos T CD 4 ou da carga viral. Há carência de protocolos nacionais de acompanhamento da saúde auditiva de crianças com HIV/AIDS, diferente das crianças com HIV e co-infecção sífilis ou toxoplasmose. Para avaliar o impacto da infecção pelo HIV na perda auditiva de crianças e orientar medidas de prevenção, diagnóstico precoce e reabilitação, propôs-se estudar a associação entre HIV e alterações auditivas em crianças, com maior detalhamento metodológico e visando minimizar fatores confundidores destacados nas revisões de literatura apreciadas. Foi realizado um estudo transversal em dois serviços de referência (Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e Centro de Saúde de Fátima), incluindo crianças de 18 meses a 12 anos de idade com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV. O grupo de comparação foi composto por crianças sem HIV. Após aplicação de questionário semi-estruturado aos acompanhantes ou responsáveis, as crianças foram submetidas a otoscopia e à primeira etapa de exames audiológicos (emissões otoacústicas e timpanometria). Na presença de queixas ou alterações à otoscopia ou na primeira etapa, as crianças foram encaminhadas para a segunda etapa de exames audiológicos (audiometria tonal ou audiometria de tronco encefálico). O software STATA 12.0 foi usado para a análise estatística. Avaliaram-se 42 crianças vivendo com HIV e 41 crianças do grupo de comparação. A maioria das crianças com HIV (59,5%) nasceu de mães sem o diagnóstico da infecção até o parto. Houve diferença significativa entre os grupos com relação à frequência de queixas auditivas ( $p= 0,005$ ), alterações à otoscopia ( $p= 0,026$ ), percentual de falhas às emissões otoacústicas ( $p= 0,06$ ) e alterações à timpanometria ( $p < 0,001$ ). O único tipo de perda auditiva encontrada foi a condutiva. Não houve correlação entre a contagem de células T CD4, carga viral, esquema da terapia antirretroviral ou tempo de tratamento e perda auditiva. A infecção pelo HIV foi evidenciada como fator de risco para falha às emissões otoacústicas (OR= 7,02;  $p= 0,011$ ). O predomínio de perda auditiva relacionada a alterações de orelha média em crianças com HIV coincide com diversos estudos da literatura. As falhas na atenção pré-natal e a infecção via aleitamento materno levam ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, sem orientação de monitoramento auditivo até o terceiro ano de vida, como orienta o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva. A inexistência de cura para a infecção por este vírus impõe a exposição aos efeitos diretos e indiretos do HIV destas crianças até avançada idade, com acúmulo progressivo de danos audiológicos. Propõe-se protocolo estendido de testagem para prevenção da transmissão vertical do HIV independente de suspeita de infecção materna e sugere-se rastreamento auditivo anual de crianças com HIV até a adolescência. Profissionais de saúde e gestores devem atentar para esta problemática da transmissão vertical do HIV e da saúde auditiva destas crianças, prevenindo impactos no seu desenvolvimento.

**Palavras-chave:** HIV; síndrome de imunodeficiência adquirida; audiometria; potenciais evocados auditivos do tronco encefálico; emissões otoacústicas espontâneas; criança; surdez; perda auditiva.



## ABSTRACT

The association between HIV/AIDS and hearing loss among children has inconsistent data in the literature, especially those regarding the most frequent type of hearing loss and the influence of viral load and CD4 lymphocyte counts. There is a lack of national protocols regarding the audiological follow up of children living with HIV/AIDS, like those for children with HIV and co-infection with syphilis and toxoplasmosis. To improve the knowledge about the influence of HIV on the hearing of children and encourage measures for prevention, early diagnosis and rehabilitation, we proposed to study the association between HIV and hearing loss, with greater methodological detailing and minimized confounding factors. This study was conducted in two referral institutions (Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e Centro de Saúde de Fátima). The study group was composed by 18-months to 12-years-old children diagnosed with HIV infection. The comparison group was children not living with HIV. After otoscopy, patients have been referred to perform otoacoustic emissions exam and tympanometry. If they fail, or the otoscopy is abnormal, or parents have complaints, a second exam (pure-tone audiometry and auditory brainstem response) was performed. The STATA 12.0 program was used to carry on the statistical analysis of the data. Forty-two children living with HIV and 41 controls were evaluated. Most of the children (59.5%) were born from mothers without the diagnosis of HIV infection until delivery. There was significant difference in the incidence of complaints ( $p= 0.005$ ), abnormal otoscopy ( $p= 0.026$ ), fail in otoacoustic emissions ( $p= 0.006$ ) and abnormal tympanometry ( $p= 0.000$ ). The only type of hearing loss found was conductive. Viral load, CD4 lymphocyte count, antiretroviral therapy and time of treatment were not correlated to fail in otoacoustic emissions. HIV infection was shown as risk factor for hearing loss (OR= 7.02;  $p= 0.011$ ). Hearing loss related to middle ear impairment among children with HIV is described in literature. Failures in prenatal care and infection through breastfeeding lead to late diagnosis of HIV infection and no audiological follow up until the third year of life as recommended by the Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva. The lack of cure for infection by this virus requires long exposure to direct and indirect effects of HIV these children to old age, with progressive accumulation of auditory damage. Extended test protocols for the prevention of mother-to-child infection regardless the suspicion of maternal infection is proposed. Also, annual auditory screening of children with HIV through adolescence is suggested. Health professionals and managers should pay attention to the problem of vertical transmission of HIV and audiological evaluation of these children, preventing impacts on their development.

Key words: HIV; acquired immunodeficiency syndrome; audiometry; auditory brainstem response; otoacoustic emissions; children; deafness; hearing loss.

## 1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência adquirida (*human immunodeficiency vírus*, HIV) é um retrovírus que infecta células do sistema imunológico, prejudicando seu funcionamento (BRASIL, 2014; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014; MATAS et al., 2014). Por esta razão, de acordo com a evolução da infecção, o indivíduo torna-se cada vez mais suscetível a infecções e pode atingir o estágio de AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome* ou síndrome da imunodeficiência adquirida) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014; MATAS et al., 2014). Neste estágio, há o aumento do espectro de doenças agudas e crônicas que podem se manifestar nesta população (CHAO et al., 2012). Infecções de vias aéreas superiores, especialmente rinossinusites e otites, estão neste espectro (SANJAR et al., 2011; BAKHSHAEI et al., 2014).

As otites médias agudas devem ser prontamente diagnosticadas e tratadas para evitar complicações, como recorrência e cronicidade, o que pode gerar prejuízo auditivo permanente (MATAS et al., 2006; MATAS et al., 2014). As otites médias influenciaram os achados de Chao et al. (2012), os quais observaram que a prevalência de perda auditiva no grupo de crianças vivendo com HIV era mais que cinco vezes maior que nas crianças sem HIV.

Entretanto, diversos estudos mostraram ocorrência de perda auditiva em crianças com HIV não só por doenças da orelha média, mas também do tipo sensorineural, por comprometimento do nervo auditivo e até do tronco encefálico (MATAS et al., 2006; MATAS et al., 2008; CHRISTOPHER et al., 2015; NAKKU et al., 2017). Estima-se que 20-50% dos pacientes com HIV apresentem diferentes graus de perda auditiva sensorineural (MATAS et al., 2014), sendo este tipo mais prevalente entre os adultos do que entre as crianças (MATAS et al., 2018; ENSINK; KUPER, 2017).

Observa-se, portanto, que a associação entre HIV/AIDS e perda auditiva necessita de melhores evidências. Nota-se, ainda, que os estudos disponíveis na literatura se originam de centros de alta prevalência para HIV, enquanto pesquisas nas demais localidades ainda se mostram limitadas (ARAÚJO et al., 2012; OLUSANYA et al., 2014; ENSINK; KUPER, 2017).

A revisão integrativa conduzida por Assuiti et al. (2013) selecionou 13 artigos, publicados entre 1994 a 2010, respondendo aos descritores em Ciências da Saúde *hearing loss*, *hearing disorders* e *deafness*, associados individualmente ao descritor HIV. Foi observada a falta de consenso sobre os fatores determinantes para perda de audição em

indivíduos com HIV entre os estudos avaliados, devido a diversos fatores de confundimento, como as infecções oportunistas.

Posteriormente, a revisão sistemática de Ensink e Kuper (2017) encontrou 21 artigos publicados de 1980 a 2016 sobre o mesmo tema, realizados em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, sendo quatro no Brasil. Observou-se falta de consistência entre os métodos utilizados na avaliação auditiva dos pacientes com HIV e achados conflitantes na relação entre achados audiológicos e características da infecção, como contagem de linfócitos T CD4 e carga viral. Dos cinco artigos que investigaram a associação entre baixas contagens de linfócitos T CD4 e perda de audição, três encontraram associação positiva. Menos da metade dos artigos considerou os achados da otoscopia, os quais são importantes na avaliação da função da orelha média. Por fim, esta revisão reconheceu o HIV como fator de risco para perda de audição e recomendou triagens auditivas periódicas em crianças e adultos.

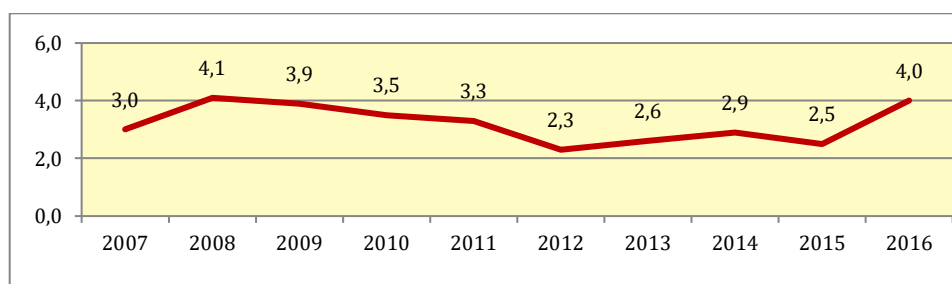
Como observado nestas revisões, faltam evidências mais bem delineadas sobre a associação entre a infecção pelo HIV e a perda auditiva. Provavelmente por isso, protocolos nacionais de acompanhamento de crianças com infecção pelo HIV ainda carecem da atenção à saúde auditiva. Apenas nos casos de coinfeção pelo HIV e sífilis ou pelo HIV e toxoplasmose é recomendada a avaliação auditiva periódica semestral por dois anos a partir do diagnóstico, segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2014). Como a infecção pelo HIV é fator de risco direto ou indireto para perda auditiva, especialmente na população pediátrica, o COMUSA (Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva), por sua vez, orienta o monitoramento da função auditiva por mais tempo, porém somente até o terceiro ano de idade (LEWIS et al., 2010).

Como a integridade do sistema auditivo periférico e central é essencial para o bom desenvolvimento da linguagem e aprendizado, são mandatórios o entendimento da problemática e a identificação precoce de anormalidades auditivas nas crianças, especialmente aquelas com infecção pelo HIV, para a pronta instituição de tratamento adequado (MATAS et al., 2006; ASSUITI et al., 2013).

As consequências auditivas relacionadas ao HIV podem ser melhor entendidas com os estudos na população pediátrica do que entre adultos, uma vez que se pode minimizar fatores de confundimento, tais como os efeitos da exposição crônica a altos níveis de pressão sonora, efeitos da senilidade e uso prolongado de outras medicações potencialmente ototóxicas não relacionadas à TARV (terapia antirretroviral) (KALLAIL et al., 2008). Algumas pesquisas sugerem que há maior agressividade do vírus em crianças ou menor período de latência da infecção aos primeiros sintomas, comparando-se com adultos (MATAS et al., 2006).

O entendimento do impacto da infecção pelo HIV na saúde auditiva pode contribuir para a elaboração de medidas preventivas, bem como políticas de diagnóstico precoce e de reabilitação para diminuir as limitações impostas pela perda de audição. Por esta razão, propôs-se estudar a associação entre o HIV e alterações auditivas em crianças, com maior detalhamento metodológico e visando minimizar fatores de confundimento destacados nas revisões de literatura apreciadas.

Epidemiologicamente, observa-se que, mesmo com a diminuição importante dos casos de HIV/AIDS por transmissão vertical desde 2002, há estabilização em patamares de aproximadamente 100-300 casos/ano em menores de 5 anos de idade (BRASIL, 2014). As taxas variam de 2,0 a 3,5 casos/100.000 habitantes nos anos de 2012 a 2017 (BRASIL, 2019a). No Maranhão, a série temporal de 2007 a 2016 (MARANHÃO, 2018a) mostra padrão semelhante (Figura 1).



**Figura 1.** Taxa de detecção de HIV e AIDS (por 100.000 habitantes) em menores de 5 anos por ano de diagnóstico, no Estado do Maranhão. Fonte: MARANHÃO, 2018a.

Assim, o presente estudo analisa a associação entre a infecção pelo HIV e resultados audiológicos de crianças, visando propor melhorias no atendimento a estas crianças.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Vírus da imunodeficiência humana**

O HIV pertence à família Retroviridae e ao gênero Lentivirus, caracterizados por evolução lenta, o qual converte seu RNA viral a DNA no interior da célula hospedeira e, então, produz mais cópias de RNA viral (BRASIL, 2018b). Esta transformação é completada por uma enzima chamada transcriptase reversa. A conversão de RNA a DNA e, depois, de DNA a RNA novamente torna o combate ao vírus cada vez mais desafiador. A cada conversão, podem ocorrer mutações neste material genético que dificultam o reconhecimento pelo sistema imunológico do hospedeiro (ASHAD et al., 2017).

O HIV tem sua origem na África Ocidental e sua diversidade genética inicial está associada a diferentes associações dos SIVs (vírus da imunodeficiência símia) a seres humanos. O HIV-1 tem distribuição mundial e acredita-se que tenha surgido no Congo do final do século XIX até o início do século XX, de acordo com análises moleculares. Foi demonstrada a presença do HIV-1, grupo M, nos anos de 1959 e 1960, 20 anos antes do primeiro caso de AIDS ser identificado nos Estados Unidos (PEETERS et al., 2014). Este tipo é responsável pela maioria das infecções (BRASIL, 2018b)

O tipo HIV-2 espalhou-se especialmente no oeste da África, embora recombinações tenham sido recentemente identificadas em pacientes no Japão. Atualmente, a prevalência do HIV-1 permanece alta e do HIV-2 tem decrescido, uma vez que este se mostra menos patogênico e menos transmissível (PEETERS et al., 2014).

Um mesmo indivíduo pode portar infecção mista, ou seja, causada por mais de uma linhagem diferente, as quais podem transferir material genético entre si e gerar formas recombinantes. Estas variações genéticas têm implicações na biologia e transmissibilidade do vírus, na evolução clínica e nas reações em testes diagnósticos que detectam antígenos específicos (BRASIL, 2018b). Dado o constante contato entre populações símias e humanas na África, é possível que a transmissão cruzada do SIV continue ocorrendo. Tais novos vírus podem continuar desconhecidos devido à fraca estrutura de saúde local e também porque eles não são detectados pelos testes comercializados atualmente, favorecendo a ocorrência de epidemias silenciosas (AHUKA-MUNDEKE et al., 2011).

#### **2.1.1 Efeitos imunológicos do HIV**

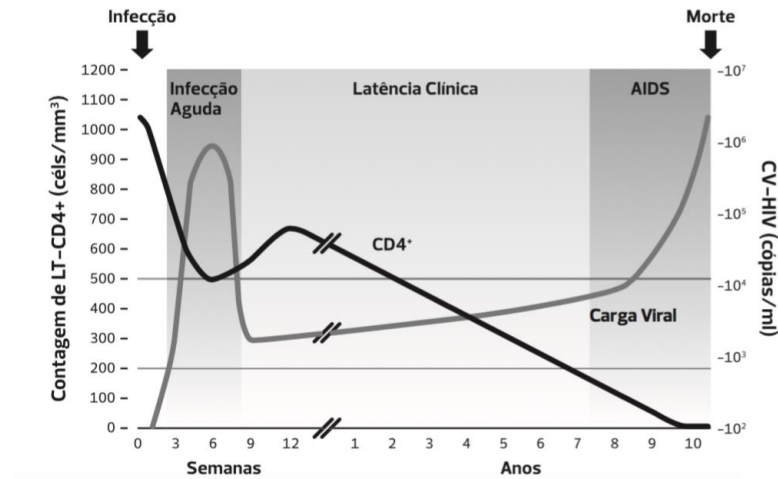
Quanto aos efeitos imunológicos, o HIV afeta linfócitos T auxiliares (especialmente os T CD4), macrófagos e células dendríticas, levando ao declínio destas populações celulares por diversos mecanismos: indução da apoptose de células não infectadas, dano viral direto e lesão por células T CD8 citotóxicas que reconhecem células infectadas (KIRTI et al., 2015; XIA et al., 2018; MA et al., 2018).

Após transmissão de até um único vírus, a resposta imunológica inata atrai linfócitos T para o local e, depois, sistemicamente, o que acaba por aumentar o substrato para replicação viral, além de estabelecer um reservatório viral latente em linfócitos T CD4 de memória (BRASIL, 2018b). Na fase aguda de infecção, geralmente 2 a 4 semanas após a exposição, ocorre ativação de células T CD8, as quais reconhecem e eliminam células T CD4 infectadas, gerando não só uma queda da contagem periférica destas células mas também a produção de anticorpos e soroconversão (KIRTI et al., 2015; BRASIL, 2017). Clinicamente, apresentam-se sintomas como febre, linfadenopatia, esplenomegalia, mialgia, entre outros, a chamada Síndrome Retroviral Aguda (BRASIL, 2017).

O sistema imunológico ainda preservado reduz o número de partículas virais, marcando um período de infecção latente. Nesta fase, o HIV está ativo em órgãos linfoides, depositado em redes foliculares de células dendríticas. Com a evolução da infecção, ocorre queda da contagem de linfócitos T CD4 e suscetibilidade progressiva a infecções oportunistas (BRASIL, 2017; KIRTI, et al., 2015).

Quando a contagem de linfócitos T CD4 cai a níveis inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, o indivíduo torna-se vulnerável a muitos processos imunopatológicos associados à AIDS. Comumente, ocorre perda ponderal, infecções de repetição do trato respiratório (como sinusites, bronquites, otites e faringites), manifestações cutâneas e orais (KIRTI et al., 2015; MA et al., 2018).

Os dois principais indicadores da progressão da AIDS são a contagem da carga viral e dos linfócitos T CD4 periféricos, os quais podem ser considerados independentemente para predição do desenvolvimento e do prognóstico da doença. Os níveis de ambas as contagens estão inversamente relacionados (MA et al., 2018), conforme mostrado na Figura 12.



**Figura 2.** História natural da infecção pelo HIV. Destaca-se a relação entre a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (células/mm<sup>3</sup>) e a contagem de carga viral (cópias/mL). Fonte: BRASIL, 2017.

### 2.1.2 Efeitos neurológicos do HIV

Apesar de um dos maiores efeitos da infecção pelo HIV ser nas células do sistema imunológico, outros tipos celulares e sistemas afetados por este vírus podem trazer importantes impactos na vida do indivíduo afetado, como as células do sistema nervoso (ARSHAD et al., 2017; MA et al., 2018).

A ação patogênica do HIV no sistema nervoso central pode se dar tanto na infecção aguda quanto na infecção crônica (HELLMUTH et al., 2016). Sintomas neurológicos estão agrupados nas chamadas desordens neurocognitivas associadas ao HIV (HANDs, *HIV-associated neurocognitive disorders*). A histopatologia das HANDs inclui inflamação cerebral crônica e degeneração cortical progressiva, com perda neuronal e apoptose, simplificações sinápticas e dendríticas e consequente atrofia cerebral. O desenvolvimento das HAND é mais comum em indivíduos com mau controle da infecção (XING et al., 2017; AHLGREN et al., 2016).

Estudos em modelos animais sugerem que os astrócitos estão primariamente envolvidos na degeneração cortical das HANDs, via dano viral à aquaporina 4, importante canal de água da membrana destas células, regulador da homeostase iônica cerebral. A consequência é morte celular (XING et al., 2017).

Mais recentemente, mostrou-se a influência do HIV no metabolismo intracelular, levando a maiores concentrações de neurofilamentos de cadeias proteicas leves no líquido destes pacientes como marcador de injúria neuronal. A homocisteína plasmática elevada (cujo metabolismo é dependente de folato e vitaminas B12 e B6) está associada a altas

concentrações de neurofilamentos leves de proteínas e sua associação a alterações cognitivas nos pacientes que vivem com HIV, sintomáticos ou não e tem sido alvo de diversos estudos (JESPERSEN et al., 2016; AHLGREN et al., 2016; MA et al., 2018).

Outro biomarcador inflamatório do SNC é a neopterinina, marcador de ativação monocítica, que tem se mostrado elevado em indivíduos que vivem com HIV, especialmente na presença de translocação bacteriana pela barreira hemato-encefálica, e tende a decrescer quando a TARV é otimizada. Novos estudos têm tentado, ainda, correlacionar a presença de CD14 solúvel à presença de dano axonal (JESPERSEN et al., 2016).

### **2.1.3 Tratamento da infecção pelo HIV**

O início do tratamento é sempre uma questão importante. Desde os anos 1990, diversos critérios de início de tratamento e esquemas terapêuticos foram preconizados (SONG et al., 2018). A recomendação brasileira atual é de início da TARV independente do estágio clínico e imunológico, visando não só à redução da morbimortalidade, mas também da transmissibilidade (BRASIL, 2017).

Como a progressão da infecção pelo HIV é mais rápida em crianças e os parâmetros laboratoriais parecem menos sensíveis para predições de prognóstico que em adultos, a indicação da terapêutica ocorre de forma semelhante (BRASIL, 2018a). Em gestantes, a TARV deve ser iniciada a partir da 14<sup>a</sup> semana de gestação, antes mesmo dos resultados de contagem de carga viral e de linfócitos T CD4 (BRASIL, 2017).

A terapia inicial deve sempre incluir três medicamentos. No Brasil, para início de tratamento, incluem-se dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a uma segunda classe de antirretrovirais: inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo, inibidor de protease com reforço de ritonavir ou inibidores de integrase (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2017).

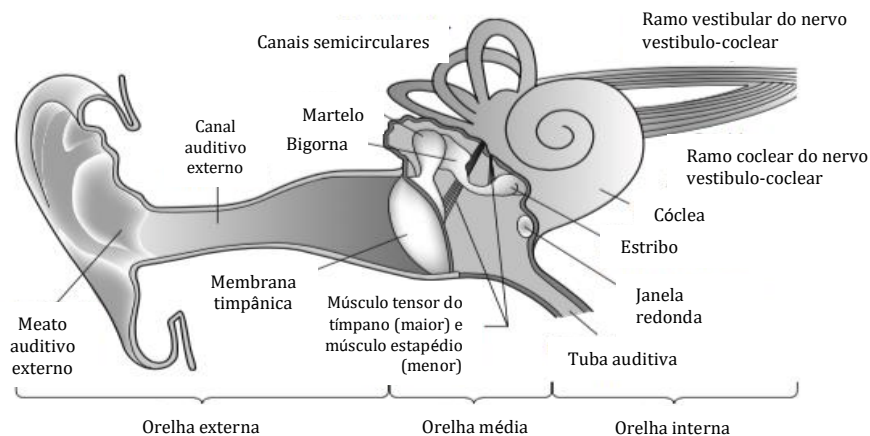
Infelizmente, o uso da TARV pode desencadear efeitos adversos, tais como alterações hepáticas, renais, cardiovasculares, ósseas, hematológicas, no metabolismo da glicose e dos lipídeos. Isto requer monitoramento, a cada 3-6 meses e a cada troca de esquema da TARV. Cada classe de medicamentos apresenta efeitos colaterais particulares. No caso de efeitos neurológicos, destacam-se a estavudina (ITRN), a didanosina (ITRN) e os inibidores de protease. No que concerne à saúde auditiva, é possível que haja dano do tipo sensorineural por estas drogas (BRASIL, 2017).



A escolha do esquema antiretroviral, portanto, deve considerar os potenciais efeitos adversos, comorbidades do paciente, interações medicamentosas e fatores genéticos (BRASIL, 2017).

## 2.2 Anatomia e fisiologia da audição

A vibração das ondas sonoras de diferentes intensidades e frequências<sup>1</sup> propaga-se desde as orelhas externas até as orelhas médias e internas, nas quais este sinal mecânico é convertido em energia elétrica (Figura 2). Depois, esta energia é transmitida desde o nervo coclear até o córtex auditivo, onde esta informação é interpretada (COSTA et al., 2006; ZORZETTO, 2011).

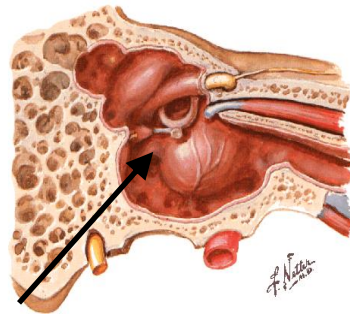


**Figura 3.** Desenho esquemático da orelha humana. Orelhas externa, média e interna humana com destaque para a cóclea ampliada. Adaptado de: ABBAS; MILLER, 2010.

Inicialmente, o som é captado pela orelha externa (pavilhão auditivo e conduto auditivo externo) e é encaminhado até a membrana timpânica (na orelha média), cujas características anatômicas permitem sua vibração de acordo com a frequência sonora, com grande sensibilidade a pressões sonoras tão fracas quanto  $20 \mu\text{PA}$  para resultar em sensação auditiva. Ainda na orelha média, por intermédio dos ossículos martelo, bigorna e estribo, nesta ordem, esta vibração chega à orelha interna (COSTA et al., 2006; BENTO, 2013).

<sup>1</sup> A faixa de frequência audível pelo ser humano varia de 20 Hz a 20.000 Hz, sendo Hz (Hertz) igual à quantidade de ciclos por segundo (BENTO, 2013).

A cadeia ossicular recebe suporte dos músculos tensor do tímpano e estapédio. Quando são apresentados sons a partir de 80 dB NPS<sup>2</sup>, ocorre o reflexo de contração do músculo estapédio em ambas as orelhas, o que restringe os movimentos da cadeia ossicular, protegendo as estruturas da orelha interna dos sons intensos (Figura 3). Além disso, ambos os músculos auxiliam no mascaramento de sons de baixa frequência em ambientes ruidosos, permitindo melhor desempenho auditivo, e atenua nossa própria voz e ruídos fisiológicos de mastigação e circulação, por exemplo (ZORZETTO, 2011).

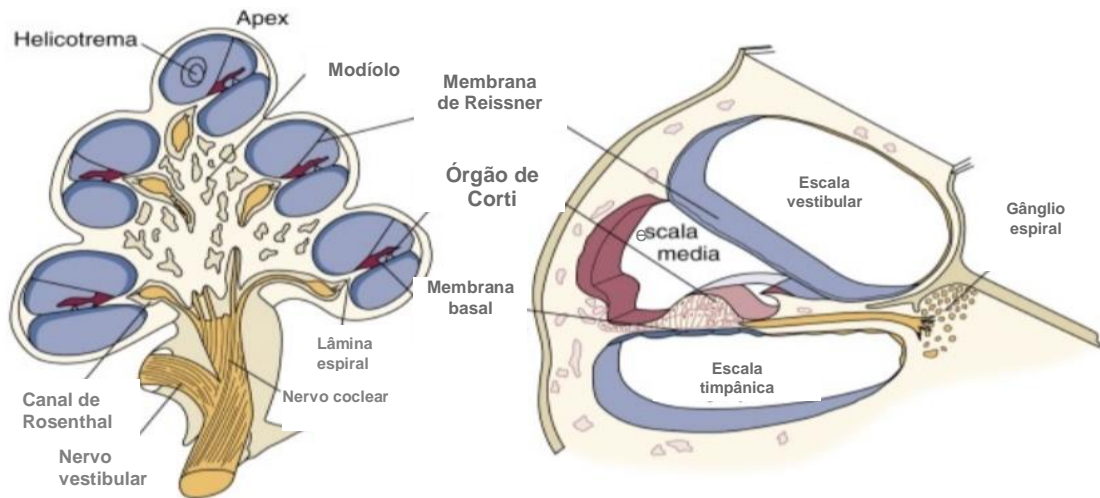


**Figura 4.** Desenho esquemático da orelha média humana, com destaque para o músculo estapédio (seta). Fonte: NORTON, 2007.

Uma importante estrutura da orelha média é a tuba auditiva, que consiste em uma comunicação entre a orelha média e a rinofaringe. Tem a função de manter o equilíbrio da pressão de ar nas faces interna e externa da membrana timpânica, de forma que esta possa vibrar livremente mediante estímulo sonoro. Mau funcionamento da tuba auditiva pode causar retrações da membrana timpânica, acúmulo de líquidos na orelha média e, conseqüentemente, otites médias agudas e crônicas (BENTO, 2013; ZORZETTO, 2011).

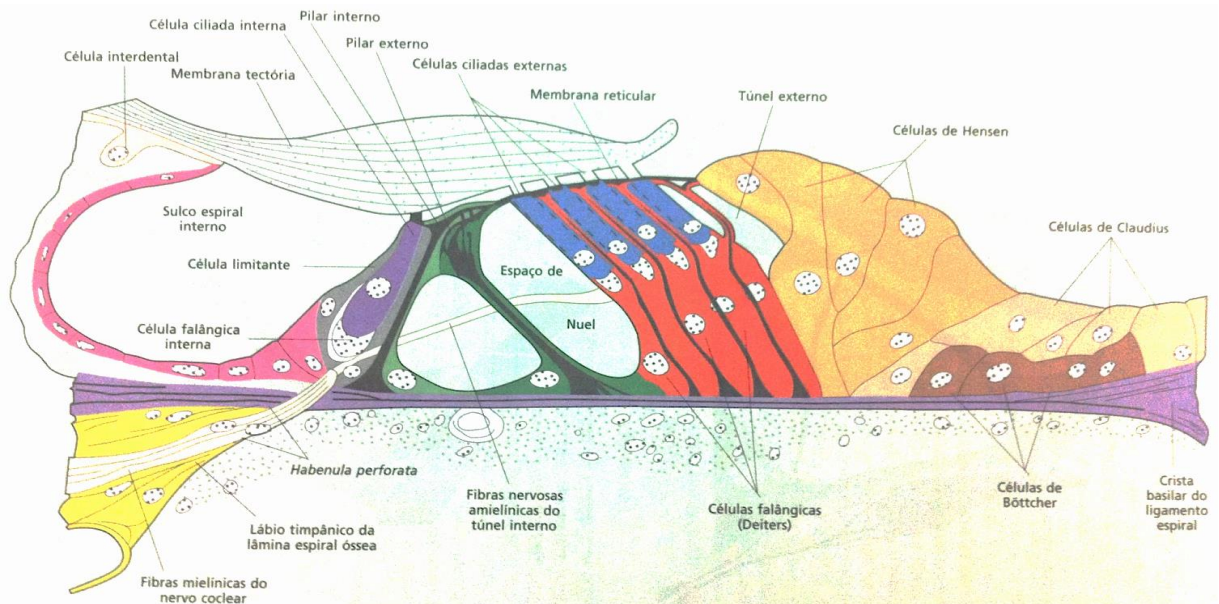
Na orelha interna, encontra-se a cóclea, cuja principal função é converter a energia mecânica do som em impulsos elétricos, em um processo denominado transdução mecanoelétrica (Figura 4). A cóclea é um órgão em formato de caracol, com duas voltas e  $\frac{3}{4}$ , mais larga na base que no ápice (ápex), onde se afunila. A lâmina espiral óssea divide a cóclea em duas câmaras (vestibular e timpânica) e é ponto de apoio para a membrana basal (ABBAS; MILLER, 2010).

<sup>2</sup> Decibel nível de pressão sonora (dB NPS): pressão sonora relativa ao referencial de mínima pressão audível pelo ser humano, que é de 20  $\mu$ Pa. Assim, quando a intensidade de um determinado som é de 20 dB NPS, quer dizer que este som tem uma pressão sonora 20 vezes maior que a pressão de referência. Esta é uma das principais medidas de intensidade sonora (MENEZES, 2011).



**Figura 5.** Desenho esquemático da seção transversal da cóclea humana, mostrando a passagem do nervo coclear no interior do modíolo e as estruturas de cada volta (esquerda). Em maior aumento, mostram-se os componentes mais internos da cóclea (direita). Adaptado de: ABBAS; MILLER, 2010.

A membrana basal abriga o órgão de Corti (Figura 5), que consiste em um epitélio neural composto por, entre outras células, aproximadamente 15.000 células ciliadas especializadas (internas e externas), capazes de converter uma força mecânica, a flexão dos estereocílios, em impulsos neurais (APPLER; GOODRICH, 2011).



**Figura 6.** Desenho esquemático do órgão de Corti no interior da cóclea. Destaque para as células ciliadas internas (1 fileira – cor lilás) e as células ciliadas externas (3 fileiras – cor vermelha). Fonte: ZORZETTO, 2011.

Tal processo inicia-se com a transformação da vibração do estribo em movimentos diferenciais entre a membrana tectória e a membrana reticular, na qual se localiza o feixe

estereociliar. A consequência é a despolarização celular, a liberação de neurotransmissores e a estimulação de terminações nervosas. Dendritos no nervo coclear estão em contato com o órgão de Corti e transmitem a informação elétrica pelo axônio até os núcleos cocleares na ponte, nos quais fazem sinapse com os segundos neurônios auditivos (BENTO, 2013; APPLER; GOODRICH, 2011).

Chama-se transmissão aérea a condução do som desde a orelha externa até a cóclea, de onde partem os impulsos do nervo auditivo. Além desta, existe a transmissão óssea, que ocorre por meio de vibrações ósseas que atingem diretamente os líquidos da orelha da cóclea, estimulando os receptores do órgão de Corti (COSTA et al., 2006).

No tronco encefálico, os segundos neurônios auditivos encaminham a informação elétrica para o complexo olivar superior, o qual recebe informações auditivas de ambas as cócleas. De lá, simplificadamente, a informação segue via lemnisco lateral para o colículo inferior e, então, para o corpo geniculado medial (no tálamo), último estágio antes do córtex cerebral (BENTO, 2013).

O córtex auditivo localiza-se no lobo temporal e tem funções de análise auditiva (discriminação de intensidade, duração e timbre do som), tratamento fonético da mensagem sonora, compreensão verbal ou semântica e compreensão e entonação emocional da mensagem sonora (ALBERNAZ, 2011).

A audição humana, portanto, é uma função muito complexa e faz parte de um sistema precisamente organizado de circuitos neurais. Nos humanos, este sistema permite o processamento de eventos acústicos como a fala, tornando possível tanto a comunicação quanto a expressão do pensamento (BENTO, 2013; APPLER; GOODRICH, 2011).

Mesmo antes de aprender a falar, a criança já conta com habilidades linguísticas que lhe permitem a compreensão sobre o ambiente social em que está inserida. Isto acontece porque, desde seu nascimento, ela está recebendo informações, especialmente visuais e auditivas. Consequente a uma boa audição, as crianças constroem o chamado *feedback* auditivo, ou seja, as crianças percebem o som e tentam imitá-lo, possibilitando, portanto, o desenvolvimento da fala. Nas crianças com alterações auditivas, esta associação entre audição e fala está prejudicada e resulta em alterações importantes na comunicação, comportamento, desenvolvimento cognitivo e interações sociais (BENTO, 2013; CHAO et al., 2012).

Por esta razão, a avaliação auditiva infantil é primordial. Frente ao atraso no desenvolvimento de fala ou linguagem, na suspeição de déficit auditivo ou, mesmo quando há

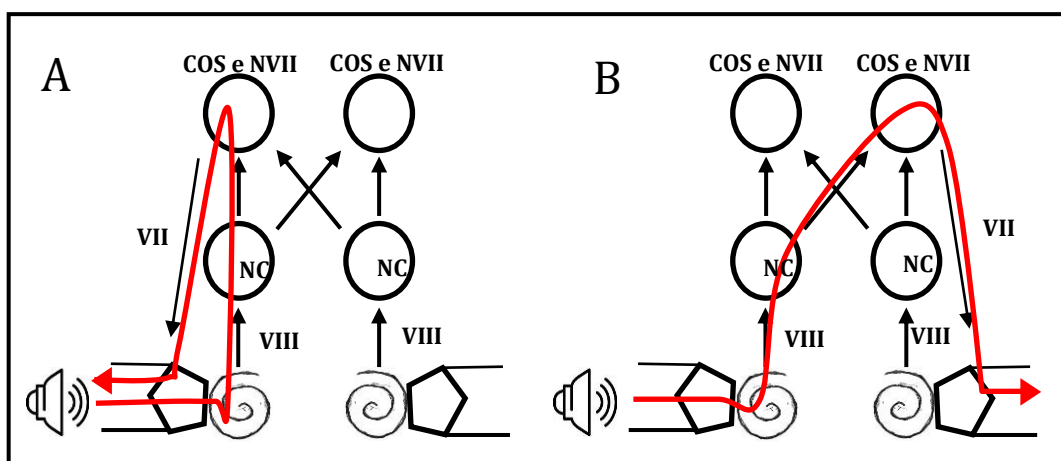
apenas fatores de risco, deve-se realizar avaliação auditiva da criança, a fim de permitir diagnóstico e reabilitação precoces (ALVARENGA; PIZA, 2011).

### 2.3 Avaliação audiológica infantil

A avaliação audiológica inclui métodos comportamentais e fisiológicos. Os métodos comportamentais qualificam a função auditiva. Entretanto, na avaliação infantil, Alvarenga e Piza (2011) destacam as seguintes limitações: diferentes respostas que podem ser obtidas com crianças da mesma idade; a confiabilidade das respostas é maior para estímulos de forte intensidade, o que elimina a possibilidade de detectar deficiências auditivas leves; dificuldade de determinar se a deficiência auditiva é uni ou bilateral; e inferência do examinador.

Os métodos fisiológicos, por sua vez, permitem a obtenção de resultados mais objetivos. Por esta razão são os mais realizados. Na avaliação infantil, os mais comumente empregados são: a imitancimetria acústica, as emissões otoacústicas, os potenciais auditivos evocados e as respostas auditivas de estado estável (ALVARENGA; PIZA, 2011).

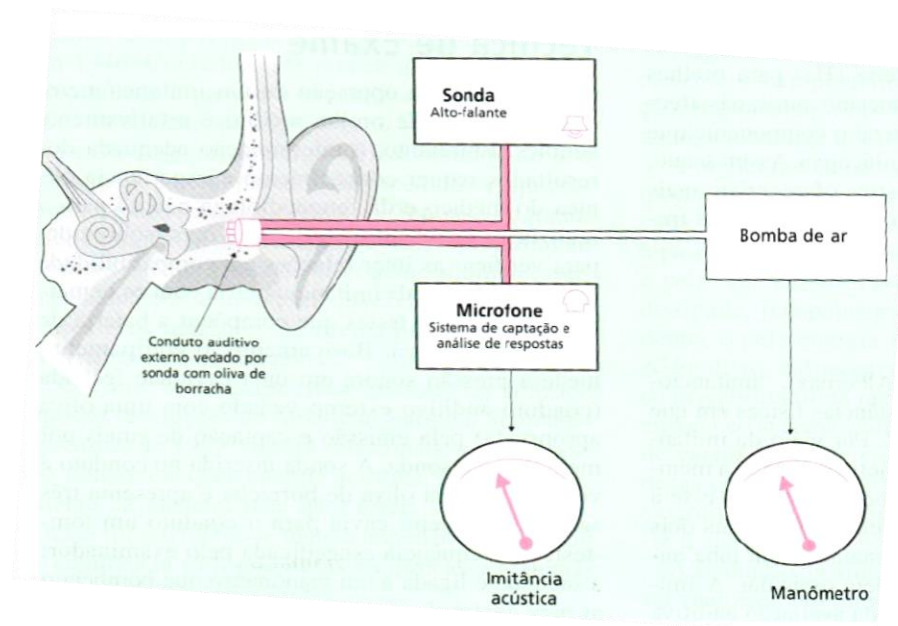
O exame de imitancimetria é útil na avaliação da orelha média por meio da timpanometria e da pesquisa dos reflexos acústicos. Estes últimos são arcos reflexos, nos quais o estímulo sonoro convertido em energia elétrica, via nervo coclear, alcança o núcleo coclear e o complexo olivar superior e retorna bilateralmente, via nervo facial, levando à contração de ambos os músculos estapedianos (Figura 6) (GRASEL et al., 2011).



**Figura 7.** Reflexo acústico. O arco reflexo é ipsilateral quando o estímulo sonoro é dado na mesma orelha em que está a sonda de captação do reflexo (A) e é contralateral quando a sonda de captação está na orelha contrária ao estímulo (B). Legenda: COS – complexo olivar superior, NC – núcleo coclear, VII – nervo facial, NVII – núcleo do nervo facial, VIII – nervo coclear. Adaptado de GRASEL et al., 2011.

A pesquisa deste reflexo fornece informações sobre a funcionalidade da orelha média, cóclea e tronco encefálico (ROESER, 2001; GRASEL et al., 2011). A timpanometria e a pesquisa dos reflexos acústicos são realizadas por meio da inserção de sonda em conduto auditivo externo, mantendo boa vedação e pressão no interior do conduto auditivo, controlada por um manômetro (Figura 7), testando-se diferentes frequências e intensidades sonoras (GRASEL et al., 2011).

A timpanometria serve para verificar a variação da complacência decorrente da mudança de pressão no conduto auditivo externo, refletindo as propriedades físicas da membrana timpânica, da cadeia ossicular e da orelha média. Esta medida é representada graficamente por uma curva de mobilidade da membrana timpânica. Para realizá-la, colocam-se pressões positiva e negativa (medidas em mmH<sub>2</sub>O ou daPa) no conduto auditivo vedado hermeticamente, de forma que a membrana timpânica modifique sua posição de repouso, como se fosse “puxada” ou “empurrada”, e estas alterações de mobilidade provoquem variações na absorção do tom-teste continuamente introduzido no conduto pela sonda (GRASEL et al., 2011).

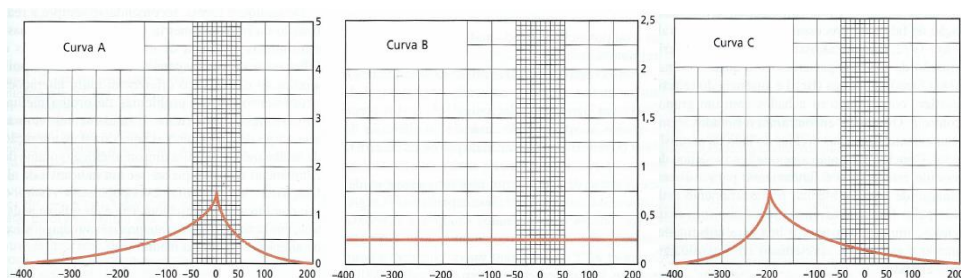


**Figura 8.** Desenho esquemático mostrando o mecanismo de realização do exame de imitanciometria. A sonda emite estímulo sonoro e a bomba de ar mantém um nível de pressão dentro do conduto sob vedação. Fonte: GRASEL et al., 2011.

O ponto máximo de complacência ocorre quando a pressão da orelha média é igual à pressão introduzida no conduto. Quando a complacência máxima da membrana timpânica ocorre à pressão atmosférica, a curva descrita é classificada como tipo A, e é normal. Quando



há diminuta ou nenhuma complacência, a curva é tipo B. E, quando a complacência máxima ocorre a pressões negativas (menor que -150 daPa), é do tipo C (Figura 8) (JERGER, 1970).



**Figura 9.** Representações das curvas timpanométricas tipo A, B e C. Fonte: GRASEL et al., 2011.

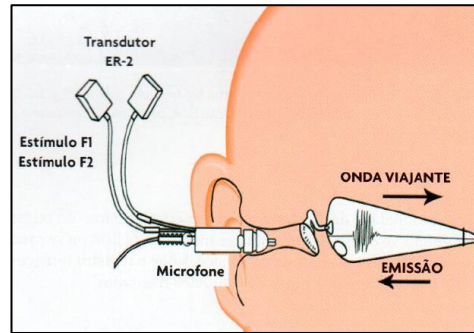
Convém ressaltar que a timpanometria é importante devido à alta ocorrência de otites entre crianças, especialmente a otite média serosa (ALVARENGA; PIZA, 2011).

Ainda em relação aos testes fisiológicos, as emissões otoacústicas (EOA) são sons de fraca intensidade produzidos pela cóclea, que se apresentam no conduto auditivo externo alguns milissegundos após a apresentação de um estímulo sonoro. Este exame pode ser utilizado na Triagem Auditiva Neonatal Universal, popularmente chamado de “teste da orelhinha”. A presença de EOA reflete a integridade das células ciliares externas da cóclea (ALVARENGA; PIZA, 2011). Ele é realizado por meio da inserção de um fone no conduto auditivo externo do paciente o qual emite o estímulo gerado por uma fonte e capta a resposta sonora da cóclea por meio de um microfone. Esta resposta será amplificada para análise (Figura 9) (SOUSA et al., 2010).

As EOA podem ser espontâneas ou evocadas. Por não estarem presentes em 100% dos adultos com audição normal, o registro das EOA espontâneas tem uso clínico incerto. As EOA evocadas podem ser transientes (EOAEvT) ou por produtos de distorção (EOAEvPD). As primeiras geralmente são obtidas após estímulo de 84 dB NPS, com espectro de frequência de 1 a 5 KHz, usando-se uma janela de 2,5 a 20,5 ms pós estímulo. A resposta só será captada se o limiar auditivo do indivíduo for de até 20 dB<sup>3</sup> NA<sup>4</sup>, podendo o status da orelha média influenciar ou impedir sua detecção. As EOAEvPD utilizam estímulo de 2 tons puros diferentes (F1 e F2) para a cóclea gerar diversos novos produtos intermodulados, diferente do que seria obtido pelas frequências apresentadas isoladamente. A geração das EOAEvPD é reduzida ou ausente caso o limiar auditivo seja maior que 45 dB NA (MAIA, 2011).

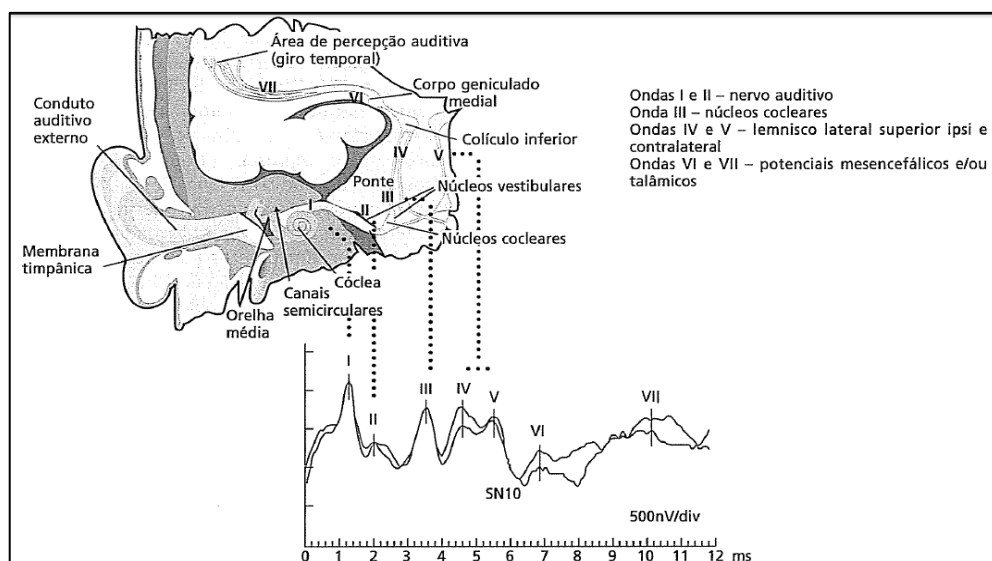
<sup>3</sup> Valor pode variar de acordo com a literatura.

<sup>4</sup> Decibel nível de audição (dB NA): padronização relativa à intensidade sonora mínima audível por jovens normais em cada frequência testada. Isto ocorre, pois, para cada frequência, a mínima pressão audível humana pode variar na ordem de 10<sup>14</sup>, o que tornaria difícil a medição (MENEZES, 2011).



**Figura 10.** Desenho esquemático da captação das emissões otoacústicas. F1 e F2 são sons de diferentes frequências apresentadas pelo transdutor (conversão de energia elétrica em energia sonora). A onda viajante e a emissão são mostradas em um modelo de cóclea estendida. Fonte: Sousa et al., 2010.

Dentre os potenciais auditivos evocados existentes, os mais utilizados na avaliação audiológica infantil são os potenciais gerados no tronco encefálico também chamado de curta latência. A pesquisa do potencial auditivo do tronco encefálico (PEATE) permite a obtenção da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, mapeando sinapses das vias auditivas desde o nervo coclear até o colículo inferior (LAUMEN et al., 2016). Para isso, utilizam-se eletrodos de superfície aplicados sobre os lóbulos das orelhas ou mastoide e a fronte que captam sinais elétricos registrados em ondas, sendo as mais importantes as ondas I, III e V (Figura 10) (SOUSA et al., 2010). O estímulo é apresentado a uma taxa média de 11 cliques por segundo, duração de 100  $\mu$ s frequências de 100 a 3000 Hz, intensidade de 85 dB NA<sup>5</sup> (SOUSA et al., 2010; BENTO, 2013; LAUMEN et al., 2016).



**Figura 11.** Registro dos potenciais evocados auditivos do nervo coclear e do tronco encefálico com os respectivos sítios de origem. Fonte: Sousa et al., 2010.

<sup>5</sup> As características do estímulo podem variar de acordo com a literatura ou com o protocolo clínico de cada instituição que realiza o exame.



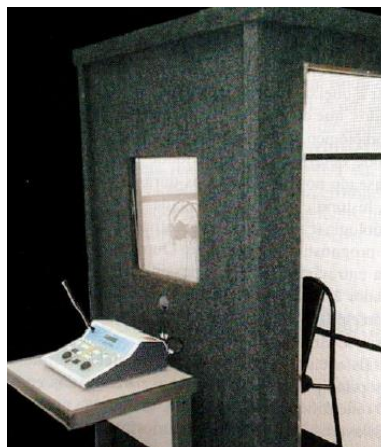
No PEATE, as morfologias das ondas permitem pesquisar limiares eletrofisiológicos auditivos, classificar tipo de perda auditiva e topografar lesão no sistema auditivo desde o nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior na região da ponte e o núcleo do lemnisco lateral até o colículo inferior ao nível do mesencéfalo. O limiar eletrofisiológico é determinado pelo menor valor de intensidade do estímulo no qual se observa a presença da onda V, sendo considerado normal até 25 dB NA (SOUSA et al., 2010).

O PEATE pode ser do tipo Triagem Automática (PEATE-A), no qual se observa apenas a presença da onda V em estímulos de baixa intensidade, como 35-45 dB NA, não promovendo, entretanto, informações sobre limiares e topografia de lesões (ALVARENGA; PIZA, 2011).

As respostas auditivas de estado estável, por sua vez, representam as respostas elétricas sucessivas e sobrepostas a um certo estímulo sonoro, idealmente de frequências mais graves que o PEATE e de intensidades maiores (superior a 100 dB). Tem a vantagem de ser menos demorado que o PEATE e oferecer maior taxa de repetição, entre 70-110 por segundo (BENTO, 2013).

A audiometria tonal pode ser empregada na avaliação de crianças maiores (acima de 4 anos), que compreendam e colaborem para sua realização. A técnica utiliza tons puros (uma só frequência) emitidos em diferentes intensidades para determinar os limites mínimos de percepção sonora do indivíduo. As frequências mais utilizadas são 250, 500, 1000, 2000, 4000 e 6000 Hz. São afixados fones de ouvido e vibrador ósseo apoiado sobre a mastoide, os quais emitem os estímulos nestas frequências e com intensidades cada vez menores até que o indivíduo não refira mais ouvir. Este exame deve ser realizado em cabine acusticamente isolada, para evitar interferências dos sons ambientais (Figura 11) (BENTO, 2013).

De acordo com os limiares de percepção dos tons puros, tanto por via aérea (pelo fone de ouvido), quanto por via óssea (pelo vibrador ósseo), registrados na audiometria, classificam-se os achados em: normal (dentro dos limiares estabelecidos para a idade); perda auditiva condutiva (limiares auditivos por via óssea normais e aumento dos limiares por via aérea); perda auditiva sensorineural (limiares auditivos aumentados tanto em via aérea quanto em via óssea) e perda auditiva mista (limiares auditivos aumentados tanto em via aérea quanto em via óssea, mas com diferença entre estes limiares superior a 10 dB NA) (BENTO, 2013).



**Figura 12.** Exemplo de cabine isolada acusticamente e audiômetro. Fonte: BENTO, 2013.

Como visto, diversos são os métodos disponíveis para avaliação auditiva da criança. Nesse sentido, a escolha da técnica apropriada deve considerar os fatores de risco para perda auditiva, a colaboração familiar, as habilidades, a idade, o nível funcional e o grau de colaboração da criança (ALVARENGA; PIZA, 2011).

Apesar de descrições prévias na literatura, observa-se que diversos indicadores de risco para a perda auditiva ao nascimento ainda não têm sido valorizados devidamente, especialmente no que concerne aos fatores infecciosos (LOPES et al., 2011). Dentre estes, destaca-se a infecção congênita pelo HIV como importante fator de risco para perda auditiva (LEWIS et al., 2010; MATAS et al., 2008). Entretanto, seu real impacto no neurodesenvolvimento infanto-juvenil é altamente complexo, influenciado por muitos fatores ainda pouco entendidos e mecanismos diversos de acometimento auditivo (LAUGHTON, 2013).

#### **2.4 Avaliação auditiva de crianças com HIV na literatura**

Observando-se os artigos disponíveis na literatura sobre a avaliação audiológica de crianças vivendo com HIV, destaca-se que os principais critérios de inclusão da maioria são idade e testagem positiva para o vírus, com poucos deles fazendo classificação clínica, de acordo com critérios do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), estadiamento pela Organização Mundial da Saúde ou pela presença de infecções oportunistas (BURITI et al., 2013; NAKKU et al., 2017; CHRISTOPHER et al., 2013).

Após a triagem auditiva neonatal, não se observou a padronização da avaliação auditiva em crianças com HIV nem quanto ao tipo de exame empregado ou o tempo em que eles devem ser realizados. Em alguns destes estudos, o mesmo indivíduo foi submetido a diferentes exames, com achados diferentes, o que dificultou a análise (PALACIOS et al., 2008; MAKAR et al., 2012; HRAPCACK et al., 2016; TAIPALE et al., 2011). Não foi possível fazer comparações entre os estudos até quando o mesmo exame foi empregado, pois alguns autores usaram metodologias diferentes entre si (TORRE et al., 2015a; HRAPCACK et al., 2016; MATAS et al., 2010) como já destacado no artigo de revisão de Ensink et al. (2017).

Mesmo a classificação da perda auditiva não foi padronizada entre os estudos. Os resultados obtidos no PEATE foram considerados para classificar perdas auditivas em condutiva, sensorio-neural ou mista, mas também em central ou periférica (MATAS et al., 2006). Perda auditiva periférica pode ser considerada alteração da orelha externa, orelha média e até da cóclea, mas esta definição não foi clara no estudo de Matas et al. (2010).

A colaboração da criança e seus pais ou cuidadores poderia limitar a fidedignidade dos achados entre os exames, especialmente os subjetivos, mas não foi observado nenhum estudo que tenha discutido esse possível viés. O exame mais confiável, neste aspecto, seria o PEATE, mas trata-se de um exame de mais difícil realização por sua maior duração, menor disponibilidade, maior custo e, por vezes, com necessidade de sedação da criança.

Como se pode observar, a avaliação auditiva de crianças com HIV na literatura carece de melhores padronizações, de modo a possibilitar melhor comparação entre os estudos.

## **2 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo geral**

Estudar a associação entre o HIV e resultados audiológicos de crianças atendidas em instituições de saúde de referência no Estado do Maranhão.

### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Apontar as características demográficas das crianças estudadas;
- b) Verificar a funcionalidade das vias auditivas dos pacientes estudados;
- c) Relacionar os achados audiológicos com parâmetros laboratoriais relacionados à infecção pelo HIV dos pacientes estudados;
- d) Relacionar os achados audiológicos com características demográficas das crianças em estudo;
- e) Relacionar os achados audiológicos com o uso da TARV;
- f) Comparar os achados dos exames empregados entre as crianças vivendo com HIV e crianças sem HIV.

### **3 MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal, observacional e com grupos de comparação.

#### **4.1 Aspectos éticos**

O presente trabalho foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA/Plataforma Brasil sob o número 1.175.254 (07/08/2015) (ANEXO A).

Os indivíduos só foram incluídos no estudo após apreciação, aceitação e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A) pelos acompanhantes da criança (pais ou responsáveis). Crianças com mais de oito anos foram orientadas sobre o objetivo da pesquisa e foram incluídas somente mediante assentimento, mesmo com consentimento dos acompanhantes.

#### **4.2 Local do estudo**

O estudo foi desenvolvido na cidade de São Luís-MA, com pacientes atendidos no SAE (Serviço de Atendimento Especializado) do HUUFMA-UMI, que é o único serviço de referência para atendimento de crianças com HIV/AIDS no Maranhão, e no SAE Adolescente do Centro de Saúde de Fátima, um dos quatro serviços de referência para atendimento a adolescentes com HIV/AIDS no Estado, estando dois localizados na cidade de Imperatriz e um em Caxias.

#### **4.3 População e amostra em estudo**

A população em estudo consistiu em pacientes de 18 meses a 12 anos de idade com diagnóstico firmado de infecção pelo HIV. Esta faixa etária é utilizada para fins de protocolos diagnósticos e terapêuticos em HIV no Brasil (BRASIL, 2018a). A idade mínima de 18 meses foi escolhida de acordo com protocolos de recomendação do Ministério da Saúde para o diagnóstico de infecção vertical pelo HIV, pois anticorpos maternos podem ser detectados até os 18 meses de idade, o que pode resultar em resultados falsos positivos (BRASIL, 2014).

Para efeitos de comparação, também foram incluídas neste estudo crianças sem diagnóstico de HIV, de mesma faixa etária, atendidas nos ambulatórios de outras especialidades do HUUFMA-UMI ou que estavam acompanhando as crianças com HIV em

atendimento. Algumas crianças sem o diagnóstico de HIV foram expostas perinatalmente, mas não infectadas pelo HIV, também atendidas no SAE HUUFMA.

Não foram incluídos nos casos e no grupo de comparação: história familiar de surdez; pais consanguíneos; atraso de desenvolvimento por síndrome ou doença neurológica; presença de anomalias crânio-faciais; antecedente de prematuridade; internação em UTI neonatal; história de meningite; tratamento com quimioterapia e coinfeção perinatal por toxoplasmose; rubéola; citomegalovírus; sífilis; herpes; HTLV-1; hepatites virais B e C. Estas condições atuam como riscos independentes para perda auditiva (LEWIS et al., 2010).

Os critérios de exclusão dos casos ou grupo de comparação foram: não realização da primeira etapa de exames audiológicos, dificuldade de colaboração do paciente para a otoscopia e para os exames de forma a comprometer a fidedignidade dos dados coletados e o desejo de sair do estudo. Para o grupo de estudo, foram excluídas crianças que não estivessem em uso de TARV ou que não tivessem realizado os exames de contagem de carga viral e de linfócitos TCD4.

O cálculo amostral foi realizado considerando uma frequência de perda de audição em crianças vivendo com HIV de 84,8% (BURITI et al., 2014) e 20,04% em crianças sem o diagnóstico de HIV (KLAS; LACERDA, 2014), poder do teste de 90% e nível de confiança de 95%, totalizando 28 crianças, sendo 14 vivendo com HIV e 14 sem HIV.

#### **4.4 Variáveis coletadas**

Foram analisadas as seguintes variáveis, contidas no questionário estruturado (APÊNDICE B): sexo; idade; procedência; acompanhante; diagnóstico materno de HIV antes do parto; aleitamento materno; queixas auditivas (otites frequentes, atraso de linguagem, hipoacusia, dificuldade de compreensão de palavras, *tinnitus*, plenitude aural, otalgia frequente, entre outras); achados da otoscopia e resultados dos exames de emissões otoacústicas, timpanometria, audiometria tonal e PEATE, quando realizados.

Para o grupo de crianças com HIV, foram analisados, ainda: carga viral, contagem de linfócitos T CD4 e o uso de TARV.

#### **4.5 Coleta de dados**

O momento da coleta foi na sala de espera para consultas, no período de 03 de maio de 2016 a 30 de outubro de 2018.

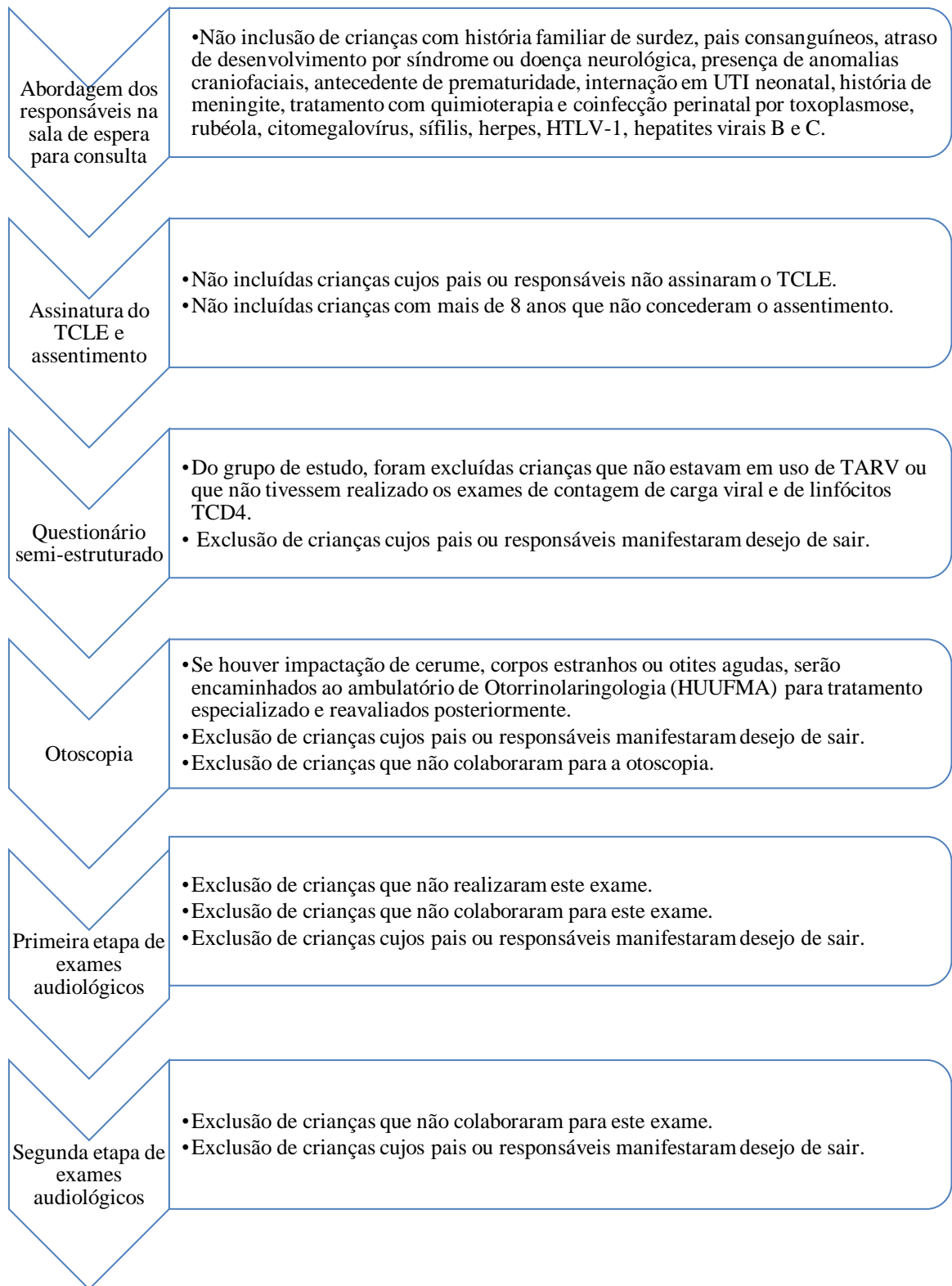
Os acompanhantes responderam ao questionário estruturado padronizado (APÊNDICE B). Para a coleta de contagem carga viral e contagem dos linfócitos TCD4, foram considerados os últimos resultados de exames realizados pela criança, em posse dos responsáveis ou por verificação nos prontuários médicos. Para checagem da TARV em uso, verificou-se a receita médica, se em posse dos responsáveis, ou o prontuário da instituição. Foram excluídas crianças que não tinham iniciado o uso da TARV ou que não realizaram os exames de contagem de carga viral e de linfócitos TCD4.

Em seguida, foi realizada inspeção dos condutos auditivos externos dos pacientes, utilizando-se otoscópio marca Welch-Allyn 3.5V Macroview. As crianças com impactação de cerume, presença de corpos estranhos e sinais de infecções agudas (hiperemia ou edema de conduto, secreções no canal auditivo, hiperemia de membrana timpânica, secreção retrotimpânica quando membrana timpânica íntegra, hifas fúngicas no canal auditivo ou criança com queixa de febre e otalgia) foram encaminhados ao ambulatório de Otorrinolaringologia (HUUFMA) para tratamento especializado e reavaliados posteriormente.

Após a otoscopia sem cerume impactado, corpos estranhos ou sinais de infecção aguda, os pacientes selecionados realizaram EOA e timpanometria, no mesmo encontro ou na reavaliação, na chamada primeira etapa de exames audiológicos, para triagem auditiva. Na presença de alterações às EOA ou timpanometria ou queixas da família sobre a saúde auditiva (otites frequentes, atraso de linguagem, hipoacusia, dificuldade de compreensão de palavras, *tinnitus*, plenitude aurial, otalgia frequente, entre outras), as crianças seguiram para a segunda etapa de exames audiológicos, para confirmação e diagnóstico. As crianças de 18 meses a 4 anos completos realizaram os PEATE. As crianças de 5 a 12 anos realizaram audiometria tonal.

Como as EOA são sinais sonoros provenientes da cóclea, este exame não é útil para avaliação de perdas auditivas devido a distúrbios neurais, ou seja, desde o nervo coclear até o córtex auditivo (LEWIS et al., 2010). Por esta razão, consideraram-se as queixas dos acompanhantes para o encaminhamento para exame de confirmação e diagnóstico: audiometria tonal ou PEATE, dependendo da idade da criança.

Os exames audiológicos foram realizados pelas fonoaudiólogas do ambulatório de audiologia do HUUFMA ou pela médica otorrinolaringologista pesquisadora deste estudo. O fluxograma de coleta está demonstrado na Figura 13.



**Figura 13.** Fluxograma de coleta da amostra.



## **4.6 Exames audiológicos realizados**

### **4.6.1 Emissões otoacústicas**

Os aparelhos utilizados foram: o Aparelho Otoacústico de Triagem ABR Automatizado de mão AccuScreen (GN Otometrics A/S, 2011) e Aparelho de Otoemissões AudX Otoacoustic Emissions (Bio-Logic, 2009). Foram registradas EOA do tipo evocadas transientes (após estímulo tipo clique em 84 dB NPS e frequência de 5 KHz, 4 KHz, 3 KHz e 2 KHz, nesta ordem). O nível de ruído durante o exame foi inferior a 20% das medições para validade do resultado.

Com a criança sentada no colo do acompanhante ou sozinha, estando tranquila e sem agitações, foi colocada a sonda do aparelho, semelhante a um fone de ouvido, no conduto auditivo externo da criança, avaliando um lado de cada vez, em ordem aleatória. Esta sonda tanto emitiu o estímulo auditivo gerado quanto captou a resposta sonora da cóclea por meio de um microfone. Cada exame durou aproximadamente 3 minutos.

### **4.6.2 Timpanometria**

O aparelho Interacoustic AZ7, de controle digital, foi utilizado na timpanometria, sendo testadas as respostas a estímulos na frequência-padrão de 226 Hz e pressão sonora de 85 dBNPS. A pressão de ar variou entre +300 daPa a -600 daPa.

A sonda do aparelho foi colocada no conduto auditivo externo da criança, um lado após o outro, em ordem aleatória, estando ela sentada no colo do acompanhante ou sozinha, em estado tranquilo e sem agitações. Cada exame durou aproximadamente dois minutos, se corretamente vedado o sistema e sem necessidade de repetições.

O aparelho mediu o valor da complacência máxima (ml) e a pressão de pico de complacência máxima (daPa) para gerar a curva timpanométrica. Na presença de perfuração timpânica, o sistema não veda e não gera resposta.

### **4.6.3 Audiometria tonal**

Foi utilizado audiômetro AD229b Interacoustics, sendo testados tons puros em frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz por via aérea (intensidade

máxima de 110 dB NA) e frequências de 500, 1000, 2000, 3000, 4000 Hz por via óssea (intensidade máxima de 70 dB NA).

A criança foi colocada em cabine isolada acusticamente, própria para o exame, sentada no colo do acompanhante ou sozinha desde que concordasse ficar e que tivesse altura o suficiente para ser vista pela janela de vidro da cabine. Foram afixados primeiramente os fones de ouvido para testar as frequências por via aérea. Depois, foi colocado o vibrador ósseo apoiado sobre a mastoide para testar as frequências por via óssea. Ambos os dispositivos foram colocados, após retirada de óculos, bonés e cabelos na região próxima às orelhas, de maneira confortável.

Na presença de sensação auditiva, a criança foi orientada a levantar uma das mãos e sinalizar em qual orelha estava ouvindo. Os estímulos foram iniciados em 40 dB e emitidos com intensidades cada vez menores até que a criança não referisse mais sensação auditiva. Na ausência de resposta a 40 dB, a intensidade foi aumentada até que ela referisse sensação auditiva.

#### **4.6.4 Potencial evocado auditivo de tronco encefálico**

O aparelho utilizado foi o Aparelho Otoacústico de Triagem ABR Automatizado de mão AccuScreen (GN Otometrics A/S, 2011). Os estímulos foram do tipo clique de 70 Hz a 4 KHz, com taxa de apresentação de 11 cliques por segundo, de duração de 110  $\mu$ s, em intensidade de 85 dB NA.

O exame deve ser feito em sala silenciosa, com a criança devendo estar deitada, dormindo. Antes do exame, foi avaliada a impedância do sistema que deveria ser, preferencialmente, inferior a 3 KOhms para cada eletrodo e inferior a 1 KOhm entre os eletrodos. Quando a impedância foi superior a 12 KOhms, em cada eletrodo ou superior a 8 KOhms a diferença entre ambos os eletrodos, o exame não pode ser realizado, segundo especificações técnicas do fabricante.

Utilizaram-se eletrodos de superfície sobre os lóbulos das orelhas ou mastoide e a frente para captação dos sinais elétricos, registrados em ondas, pelo software do aparelho.

#### **4.7 Descrição de variáveis**

As queixas auditivas consideradas foram: otites frequentes; atraso de linguagem; hipoacusia; dificuldade de compreensão de palavras; *tinnitus*; plenitude aural; otalgia frequente, entre outras.

As emissões otoacústicas do tipo evocadas transientes foram classificadas em “PRESENTES” ou “AUSENTES”, de acordo com os parâmetros do aparelho.

As curvas timpanométricas foram classificadas em (GRASEL et al., 2011):

- ✓ A: o pico da complacência máxima acontece à pressão atmosférica (zero);
- ✓ B: a complacência máxima está reduzida a ponto de não gerar pico ou está ausente;
- ✓ C: o pico da complacência máxima ocorre a pressões inferiores a 150 daPa.

A audiometria tonal foi classificada como “NORMAL”, quando a média dos limiares em 500, 1000 e 2000 Hz foi de até 15 dB NA; “PERDA CONDUTIVA”, quando os limiares para via aérea foram superiores a 15 dB NA e os limiares de via óssea foram normais; “PERDA SENSORIONEURAL”, quando os limiares para via aérea e via óssea foram superiores a 15 dB NA e “PERDA MISTA”, quando ambos os limiares para via aérea e via óssea foram maiores que 15 dB NA e a diferença entre ambos foi superior a 10 dB NA em pelo menos duas frequências consecutivas quaisquer (BENTO, 2013).

Para o PEATE, considerou-se normal quando a menor intensidade de estímulo sonoro em que se observou onda V foi até 25 dB (chamado limiar eletrofisiológico) e quando, na presença de estímulos de 80 dB, obteve-se (SOUSA et al., 2010):

- ✓ Latências absolutas nos seguintes intervalos: para onda I – 1,34 ms a 1,65 ms; para onda III – 3,12 ms a 3,88 ms; e para onda V – 5,12 ms a 5,88 ms;
- ✓ Intervalos entre ondas nos seguintes valores: ondas I-III – 1,6 a 2,4 ms; ondas III-V – 1,5 a 2,3 ms; e ondas I-V – 3,5 a 4,5 ms.

A perda auditiva foi considerada condutiva, quando as ondas I, III e V estavam presentes ao clique de 80 dB, com latências absolutas aumentadas, porém intervalos interpicos dentro da normalidade. A perda auditiva foi dita sensorioneural, quando se tem o intervalo I-V aumentado ou ausência de onda V.

#### 4.8 Controle de vieses

Para minimizar o viés de seleção, as crianças abordadas foram todas as presentes nos dias aleatórios de coleta, desde que respeitados os critérios de inclusão, não inclusão e exclusão, bem como a assinatura do TCLE pelos pais ou responsáveis.

Para minimizar o viés de informação, especialmente para crianças mais velhas, cujos dados de nascimento, de aleitamento e sobre a TARV poderiam estar incorretos, ou aquelas que não estavam acompanhadas por um familiar, buscou-se, quando possível, confirmação nos prontuários das mesmas nos SAEs em que eram atendidas.

Os critérios de não inclusão adotados neste trabalho visaram à eliminação de situações que são, independentemente, fatores de risco para perda auditiva e poderiam gerar viés de confundimento na análise dos dados.

#### **4.9 Análise estatística**

Para análise estatística foi usado o programa STATA 12.0. Foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as numéricas, por média e desvio padrão (média  $\pm$  DP) ou mediana e amplitude interquântica (IQR). O teste Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a normalidade das variáveis numéricas.

O teste de hipóteses para duas proporções foi usado para avaliar diferença entre proporções. Para verificar associação entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado ou Exato de Fisher como sua alternativa não paramétrica.

Para avaliar a associação entre perda auditiva e a infecção pelo HIV, ajustada por idade e sexo, foi utilizado o modelo de regressão logística múltiplo, tendo como variável dependente a ocorrência de alterações nos exames audiológicos. A força da associação entre cada variável incluída no modelo foi medida pelos valores estimados de *Odds Ratio* (OR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

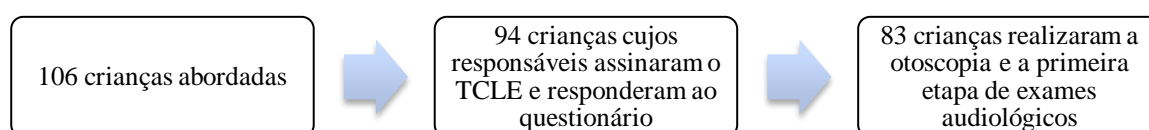
O nível de significância adotado para estes testes foi de 5%.

#### **4.10 Seguimento das crianças avaliadas**

Pacientes com alterações nos exames audiológicos empregados, tanto no grupo de estudo quanto no grupo controle, foram encaminhados para ambulatório de otorrinolaringologia HUUFMA para diagnóstico, tratamento e seguimento.

## 5 RESULTADOS

Completaram o questionário e a primeira etapa de exames audiológicos 42 crianças do grupo de estudo e 41 crianças do grupo de comparação (Figura 14). As características demográficas das crianças estudadas, de acordo com o grupo, estão mostradas na Tabela 1. Não houve diferença entre os grupos quanto à idade, ao sexo e tipo de acompanhante, mas houve diferença quanto à procedência, com predomínio de crianças do interior do Estado do Maranhão para o grupo com HIV ( $p=0,001$ ).



**Figura 14.** Processo de construção da amostra. Legenda: TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido.

**Tabela 1.** Características demográficas das crianças incluídas no estudo.

Variável	Crianças vivendo com HIV (42)		Crianças sem diagnóstico de HIV (41)		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Idade, em meses</b>					
Média ( $\pm$ desvio-padrão)	84,38 ( $\pm$ 35,22)		82,21 ( $\pm$ 36,09)		0,783 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>					
Masculino	22	52,4	23	56,1	0,734 <sup>b</sup>
Feminino	20	47,6	18	43,9	
<b>Procedência</b>					
Município de São Luís	15	35,7	31	75,6	0,001 <sup>b</sup>
Outros municípios da Ilha	2	4,8	2	4,9	
Upaon Açu	25	59,5	8	19,5	
<b>Acompanhante</b>					
Mãe	20	47,6	27	65,9	0,166 <sup>c</sup>
Pai	4	9,5	1	2,4	
Avô/avó	9	21,4	3	7,3	
Outro parente	2	4,8	1	2,4	
Não parente	7	16,7	9	22	

Estatística: a: teste  $t$  de Student; b: teste qui-quadrado; c: teste exato de Fisher

A Tabela 2 mostra que dezenove mães tiveram o diagnóstico de infecção pelo HIV até o momento do parto, o que determinou o uso da TARV para algumas delas, mas não houve diferença estatística entre os grupos. Três das quatro mães com diagnóstico de infecção pelo

HIV e que fizeram uso da TARV pré-parto não amamentaram seus filhos. Porém, a maioria das crianças vivendo com HIV que eram filhas de mães com diagnóstico até o parto foram amamentadas (Tabela 3). Em 2 casos de crianças com HIV, as mães não tinham o vírus (transmissão por aleitamento cruzado e transfusão sanguínea).

**Tabela 2.** Características maternas e de aleitamento das crianças incluídas no estudo.

Variável	Crianças vivendo com HIV (42)		Crianças sem diagnóstico de HIV (41)		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Mãe com diagnóstico de HIV até o parto</b>					
Sim	12	28,6	7	17,1	0,183 <sup>a</sup>
Não	25	59,5	30	73,2	
Não sabe	5	11,9	4	9,7	
<b>Mãe fez uso de TARV antes do parto</b>					
Sim	4	33,3	5	71,4	0,131 <sup>b</sup>
Não	7	58,3	1	14,3	
Não sabe	1	8,4	1	14,3	
Não se aplica*	30		34		

Estatística: a: teste qui-quadrado, excluindo-se “não sabe”; b: teste exato de Fisher, excluindo-se “não sabe”.

\* Não se aplica, uma vez que se a mãe não tinha o diagnóstico de infecção pelo HIV antes do parto, não teria como fazer uso da TARV. Somam-se aqui os casos em que o acompanhante não sabia se a mãe da criança tinha HIV antes do parto.

**Tabela 3.** Relação entre conhecimento da infecção da mãe pelo HIV até o parto e aleitamento materno.

Variável	Crianças vivendo com HIV (42)		Crianças sem diagnóstico de HIV (41)		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Mãe com diagnóstico de HIV até o parto (19)</b>					
Não amamentou	3	25,0	6	85,7	0,011 <sup>a</sup>
Amamentou	7	58,3	0	0	
Não sabe	2	16,7	1	14,3	
<b>Mãe sem diagnóstico de HIV até o parto (55)</b>					
Não amamentou	3	12,0	2	6,7	0,653 <sup>a</sup>
Amamentou	22	88,0	27	90	
Não sabe	0	0	1	3,3	
<b>Acompanhante não sabe informar se a mãe tinha HIV até o parto (9)</b>					
Não amamentou	1	20,0	0	0	*
Amamentou	1	20,0	0	0	
Não sabe	3	60,0	4	100	

Estatística: a: teste exato de Fisher, excluindo-se “não sabe”. \*Não foi possível aplicar testes estatísticos.

Todas as crianças vivendo com HIV estavam em uso de TARV. A Tabela 4 mostra os esquemas em uso de acordo com faixa etária. Para estas crianças, a contagem mediana de carga viral foi 64.727 cópias de RNA viral/ml (IQR = 1.831) e de linfócitos T CD4 foi de 786,64 células/mm<sup>3</sup> (IQR = 740).

**Tabela 4.** Esquemas terapêuticos utilizados pelas 42 crianças vivendo com HIV avaliadas.

Terapia antirretroviral	Faixa etária (em meses)					TOTAL
	18 a 47	48 a 71	72 a 95	96 a 119	120 a 143	
AZT + 3TC + LPV/r	2	0	3	2	1	8
AZT + 3TC + EFV	1	2	5	4	1	13
AZT + 3TC + NVP	6	3	4	2	5	20
AZT + 3TC + TDF + RAL	0	0	0	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>42</b>

Legenda: AZT – zidovudina; 3TC – lamivudina; LPV/r – lopinavir com reforço de ritonavir; EFV – efavirenz; NVP – nevirapina; RAL – raltegravir; TDF – tenofovir.

Os acompanhantes de crianças vivendo com HIV apresentaram mais queixas que os do grupo de comparação ( $p= 0,005$ ). À otoscopia, foi observada maior frequência de alterações no grupo de estudo, sendo a perfuração timpânica a única alteração encontrada, e com diferença entre os grupos ( $p= 0,026$ ). No grupo de crianças que vivem com HIV, houve mais falhas em pelo menos uma orelha, na primeira etapa de exames audiológicos, as emissões otoacústicas ( $p= 0,006$ ), mas não houve maior encaminhamento para a segunda etapa de exames audiológicos, a audiometria ou PEATE ( $p= 0,054$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Características clínicas, otológicas e audiológicas das crianças incluídas no estudo.

Variável	Crianças vivendo com HIV (42)		Crianças sem diagnóstico de HIV (41)		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Queixa</b>					
Otorreia frequente	5	11,9	0	0	0,005 <sup>a</sup>
Otalgia frequente	5	11,9	0	0	
Hipoacusia	2	4,8	4	9,8	
Não apresentou queixa	30	71,4	37	90,2	
<b>Otoscopia</b>					
Perfuração timpânica	6	14,3	0	0	0,026 <sup>a</sup>
Normal	36	85,7	41	100	
<b>Resultado da primeira etapa (emissões otoacústicas)</b>					
Presentes (ambas orelhas)	30	71,4	38	92,7	0,006 <sup>b</sup>
Ausentes (pelo menos uma orelha)	12	28,6	3	7,3	

<b>Encaminhamento para a segunda etapa de exames</b>					
Sim	15	35,7	7	17,1	0,054 <sup>a</sup>
Não	27	64,3	34	82,9	

Estatística: a: teste exato de Fisher; b: teste qui-quadrado.

Na Tabela 6, mostra-se o resultado da timpanometria. Houve maior incidência de achados alterados (curvas B e C e ausência de curva) entre as crianças com HIV ( $p=0,000$ ).

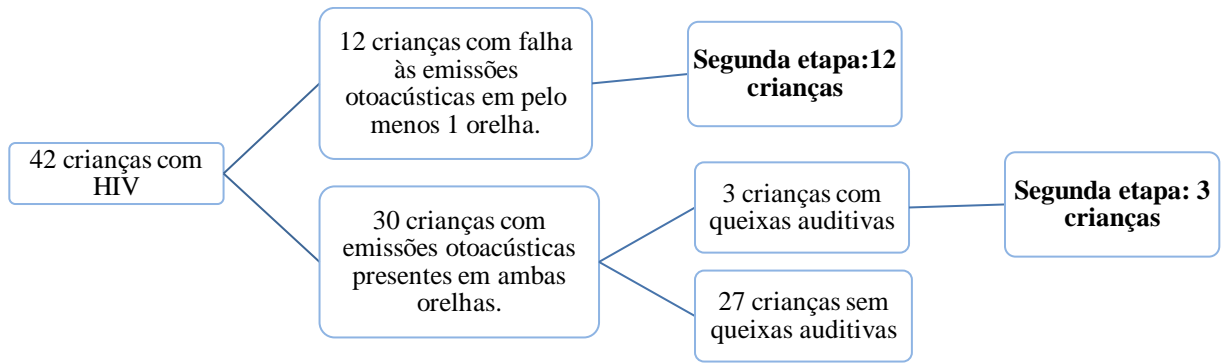
**Tabela 6.** Resultados da timpanometria.

Curva timpanométrica	Crianças vivendo com HIV (84 orelhas)		Crianças sem diagnóstico de HIV (82 orelhas)		p-valor
	n	%	n	%	
Tipo A	60	33,3	77	71,4	<0,001 <sup>a</sup>
Tipo B	5	40,0	3	14,3	
Tipo C	10	0	2	0	
Não gerou curva*	9	26,6	0	14,3	

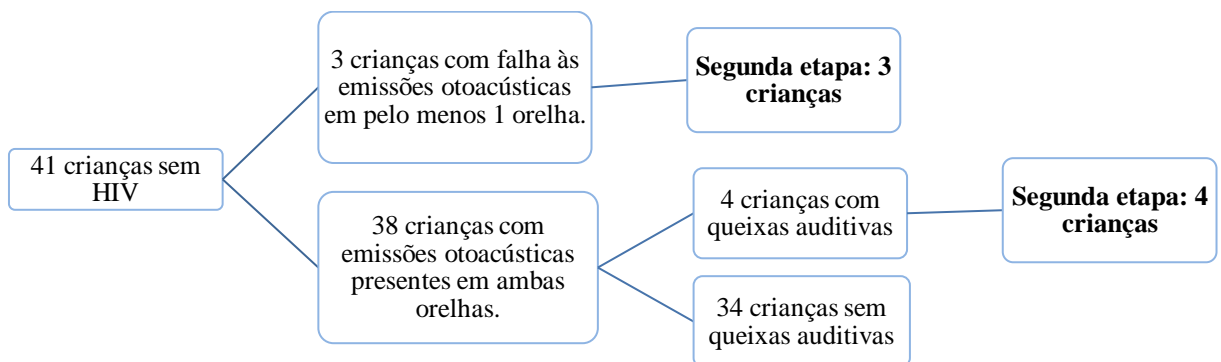
Estatística: a: teste exato de Fisher. \*na presença de perfuração timpânica, não houve vedação do conduto e o aparelho não registrou curva.

Ao final da primeira etapa, quinze crianças vivendo com HIV e sete crianças do grupo de comparação foram encaminhadas para a segunda etapa devido à ausência de EOA em, pelo menos, 1 orelha ou queixas auditivas relatadas pelo acompanhante (Figuras 15 e 16). Todas as crianças com alterações à curva timpanométrica ou apresentaram falha às emissões otoacústicas ou tiveram queixas auditivas relatadas pelos responsáveis.





**Figura 15.** Fluxograma de avaliação das crianças vivendo com HIV.



**Figura 16.** Fluxograma de avaliação das crianças do grupo de comparação.

Cinco crianças não realizaram o exame confirmatório devido à necessidade de maior tempo de permanência na unidade para este fim. Como nenhuma criança que concluiu a segunda etapa era menor de quatro anos, todas realizaram audiometria tonal (Tabela 7). Na análise dos resultados dos exames da segunda etapa, consideraram-se os achados de cada orelha, uma vez que pode haver tipos diferentes de perda para cada lado. Não foram encontradas perdas auditivas do tipo mista ou sensorio-neural e houve mais perda auditiva do tipo condutiva entre as crianças vivendo com HIV ( $p=0,032$ ). A Tabela 8 mostra que não houve associação entre o resultado das emissões otoacústicas e algumas características demográficas da amostra ( $n=83$ ).

A Tabela 9 mostra os resultados da análise da regressão logística multivariada. Houve maior risco de falha às emissões otoacústicas para as crianças com HIV ( $OR=7,02$ ;  $p=0,011$ ).

**Tabela 7.** Resultados da segunda etapa de exames audiológicos.

Variável	Crianças vivendo com HIV (30 orelhas)		Crianças sem diagnóstico de HIV (14 orelhas)		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Resultado da segunda etapa (audiometria tonal)</b>					
Normal	10	33,3	10	71,4	0,032 <sup>a</sup>
Perda condutiva	12	40	2	14,3	
Perda mista	0	0	0	0	
Perda sensorio-neural	0	0	0	0	
Não realizou o exame	8	26,6	2	14,3	

Estatística: a: teste chi-quadrado, excluindo-se os dados ausentes pela não realização do exame e mantendo os resultados de “normal” e “perda condutiva”, apenas.

**Tabela 8.** Distribuição de todas as crianças da amostra quanto à presença de EOA bilateralmente ou a ausência em, pelo menos, 1 orelha em relação a características demográficas (n=83).

	EOA presentes bilateralmente	EOA ausentes em pelo menos 1 orelha	p-valor
<b>Sexo</b>			
Masculino	40	5	0,073 <sup>a</sup>
Feminino	28	10	
<b>Faixa etária (meses)</b>			
18 a 47	15	1	0,380 <sup>b</sup>
48 a 71	14	3	
72 a 95	16	3	
96 a 119	14	3	
120 a 143	9	5	

Estatística: a: teste qui-quadrado; b: teste exato de Fisher.

**Tabela 9.** Regressão logística multivariada para determinar fatores demográficos associados à falha às emissões otoacústicas entre todas as crianças estudadas.

Variável	OR	IC (95%)	p-valor
<b>Sexo</b>			
Masculino	-		0,06
Feminino	3,53	0,94-13,17	
<b>Faixa etária (meses)</b>			
18 a 47	-		0,134
48 a 71	7,11	0,54-92,72	
72 a 95	2,87	0,24-33,72	
96 a 119	4,97	0,40-61,54	
120 a 143			
<b>Infecção pelo HIV</b>			
Não	-		0,011
Sim	7,02	1,57-31,42	

Para as análises, a carga viral foi estratificada segundo os critérios de resposta e falha virológica (BRASIL, 2014) como: categoria 1- carga viral até 50 cópias (indicando supressão viral); categoria 2 – de 51 a 1000 cópias (resposta incompleta ou rebote virológico); e categoria 3 – mais de 1000 cópias de RNA viral/ml (falha virológica). De forma semelhante, a contagem de linfócitos T CD4 também foi estratificada em: categoria 1 – contagem inferior a 200 células (imunossupressão grave); categoria 2 – de 201 a 350 células (imunossupressão moderada); categoria 3 – de 351 a 500 células (imunossupressão leve); e maior que 500 células/mm<sup>3</sup> (imunocompetente). O resultado das emissões otoacústicas (Tabela 10) não foi influenciado pela contagem de células T CD4 (p= 0,830), pela contagem de carga viral (p= 0,154), pelo esquema da TARV (p= 0,488) e nem pelo tempo de uso da TARV (p= 0,635).

**Tabela 10.** Distribuição das crianças vivendo com HIV quanto à presença de EOA bilateralmente ou a ausência em, pelo menos, 1 orelha em relação a características clínicas e laboratoriais.

	EOA presentes bilateralmente (30 crianças)	EOA ausentes em pelo menos 1 orelha (12 crianças)	p-valor
<b>Contagem de células T CD4+ em células/mm<sup>3</sup></b>			
Até 200	4	2	0,830 <sup>a</sup>
201-350	3	2	
351-500	2	1	
> 500	21	7	
Até 500	9	5	0,469 <sup>b</sup>
> 500	21	7	
<b>Carga viral em cópias de RNA viral/ml</b>			
Até 50	16	3	0,154 <sup>a</sup>
50-1.000	2	0	
> 1.000	12	9	
<b>Esquema da TARV</b>			
AZT + 3TC + LPV/r	7	1	0,488 <sup>a</sup>
AZT + 3TC + EFV	10	3	
AZT + 3TC + NVP	12	8	
AZT + 3TC + TDF + RAL	1	0	
<b>Tempo de uso da TARV (meses)</b>			
Menos de 24	9	2	0,635 <sup>a</sup>
24 a 47	6	3	
48 a 71	6	2	
72 a 95	5	2	
96 a 119	2	3	
Mais de 120	2	0	

Estatística: a: teste exato de Fisher; b: teste qui-quadrado. Legenda: EOA – emissões otoacústicas; AZT – zidovudina; 3TC – lamivudina; LPV/r – lopinavir com reforço de ritonavir; EFV – efavirenz; NVP – nevirapina; TDF – tenofovir; RAL - raltegravir.

Também não houve relação entre a presença de queixas e achados laboratoriais de carga viral e contagem de linfócitos T CD4 (Tabela 11):

Tabela 11. Relação entre queixas apresentadas pelos acompanhantes das crianças com HIV e características laboratoriais relacionadas ao HIV.

	Ausência de queixas	Presença de queixas	p
<b>Contagem de células T CD4+ em células/mm<sup>3</sup></b>			
Até 500	10	4	1,000 <sup>a</sup>
> 500	20	8	
<b>Carga viral em cópias de RNA viral/ml</b>			
Até 50	13	6	0,884 <sup>a</sup>
50-1.000	2	0	
> 1.000	15	6	

## 6 DISCUSSÃO

HIV está associado a alterações auditivas nas crianças atendidas nas instituições de saúde de referência no Estado do Maranhão e, em todos os casos em que houve confirmação do tipo de perda auditiva, encontrou-se perda condutiva.

O componente condutivo parece estar mais relacionado a efeitos residuais de otites médias recorrentes ou mesmo de otites crônicas do que se tratar de um quadro agudo (TORRE et al., 2012), uma vez que a avaliação auditiva não ocorreu em presença de otites agudas, mas por motivo de pesquisa e após tratamento de infecções agudas prévias. Torre et al. (2015a) observaram que as otites de repetição estavam associadas à maior chance de alterações nas EOA, o mesmo exame utilizado no presente estudo. Um estudo com ossos temporais de 14 pacientes com HIV mostrou alterações inflamatórias na orelha média em nove casos, mesmo na ausência de sintomas (DAVIS et al., 1995).

A otoscopia pode sugerir que existem alterações de orelha média. No presente estudo, perfuração timpânica foi a única alteração à otoscopia entre as crianças com HIV, semelhante a alguns estudos avaliados (CHRISTOPHER et al., 2013; REZENDE et al., 2004; PALACIOS et al., 2008). Chao et al. (2012) consideraram a perfuração timpânica como fator de risco para a perda auditiva em crianças com HIV (OR 7,08; p= 0,01). Otite externa, otite média crônica ativa, neomembrana timpânica, otite média aguda, retração timpânica foram citadas por outros estudos (MARTINS et al., 2001; PALACIOS et al., 2008; MATAS et al., 2010; CHAO et al., 2012; HRAPCAK et al., 2016).

O predomínio de perda auditiva relacionada a alterações de orelha média em crianças com HIV é concordante com diversos estudos da literatura (PALACIOS et al., 2008; CHAO et al., 2012; CHRISTOPHER et al., 2013; TORRE et al., 2015a; BURITI et al., 2013; NAKKU et al., 2017; MATAS et al., 2018). Embora a infância seja um período de comum ocorrência de otites médias, observou-se aumento desta incidência entre estas crianças com HIV em comparação com crianças sem HIV tanto no resultado dos exames, quanto na frequência das queixas dos acompanhantes, corroborando com alguns estudos na literatura (SANJAR et al., 2011; SIBERRY et al., 2013; BURITI et al., 2014).

As alterações timpanométricas encontradas corroboram para o diagnóstico de doenças da orelha média. A maioria dos estudos que também utilizaram a timpanometria fizeram-no em conjunto com audiometria tonal ou PEATE para confirmar o comprometimento da orelha média (TORRE et al., 2012; CHRISTOPHER et al., 2013; MARO et al., 2016).

As otites médias estão relacionadas à disfunção da tuba auditiva (MUKHERJEE et al., 2015). Nos pacientes que vivem com HIV, vários fatores estão associados a esta disfunção, dentre os quais: diminuição da imunidade celular do indivíduo; infecções virais recorrentes; hiperplasia não-maligna das adenoides; tumores naso-faríngeos; sinusites de repetição e reações de autoimunidade (KHOZA-SHANGASE, 2011).

Destaca-se, portanto, a combinação entre otites recorrentes e as alterações de imunidade que comprometem o bom funcionamento da orelha média. Por esta razão, a avaliação auditiva destas crianças é mandatória, reconhecendo-se a infecção pelo HIV como fator de risco para perda auditiva na infância (CHAO et al., 2012).

O Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA) orienta a necessidade de monitoramento da função auditiva para neonatos nascidos de mães com HIV e com outros fatores de risco até o terceiro ano de idade, se houver resultado de normalidade na triagem auditiva (LEWIS et al., 2010). Entretanto, mais da metade das mães das crianças com HIV deste estudo desconheciam ter o HIV até o parto e poderiam não saber da infecção até o momento da triagem auditiva neonatal, quando realizada. Assim, sem o diagnóstico de infecção materna pelo HIV, esse fator de risco não foi considerado e a atenção à saúde auditiva não foi realizada até os três anos de vida, especialmente se o resultado neonatal foi satisfatório. Além disso, como demonstrado, as crianças que apresentaram perda auditiva confirmada por audiometria foram todas maiores de 4 anos. Isso mostra que o monitoramento da função auditiva deve ir além da idade preconizada pelo protocolo nacional em questão, independente da idade em que a criança tenha sido diagnosticada.

O estudo de Olusanya et al. (2009) mostrou que a associação entre HIV e perda auditiva está mais relacionada a condições adquiridas na vida do que a uma condição congênita do ouvido. Por todos os fatores de risco diretos e indiretos relacionados à infecção pelo HIV, o estudo de Torre et al. (2012) sugere rastreamento auditivo anual de crianças vivendo com HIV, uma vez que, se há a possibilidade de progressão de perda auditiva, o diagnóstico deve ser feito até pelo menos a adolescência ou início da vida adulta. Esta progressão foi demonstrada pelo estudo de Fansula et al. (2014) o qual mostrou que, na Nigéria, apesar de os neonatos apresentarem taxa de falha nos exames de triagem auditiva em 6,5%, esta taxa aumentou para até 14,5% entre os escolares, reforçando a necessidade de acompanhamento e monitoramento.

As EOA para monitorizar a função auditiva das crianças foram consideradas no presente estudo por este teste ser simples, rápido, barato, sensível e disponível, conforme orientações do COMUSA, mas há a necessidade de encaminhamento para exame diagnóstico

na presença de falha (LEWIS et al., 2010). Poucos estudos da literatura utilizaram as emissões otoacústicas na avaliação de crianças vivendo com HIV depois da triagem auditiva neonatal (CHRISTENSEN et al., 1998; HRAPCAK et al., 2016; KNOX et al., 2018; MARO et al., 2016; Torre et al., 2015c; TORRE et al., 2015a). Destes, apenas Maro et al. (2016) encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem HIV e sugeriram dano coclear. Por outro lado, achou-se que as alterações de EOA foram mais frequentes no grupo de crianças com HIV e grande parte relacionada à doença de orelha média. Como os únicos resultados anormais de audiometria apontaram para perda condutiva, não foram encontrados sinais de dano coclear.

Ressalta-se, por fim, que, anteriormente a este trabalho, apenas Hrapcak et al. (2016) e Christensen (1998) fizeram uso de emissões otoacústicas do tipo transiente evocadas, que detectam perdas auditivas mais leves, em crianças com HIV ou perinatalmente expostas, depois do período neonatal. Entretanto, estes trabalhos anteriores não fizeram comparações entre grupos com e sem a infecção pelo HIV.

### **6.1 Relação entre achados audiológicos e características demográficas**

Não foi encontrada associação entre o resultado das emissões otoacústicas e o sexo dos pacientes, corroborando com a literatura (CHAO et al., 2012; CHIDZIVA et al., 2015; Torre et al., 2015c).

Quanto à relação entre alterações auditivas e idade, alguns estudos demonstraram tendências à maior frequência de perda auditiva entre as crianças mais velhas (CHIDZIVA et al., 2015; CHRISTOPHER et al., 2013; MATAS et al., 2006; TORRE et al., 2015c), mas apenas dois estudos mostraram diferenças estatisticamente significativas, sugerindo que este achado é resultado de acúmulos progressivos de infecções e exposição a drogas durante a vida da criança (NAKKU et al., 2017; BURITI et al., 2014).

### **6.2 Relação entre achados audiológicos e parâmetros laboratoriais relacionados ao HIV**

Não foram encontradas associações entre carga viral e falha em exames audiológicos, corroborando com os achados de Buriti et al. (2013). Por outro lado, o estudo de Torre et al. (2015b) encontrou relação entre os achados das emissões otoacústicas e a carga viral maior

que 400 cópias/mL. Já Palacios (2008) e Torre et al. (2012) acharam uma relação positiva, sem significância estatística, demonstrando a inconsistência desta associação na literatura.

É necessário lembrar que as medidas utilizadas tanto no presente estudo quanto nos artigos pesquisados foram transversais e podem não ter refletido o real status da infecção pelo HIV para a comparação com os parâmetros audiológicos. Ainda, muitos regimes de TARV em crianças foram iniciados pouco depois do nascimento e a criança pode não ter sofrido os efeitos imunológicos e neurológicos mais graves da infecção pelo HIV (MARO et al., 2016).

Em relação à contagem de células TCD4, os estudos de Minhas et al. (2018), Buriti et al. (2013) e Tiedt (2013) não acharam associação com perda auditiva, como o presente estudo, ao contrário do estudo de Chao et al. (2012), o qual sugeriu que a contagem de linfócitos TCD4 inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> é fator de risco para perda auditiva (OR 3.53; 95% CI; p = 0.02). Mais uma vez, a associação entre resultados audiológicos e *status* da infecção pelo HIV em crianças apresenta dados inconsistentes na literatura.

O mau controle clínico-laboratorial (elevada carga viral, infecções oportunistas, baixas contagens de linfócitos T CD4) pode levar a otites médias de repetição as quais levam a dano auditivo temporário ou permanente (SANJAR, 2011). Apesar de não termos encontrado relação entre parâmetros audiológicos e a contagem de linfócitos T CD4, alguns autores comentam que, até com níveis normais destes linfócitos, a exposição ao HIV afeta a resposta a organismos capsulados que comumente causam otites médias (especialmente *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* do grupo A, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) bem como gera cicatrização mais lenta da membrana timpânica, resultando em perfuração timpânica (IANACONE et al., 2017).

### **6.3 Perda auditiva sensorineural e mista relacionada ao HIV**

O dano auditivo sensorineural não foi encontrado no presente estudo, embora Christopher et al. (2013) propusessem que a perda auditiva sensorineural acometeria de 21 a 49% dos indivíduos que vivem com HIV em todas as idades. A literatura aponta que a perda auditiva do tipo sensorineural relacionada ao HIV pode ser devido a dano coclear, no nervo periférico ou mesmo no sistema nervoso central em adultos e crianças (MATAS et al., 2006; MINHAS et al., 2018; KALLAIL et al., 2008; KHOZA-SHANGASE, 2011). Entretanto, poucos estudos avaliados referem o predomínio deste tipo de alteração (CHRISTOPHER et al., 2015; MAKAR et al., 2012; MATAS et al., 2008) e, menos ainda, quando esta perda ocorre de forma súbita (CASTRO et al., 2018).



Drogas ototóxicas, infecções oportunistas como criptococose, meningites, toxoplasmose, citomegalovirose e outras, ou neoplasias do sistema nervoso central podem acometer o nervo auditivo, tronco encefálico ou córtex auditivo. Citam-se, ainda, linfoma primário, leucoencefalopatia multifocal e neuropatia periférica ou central. Alterações auditivas em estágios iniciais da doença podem fazer parte do complexo demencial da AIDS (MATAS et al., 2006; SANJAR et al., 2011; KHOZA-SHANGASE, 2011; KALLAIL et al., 2008; GURNEY; MURR, 2013).

Pesquisas apontam que o HIV penetra precocemente no sistema nervoso central e seu acometimento pode representar a manifestação inicial da AIDS em até 18% das crianças infectadas (BURITI et al., 2014). Crianças que vivem com o HIV podem, portanto, manifestar perda auditiva de forma antecipada (PALACIOS et al., 2008). O diagnóstico nem sempre é fácil, mas a detecção precoce da perda auditiva é importante para melhor controle de sua progressão e reabilitação precoce (REZENDE et al., 2004). Os estudos existentes apontam para a necessidade de mais trabalhos que elucidem os mecanismos fisiopatológicos da perda auditiva sensorineural causada pelo vírus (MATAS et al., 2006).

A ototoxicidade dos medicamentos antirretrovirais é também um tema controverso na literatura (CHAO et al., 2012; GURNEY; MURR, 2003; MATAS et al., 2014). Algumas pesquisas apontam a lesão do DNA mitocondrial como causa do dano auditivo causado pelas drogas utilizadas na TARV e outras infecções (MATAS et al., 2014; WILLIAMS et al., 2012; TORRE et al., 2015c). Entretanto, pouco se sabe sobre os efeitos da TARV no seguimento de crianças e adolescentes com infecção perinatal pelo HIV (LAUGHTON, 2013).

A perda auditiva sensorineural relacionada ao HIV está mais bem relacionada a indivíduos adultos que crianças (ENSINK; KUPER, 2017). Maro et al. (2016) encontraram piores resultados audiológicos entre os adultos e Matas et al. (2010) observaram que houve predomínio de alterações de orelha média entre as crianças e de alterações de orelha interna entre os adultos, sugerindo participação de mecanismos centrais já discutidos.

Nos adultos, o início da TARV depende da clínica apresentada ou resultados de contagem de linfócitos TCD4. Nas crianças, muitas vezes, o tratamento começa pouco após o nascimento e elas podem não atingir gravidade da doença como os adultos (MARO et al., 2016). Além disso, a maior sobrevivência das pessoas que vivem com o HIV devido à TARV não só aumenta a incidência de doenças ditas oportunistas (CHAO et al., 2012; SANJAR et al., 2011), como também expõe o indivíduo aos danos diretos do HIV no organismo (KHOZA-SHANGASE, 2011; KALLAIL et al., 2008).

A perda auditiva do tipo mista foi referida por alguns estudos avaliados, entretanto, sem

predominância sobre os demais tipos de perda auditiva (BURITI et al., 2014; CHAO et al., 2012; PALACIOS et al., 2008; REZENDE et al., 2004). Não foi encontrado este tipo de perda no presente estudo.

#### **6.4 Relação entre achados audiológicos e terapia antirretroviral**

Como todas as crianças do presente estudo estavam em uso de TARV, não se podem fazer estudos comparativos entre grupos. Não se encontrou relação entre o resultado dos exames audiológicos e o tipo de esquema terapêutico utilizado na TARV ou o tempo de uso.

A relação entre a TARV e a perda auditiva apresenta inconsistências na literatura. Os estudos de Matas et al. (2010), Torre et al. (2015b) e de Maro et al. (2016) não encontraram relação entre a TARV e perda auditiva, enquanto que Matas et al. (2014) e Chao et al. (2012) encontraram limiares auditivos mais elevados entre os indivíduos em uso de TARV. Apesar de Makar et al. (2012) observarem que a correlação inversa entre o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e perda auditiva, poderia ser devido ao uso regular de medicação, Nakku et al. (2017) observaram o oposto: o uso de TARV aumentou o risco para perda auditiva, especialmente se por mais de 6 anos.

Não somente os medicamentos da TARV estão envolvidos em possível dano auditivo. Antibióticos e outros medicamentos habitualmente usados no tratamento dos indivíduos com HIV também estão implicados. Citam-se: pentamidina, aciclovir, antibióticos aminoglicosídeos, eritromicina, pirimetamina, sulfametoxazol-trimetoprim, anfotericina B, vincristina e outras drogas usadas no tratamento da tuberculose (GURNEY et al., 2013; NAKKU et al., 2017). No entanto, o estudo prospectivo de Schouten et al. (2006) mostrou que o tratamento com zidovudina e didanosina não resultou em perda auditiva até 32 semanas em uso de TARV. Já a nevirapina foi associada a menores taxas de perda auditiva (NAKKU et al., 2017), mas não houve significância estatística.

A classe dos inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo tem sido associada à potencial disfunção mitocondrial em crianças infectadas pelo HIV perinatalmente (TORRE et al., 2012). Manifestações da disfunção mitocondrial sistêmica incluem dano auditivo, distúrbios neurológicos, atraso de desenvolvimento psicomotor, anormalidades metabólicas e cardiomiopatia (WILLIAMS et al., 2012).

Portanto, apesar de os efeitos ototóxicos ainda não estarem bem estabelecidos, a TARV tem sido apontada como fator de risco para perda auditiva e são necessários mais estudos para elucidar esta relação (TORRE et al., 2012; WILLIAMS et al., 2012; WILLIAMS et al., 2016;

NAKKU et al., 2017), principalmente porque as taxas de infecções de vias aéreas superiores em crianças tratadas com TARV são substancialmente menores que em pacientes não tratados e isso deveria diminuir a incidência de perda auditiva em crianças em tratamento pelo HIV (SIBERRY et al., 2013).

## **6.5 Transmissão vertical do HIV**

Os estudos de quesitos em saúde de crianças com HIV evidenciam os aspectos de fragilidade na prevenção da transmissão vertical deste vírus. Observou-se aumento dos casos de gestantes com HIV nos últimos 10 anos, no Brasil, com 4.515 casos de 01/01/2018 a 30/06/2018 (BRASIL, 2019a). Discute-se se houve piora na qualidade da assistência pré-natal oferecida ou se houve incremento dos testes diagnósticos desde 2012, com a Rede Cegonha (BRASIL, 2018c).

No Maranhão, existem Centros de Testagem para HIV e laboratórios conveniados para este diagnóstico em 108 de seus 217 municípios (MARANHÃO, 2018b). Gestantes residentes longe destes locais podem ter tido maior dificuldade de acesso ao exame, gerando atraso no diagnóstico. Conseqüentemente, não foi administrada quimioprofilaxia pré-natal, durante o parto e para o neonato. Ainda, não foram tomados os cuidados imediatos com o recém-nascido e a criança foi amamentada ao seio, contrariando recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018a).

Neste estudo, 9 das 19 mães que sabiam ter o vírus antes do parto, em ambos os grupos, fizeram o uso da TARV, mas não se sabe se houve supressão viral. Apesar das evidências de que o desejo da mulher de proteger a saúde de seu filho e de se manter saudável leva à melhor adesão ao tratamento antirretroviral durante a gravidez, diferentes estudos demonstram que cerca de 30% das grávidas com testagem positiva para o HIV no pré-natal não atingem supressão viral até o parto por má adesão (BRASIL, 2019b). A escolaridade destas mulheres pode influenciar na adesão. Nos últimos 10 anos, houve aumento da proporção de gestantes com ensino médio completo (BRASIL, 2018c), esperando-se que este dado se reflita em melhores resultados de supressão viral.

Como observado neste estudo, a maioria das mães que fizeram uso de TARV, durante a gestação, não amamentaram seus filhos, sugerindo que houve orientação de profissionais de saúde envolvidos no processo de amamentação, embora tenha havido transmissão vertical em alguns destes casos. Questiona-se a obtenção regular dos medicamentos da TARV por estas

gestantes, uma vez que, no Maranhão, há unidades que dispensam este tipo de medicamento em apenas 15 dos 217 municípios (MARANHÃO, 2018b).

Ainda sobre aleitamento materno, no Maranhão, existem 14 centros de distribuição de fórmula infantil para lactentes e quatro bancos de leite humano (MARANHÃO, 2018b), uma cobertura que pode não ter sido suficiente para que as mães sabidamente com HIV antes do parto não amamentassem seus filhos. Uma das intervenções mais efetivas nesta problemática é, também, a orientação de evitar a amamentação natural a ser feita durante o pré-natal (BRASIL, 2019a).

Ainda, levanta-se a questão do status desconhecido para o HIV das parcerias sexuais destas mães. O Ministério da Saúde **orienta** testar o parceiro sexual, mas não oferece protocolos específicos, como os observados no caso da prevenção da sífilis congênita, por exemplo, (BRASIL, 2019b, grifo nosso).

A não testagem da parceria sexual de mulheres com resultado não reagente para o HIV no pré-natal pode levar à infecção durante a gestação ou a lactação e posterior transmissão pelo leite materno. Quando há infecção materna durante a lactação, o risco de infecção da criança é ainda maior devido ao aumento rápido da carga viral. Outra problemática é a questão do aleitamento cruzado que não é recomendada (BRASIL, 2018a).

## **6.6 Consequências da perda auditiva relacionada ao HIV em crianças**

Apesar da progressão de esforços para o controle da infecção pelo HIV nesta quarta década de conhecimento do vírus, mais pesquisas são necessárias para elucidar as limitações impostas pela infecção pelo HIV (BANKS et al., 2015), pois altas frequências de deficiências variáveis têm sido observadas em crianças que vivem com o HIV (DEVENDRA et al., 2013; KNOX et al., 2018).

A deficiência auditiva relacionada ao HIV está demonstrada na literatura, apesar das variadas taxas de frequência e métodos diagnósticos empregados nos diferentes estudos, conforme observado na revisão de Ensik e Kuper (2017). Independente da idade em que déficits auditivos se desenvolvam, as consequências são dramáticas para a comunicação interpessoal, o bem-estar psicossocial, a qualidade de vida e independência econômica do indivíduo. Adultos com perda auditiva têm maior tendência à introspecção, solidão, ao isolamento social, à estigmatização, a desordens psiquiátricas, estresse ocupacional e prejuízos econômicos. Na infância, o resultado destes déficits pode gerar sérias limitações linguísticas, sociais, educacionais e vocacionais (BURITI et al., 2013; CHAO et al., 2012).

Diversos estudos têm relatado atrasos no desenvolvimento da linguagem em crianças com infecção pelo HIV (McNEILLY, 2005; DONALD et al., 2015; MAKAR et al., 2012). No estudo de Torre et al. (2015b), discute-se que, dependendo da faixa de frequência afetada, pessoas com HIV podem ter prejuízo de entendimento de determinadas vogais e consoantes.

Infelizmente, o amplo acesso a programas de diagnóstico precoce e reabilitação ainda não é uma realidade em muitos locais, tornando-se necessária a sedimentação dos conhecimentos sobre o tema para estimular a abordagem holística em níveis da comunidade, dos serviços de saúde e das políticas públicas (DEVENDRA et al., 2013). Como o acesso a profissionais de saúde é limitado em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, instrumentos de triagem, como questionários, podem ser empregados para identificar crianças com risco aumentado para determinadas deficiências e encaminhá-las para avaliação especializada (KNOX et al., 2018). Desse modo, quanto mais precocemente detectados os danos auditivos, mais rapidamente será possível reabilitar e prevenir as consequências para a população pediátrica.

Observou-se, na relação entre o HIV e a perda auditiva relacionada a comprometimento da orelha média por infecções, baixo entendimento da família sobre as intercorrências infecciosas e baixa adesão ao tratamento destas infecções intercorrentes quando proposto, além do desgaste das famílias em ter que procurar outro tipo de assistência médica quando já existem as consultas regulares devido ao HIV.

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas crianças não tiveram sua participação autorizada pelos responsáveis. Em alguns casos, notou-se certo constrangimento em tratar da doença com um profissional de saúde estranho à rotina de atendimentos desta. Este foi um fato esperado, uma vez que o estigma social relacionado ao HIV não se restringe ao indivíduo que vive com a infecção, mas a toda sua família, especialmente em se tratando de uma criança (LI et al., 2008; ALVARENGA, 2015). Ainda, muitos responsáveis evitam expor a criança a situações que possam revelar a doença, por temerem que estas não guardem segredo perante a comunidade e sejam expostas a cenários de preconceito (BRASIL, 2018a).

No entanto, a maioria dos casos de negativa à pesquisa e a não realização do segundo teste audiológico estavam relacionadas ao maior tempo de permanência na unidade, horário inapropriado para a rotina dos cuidadores que moram em outras cidades, semelhante ao encontrado por Alvarenga et al. (2015), e, ainda, a distância entre o HUUFMA, onde são realizados os exames, e o Centro de Saúde de Fátima, onde funciona o SAE para as crianças de 10 a 12 anos.

Outro motivo observado foi que algumas crianças não estavam acompanhadas de seus pais, o que as tornaria mais vulneráveis a menor cuidado e preocupação com a saúde por parte de outros responsáveis (PACHECO et al., 2016) e, também, conforme observado, desconhecimento sobre algumas informações sobre a saúde da criança. Mais informações fidedignas sobre as condições de nascimento da criança poderiam ajudar no entendimento de outras questões, como a influência da exposição intraútero da TARV na audição de crianças expostas.

O desenho do estudo, transversal, não permitiu o seguimento das crianças com exames audiológicos, o acompanhamento do número de otites médias ao ano, o comportamento dos parâmetros laboratoriais como carga viral e contagem de linfócitos T CD4, uso de outros medicamentos, entre outros aspectos que poderiam influenciar na saúde auditiva destas crianças.

Por fim, devido a limitações estruturais do Hospital Universitário, não foram realizados exames auditivos diagnósticos em todas as crianças, independentemente do resultado das emissões otoacústicas. Desta forma, não se pôde calcular a sensibilidade e a especificidade do teste de triagem, quando aplicado depois do período neonatal e mediante confirmação da infecção pelo HIV.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destacam-se as consequências impostas pela infecção pelo HIV para a saúde auditiva de crianças, uma vez que a inexistência de cura para a infecção por este vírus e a maior sobrevivência proporcionada pela TARV submetem-nas aos efeitos diretos e indiretos do vírus até avançada idade, com acúmulo progressivo de danos audiológicos. Diversos estudos demonstram esta infecção como importante fator de risco para perda auditiva. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos permanecem inconclusivos. No presente trabalho, mostrou-se maior frequência de perda auditiva condutiva, quase sempre na presença de perfuração timpânica e alterações de curvas timpanométricas, provavelmente relacionadas a aumento da frequência de infecções de vias aéreas superiores e seus efeitos residuais na orelha média.

Propõe-se avaliação da saúde auditiva de crianças com HIV em idades superiores a três anos, discordando de alguns protocolos nacionais estabelecidos até o momento. Pondera-se que estender a avaliação, para além da idade escolar, possa ser inicialmente uma medida que gere identificação e reabilitações precoces da perda auditiva, prevenindo os danos futuros e consequências na qualidade de vida destas crianças.

Entende-se, ainda, que questões de saúde pública transitam por esferas econômicas, com a necessidade de maiores investimentos em determinadas áreas de assistência. O que se propõe, também, é chamar a atenção aos profissionais de saúde e gestores envolvidos na atenção a estas crianças. Felizmente, no Estado do Maranhão, dispõe-se de serviços de atendimento regular, os quais podem propiciar, em um primeiro momento, um olhar a este aspecto do desenvolvimento neuro-psico-somático e permitir o encaminhamento destas crianças a serviços especializados de atendimento em saúde auditiva.

Outra consideração que se faz é que não é possível avaliar crianças vivendo com HIV, sob qualquer aspecto em particular, sem considerar os fatores sociais que as envolvem, especialmente o ambiente de saúde familiar. É preciso que se avance na qualidade da atenção básica, do pré-natal, promovendo mais efetiva prevenção à transmissão vertical do HIV, e incluindo a parceria sexual da gestante ou lactente nesta abordagem. Por esta razão, apresenta-se o “Protocolo estendido de testagem para prevenção da transmissão vertical do HIV” (APÊNDICE C). A avaliação das vulnerabilidades familiares para se estabelecer as novas testagens para o HIV visam reduzir a possibilidade de transmissão vertical durante a amamentação.

## REFERÊNCIAS

ABBAS PA, MILLER CA. Physiology of the Auditory System. In: Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 4. ed. Philadelphia, p. 4603-4667; 2010.

AHLGREN E, HAGBERG L, FUCHS D, ANDERSSON L-M, NILSSON S, ZETTERBERG H, GISSLEN M. Association between plasma homocysteine levels and neuronal injury in HIV infection. PLoS ONE, 11(7): e0158973; 2017.

AHUKA-MUNDEKE S, AYOUBA A, MBALA-KINGEBENI P, LIEGEOIS F, ESTEBAN A, LUNGUYA-METILA O, DEMBA D, BILULU G, MBENZO-ABOKOME V, INOGWABINI BI, MUYEMBE-TAMFUM JJ, DELAPORTE E, PEETERS M. Novel Multiplexed HIV/Simian Immunodeficiency Virus Antibody Detection Assay. Emerging Infectious Dis, 17(12), 2277–2286; 2011.

ALBERNAZ PLM. Nervos Cocleares e Vias Auditivas Centrais. In: CALDAS NETO S, MELLO JÚNIOR JF, MARTINS RHG, COSTA SS. Tratado de Otorrinolaringologia. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 325-332; 2011.

ALVARENGA KF, PIZA MRT. In: CALDAS NETO S, MELLO JÚNIOR JF, MARTINS RHG, COSTA SS. Tratado de Otorrinolaringologia. 2.ed. São Paulo: Roca, 325-332; 2011.

ALVARENGA WA, GALVÃO MTG, NASCIMENTO LC. Rede social fragilizada: a experiência do cuidador da criança nascida exposta ao HIV. Texto Contexto Enferm, 24(3), 775-83; 2015.

APPLER JM, GOODRICH LV. Connecting the ear to the brain: molecular mechanisms of auditory circuit assembly. Progress in neurobiology, 93(4):488-508; 2011.

ARAÚJO ES, ZUCKI F, CORTELETTI LCBJ, LOPES AC, FENIMAN MR, ALVARENGA KF. Perda auditiva e síndrome da imunodeficiência adquirida: revisão sistemática. J Soc Bras Fonoaudiol, 24(2):188-92; 2012.

ARSHAD S, BALEANU D, BU W, TANG Y. Effects of HIV infection on CD4+ T-cell population based on a fractional-order model. Adv Difference Equations, 92; 2017.

ASSUTTI LFC, LANZONI GMM, SANTOS FC, ERDMANN AL, MEIRELLES BHS. Hearing loss in people with HIV/AIDS and associated factors: an integrative review. Braz J Otorhinolaryngol, 79(2):248-255; 2013.

BAKHSHAE M, SARVGHAD MR, KHAZAENI K, MOVAHED R, HOSEINPOUR AM. HIV: An epidemiologic study on head and neck involvement in 50 patients. Iranian J Otorhinolaryngol, 26(2):97-103; 2014.

BANKS LM, ZUURMOND M, FERRAND R, KUPER H. The relationship between HIV and prevalence of disabilities in sub-Saharan Africa: systematic review. Trop Med Int Health, 20(4), 411–429; 2015.

BENTO RF. Tratado de Otologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2013.



BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 (a).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Indicadores e Dados Básicos da AIDS Nos Municípios Brasileiros. Disponível em <<http://indicadores.aids.gov.br>> Acesso em 01 novembro 2019 (a).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 (b).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 (b).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – HIV e AIDS 2018, 49 (53). Brasília: Ministério da Saúde; 2018 (c).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 (d).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

BURITI AKL, OLIVEIRA SHS, MUNIZ LF, SOARES MJGO. Avaliação da saúde auditiva e crianças com HIV/AIDS. *Audiol Commun Res*, 19(2), 105-111; 2014.

BURITI AKL, OLIVEIRA SHS, MUNIZ LF. Perda auditiva em crianças com HIV/AIDS. *CoDAS*, 25(6):513-520; 2013.

CASTRO RF, COSTA LEM, NEIVA FC, SUZUKI FA. Sudden bilateral sensorineural hearing loss in a patient immunocompromised by the human immunodeficiency virus. *Rev Soc Bras Med Trop*, 51(5):705-708; 2018.

CHAO CK, CZECHOWICZ JA, MESSNER AH, ALARCÓN J, ROCA LK, RODRIGUEZ MML, VILLAFUERTE CG, MONTANO SM, ZUNT JE. High Prevalence of hearing impairment in HIV-Infected peruvian children. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 29;146(2):259-265; 2012.

CHIDZIVA C, MATSEKETE J, BANDASON T, SHAMU S, DZONGODZA T, MATINHIRA N. Hearing impairment and deafness among HIV infected children and adolescents in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med*, 61(9/12):56-61; 2017.

CHRISTENSEN LA, MOREHOUSE CR, POWELL TW, ALCHEDIAK T, SILIO M. Antiviral therapy in a child with pediatric Human Immunodeficiency Virus (HIV): case study of audiologic findings. *J Am Acad Audiol*, 9(4): 292-298; 1998.

CHRISTOPHER N, EDWARD T, SABRINA BK, AGNES N. The prevalence of hearing impairment in the 6 months – 5 years HIV/AIDS-positive patients attending paediatric infectious disease clinic at Mulago Hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77(2):262-5; 2013.

COSTA SS, CRUZ OLM, OLIVEIRA JAA. *Otorrinolaringologia: Princípios e Prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

DAVIS LE, RAREY KE, MCLAREN LC. Clinical viral infections and temporal bone histologic studies of patients with AIDS. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113(6), 695-701; 1995.

DEVENDRA A, MAKAWA A, KAZEMBE PN, CALLES NR, KUPER H. HIV and Childhood Disability: A Case-Controlled Study at a Paediatric Antiretroviral Therapy Centre in Lilongwe, Malawi. *PLoS ONE*, 8(12), e84024; 2013.

DONALD KA, WALKER KG, KILBORN T, CARRARA H, LANGERAK NG, ELEY B. HIV Encephalopathy: Pediatric case series description and insights from the clinic coalface. *AIDS Res Ther*, 12(1); 2015.

ENSINK RJH, KUPER H. Is hearing impairment associated with HIV? A systematic review of data from low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health*, 22(12):1493-1504; 2017.

FANSULA AJ, OGUNBOSI BO, ODAIBO GN, NWAORGU OGB, TAIWO B, OLALEYE DO, OSINUSI K, MURPHY RL, ADEWOLE IF. Comparison of Auditory Brainstem Response in HIV-1 exposed and unexposed newborns and their correlation with the maternal viral load and CD4 cell counts. *AIDS*, 28 (15): 2223–2230; 2014.

GRASEL SS, GUEDES MC, ALMEIDA ER. Imitância Acústica e Imitanciometria. In: CALDAS NETO S, MELLO JÚNIOR JF, MARTINS RHG, COSTA SS. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 187-217; 2011.

GURNEY TA, MURR AH. Otolaryngologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Otolaryngol Clin North Am*, 36(4): 607-624; 2003.

HELLMUTH J, FLETCHER JLK, VALCOUR V, KROON E, ANANWORANICH J, INTASAN J, et al. On behalf of the SEARCH 010/RV254 Study Group. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology*, 87(2): 148-154; 2016.

HRAPCAK S, KUPER H, BARTLETT P, DEVENDRA A, MAKAWA A, KIM M, KAZEMBE P, AHMED S. Hearing loss in HIV-infected children in Lilongwe, Malawi. *PLoS One*, 11(8): e0161421; 2016.

IANACONE DC, SMITH AF, CASSELBRANDT ML, ENSINK RJH, BUCHINSKY F, MELAKU A, ISAACSON G. Prevalence of chronic ear disease among HIV+ children in Sub-Saharan Africa. *Int J Otorhinolaryngol*, 103:133-136; 2017.

JERGER J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*; 92:311-324; 1970.

JESPERSEN S, PEDERSEN KK, ANESTEN B, ZETTERBERG H, FUCHS D, GISSLÉN M, HAGBERG L, TROSEID M, NIELSEN SD. Soluble CD14 in cerebrospinal fluid is associated with markers of inflammation and axonal damage in untreated HIV-infected patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC Infectious Dis*, 16:176; 2016.

KLAS R, LACERDA A. The audiometric findings among Curitiba and metropolitan area students. *Int J Otorrhinolaryngol*, 18:165–171; 2014.

KALLAIL KJ, DOWNS DW, SCHERZ JW. Communication disorders in individuals with HIV/AIDS. *Kans J Med*, 1(3):62-69; 2008.

KNOX J, ARPADI SM, KAUCHALI S, CRAIB M, KVALSVIG JD, TAYLOR M, BAH F, MELLINS C, DAVIDSON LL. Screening for developmental disabilities in HIV positive and HIV negative children in South Africa: Results from the Asenze Study. *PLoS ONE*, 13(7); 2018.

KHOZA-SHANGASE K. An analysis of auditory manifestations in a group of adults with aids prior to antiretroviral therapy. *Afr J Infect Dis*, 5(1), 11– 22; 2011.

KIRTI YK, YASHVEER JK, POOREY VK. Changing trends of HIV/AIDS in otorhinolaryngology with CD<sub>4</sub> count correlation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 67(Suppl 1):S12–S15; 2015.

LAUGHTON B, CORNELL M, BOIVIN M, VAN RIE A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J Int AIDS Soc [Internet]*, 16(1):18603; 2013.

LEWIS DR, MARONE SAM, MENDES BCA, CRUZ OLMC, NOBREGA M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76(1):121-128; 2010.

LI L, WU Z, WU Z. Impacts of HIV/AIDS Stigma on Family Identity and Interactions in China. *Fam Syst Health*, 26(4), 431–442; 2008.

LOPES MKD, SANTOS TMM. Comparação dos indicadores de risco para surdez em neonatos encontrados nos anos de 1995 e 2005. *Int Arch Otorhinolaringol*, 15, 1, 35-40; 2011.

MA Y, ZHAO W, SHI C, WANG N, FAN T. Effects of HIV on metabolic and biological pathways of CD4+ T lymphocytes. *Exp Therapeutic Med*; 15:2946-2950; 2018.

MAIA FCZ. Emissões otoacústicas. In: CALDAS NETO S, MELLO JÚNIOR JF, MARTINS RHG, COSTA SS. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 187-217; 2011.

MAKAR SK, DHARA S, SINHA AK, CHATTERJEE I, DUTTA P. Nature and onset of communication disorder in pediatrics with HIV. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 76(7):1065-1066; 2012.

MARANHÃO. Secretaria de Estado da Saúde. Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico AIDS. São Luís, 2018 (a).

MARANHÃO. Secretaria de Estado da Saúde. Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde. Informações para projeto de pesquisa intitulado “Perfil Audiológico de Pacientes Pediátricos HIV-positivos”. São Luís, 2018 (b).

MARO II, FELLOWS AM, CLAVIER OH, GUI J, RIEKE CC, WILBUR JC, CHAMBERS RD, MASCARI JE, BAKARI M, MATEE M, MUSIEK FE, WADDELL RD, VON REIN CF, PALUMBO PE, MOSHI N, BUCKEY JC. Auditory impairments in HIV-infected children. *Ear Hear*, 37(4):443-451; 2016.

MARTINS RHG, BATISTA L, SOUZA ACV, COSTA GA, ZULIANI A, OLBRICH NETO J. Otolaryngologic Manifestations in Children with AIDS. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 67(2): 204-211; 2001.

MATAS CG, ANGRISANI RG, MAGLIARO FCL, SEGURADO AAC. Audiological manifestations in HIV-positive adults. *Clinics (Sao Paulo)*, 69(7):469-75; 2014

MATAS CG, IORIO MCM, SUCCI RC. Auditory disorders and acquisition of the ability to localize sound in children born to HIV-positive mothers. *Braz J Infect Dis*, 12(1): 10-14; 2008.

MATAS CG, LEITE RA, MAGLIARO FCL, GONÇALVES IC. Audiological and Electrophysiological Evaluation of Children With Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Braz J Infect Dis*, 10(4):264-268; 2006.

MATAS CG, SANTOS FILHA VAV, JUAN KR, PINTO FR, GONÇALVES IC. Manifestações audiológicas em crianças e adultos com AIDS. *Pro Fono*, 22(3):269-274; 2010.

MATAS CG, SAMELLI AG, MAGLIARO FC, SEGURADO A. Audiological and electrophysiological alterations in HIV-infected individuals subjected or not to antirretroviral therapy. *Braz J Otorhinolaryngol*, 84:574-582; 2018.

McNEILLY LG. HIV and Communication. *J Communication Dis*, 38: 303–310; 2005.

MENEZES PL. Acústica Física e Psicoacústica. In: CALDAS NETO S, MELLO JÚNIOR JF, MARTINS RHG, COSTA SS. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 187-217; 2011.

MUKHERJEE D, DAS C, KHAOWAS AK, BASU S. HIV and ENT. *J Indian Med Assoc*, 113(10):105-109; 2015.

NAKKU D, NYAITEERA V, LLOWET E, NANSEERA D, NAKALEMA G, WESTERBERG B, BAJUNIRWE F. HIV status and hearing loss among children between 6 and 12 years of age at a large urban health facility in south western Uganda. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 101:172-177; 2017.

NORTON NS. Netter, Atlas de cabeça e pescoço. São Paulo: Elsevier, 2007.

OLUSANYA BO, AFE AJ, ONYIA NO. Infants with HIV infected mothers in a universal newborn hearing screening programme in Lagos, Nigeria. *Acta Paediatr*, 98:1288-1293; 2009.

OLUSANYA BO, NEUMANN KJ, SAUNDERS JE. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. *Bull World Health Organ*, 92(5):367-373; 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Health Topics: HIV/AIDS. Switzerland, 2014. Disponível em: <[http://www.who.int/topics/hiv\\_aids/en/](http://www.who.int/topics/hiv_aids/en/)>. Acesso em: 20 out. 2014.

PACHECO BP, GOMES GC, XAVIER DM. Dificuldades e facilidades da família para cuidar a criança com HIV/Aids. *Esc Anna Nery*, 20(2), 378-383; 2016.

PALACIOS GC, MONTALVO MS, FRAIRE MI, LEON E, ALVAREZ MT, SOLORZANO F. Audiologic and vestibular findings in a sample of Human Immunodeficiency Virus type-1-infected Mexican children under Highly Active Antiretroviral Therapy. *Int J Ped Otorhinolaringol*. 72(11), 1671-1681; 2008.

PEETERS M, DARC M, DELATORTE E. The origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Reviews*, 16(1), 23-34; 2014.

REZENDE CEB, RODRIGUES REC, HADDAD L, YOSHIMURA R, RAPPAPORT PB. Manifestações otológicas em criança com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 70(1), 129-132; 2004.

ROESER RJ. Manual de consulta rápida em audiologia: um guia prático. 1.ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2001.

SANJAR FA, QUEIROZ BEUP, MIZIARA ID. Otolaryngologic manifestations in HIV disease - clinical aspects and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*, 77(3):391-400; 2011.

SCHOUTEN JT, LOCKHART DT, REES TS, COLLER AC, MARRA CM. A prospective study of hearing changes after beginning zidovudine or didanosine in HIV-1 treatment-naïve people. *BMC Infectious Diseases*, 6, 28; 2006.

SIBERRY GK, ABZUG ML, NACHMAN S, DOMINGUEZ KL, HANDELSMAN E, MOFENSON L, NESHEIM S. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*, 32(2), i-KK4; 2013.

SOUSA LCA, PIZA MRT, ALVARENGA KF, COSER PL. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas. 2. ed. Ribeirão Preto: Editora Novo Conceito, 2010.

SONG A, LIU X, HUANG X, MEYERS K, OH D-Y, HOU J, XIA W, SU B, WANG N, XIA H, YANG X, CHEN H, WU H. From CD4-Based Initiation to Treating All HIV-Infected Adults Immediately: An Evidence- Based Meta-analysis. *Front Immunol*; 9:212; 2018.

TAIPALE A, PELKONEN T, TAIPALE M, ROINE I, BERNARDINO L, PELTOLA H, PITKARANTA A. Otorhinolaryngological findings and hearing in HIV-positive and HIV-negative children in a developing country. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268(10):1527-1532; 2011.

TIEDT NJ, BUTLER IRT, HALLBAUER UM, ATKINS MD, ELLIOTT E, PIETERS M, JOUBERT G, SEEDAT RY. Paediatric chronic suppurative otitis media in the Free State Province: clinical and audiological features. *S Afr Med J*, 103(7):467-70; 2013.

TORRE III P, COOK A, ELLIOTT H, DAWOOD G, LAUGHTON B. Hearing assessment data in HIV-infected and uninfected children of Cape Town, South Africa. *AIDS Care*, 27(8):1037-41; 2015 (a).

TORRE III P, HOFFMAN HJ, SPRINGER G, COX C, YOUNG MA, MARGOLICK JB, PLANKEY M. Hearing loss among HIV-seropositive and HIV-seronegative men and women. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 141(3):202-210; 2015 (b).

TORRE III P, YAO TJ, ZELDOW B, WILLIAMS P, HOFFMAN HJ, SIBERRY GK; THE PEDIATRIC HIV/AIDS COHORT STUDY (PHACS). Distortion Product Otoacoustic Emission Data in Perinatally HIV-Infected and HIV-Exposed but Uninfected Children and Adolescents in the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*, 34(3): 276-8; 2015 (c).

TORRE III P, ZELDOW B, HOFFMAN HJ, BUCHANAN A, SIBERRY GK, RICE M, SIROIS PA, WILLIAMS PL. Hearing Loss in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-Infected and Human Immunodeficiency Virus-Exposed but Uninfected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 31(8):835-41; 2012.

WILLIAMS PL, HAZRA R, VAN DYKE RB, YILDIRIM C, CRAIN MJ, SEAGE III GR, CIVITELLO L, ELLIS A, BUTLER L, RICH K. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. *AIDS*, v. 30, p. 133–144; 2016.

WILLIAMS PL, SEAGE III GR, VAN DYKE RB, SIBERRY GK, GRINER R, TASSIOPOULOS K, YILDIRIM C, READ JS, HUO Y, JACOBSON DL, MOFENSON LM, RICH K. A Trigger-based Design for Evaluating the Safety of In Utero Antiretroviral Exposure in Uninfected Children of Human Immunodeficiency Virus-Infected Mothers. *Am J Epidemiol*, 175(9), 950-961; 2012.

XING HQ, ZANG Y, IZUMO K, ARISHIMA S, KUBOTA R, YE X, XU Q, MORI K, IZUMO S. Decrease of aquaporin-4 and excitatory amino acid transporter-2 indicate astrocyte dysfunction for pathogenesis of cortical degeneration in HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropathology*, 37: 25–34; 2017.

XIA H, JIANG W, ZHANG X, QIN L, SU B, LI Z, SUN J, ZHANG Y, ZHANG T, LU X, WU H. Elevated Level of CD4<sup>+</sup> T Cell Immune Activation in Acutely HIV-1-Infected Stage Associates With Increased IL-2 Production and Cycling Expression, and Subsequent CD4<sup>+</sup> T Cell Preservation. *Front Immunol*; 9:616; 2018

ZORZETTO NL. Anatomia da Orelha Humana. In: CALDAS NETO S, MELLO JÚNIOR JF, MARTINS RHG, COSTA SS. Tratado de Otorrinolaringologia. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 229-301; 2011.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



## INFLUÊNCIA DO HIV NOS PARÂMETROS AUDIOLÓGICOS DE CRIANÇAS

---

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) pela Dr<sup>a</sup>. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo (CRM-MA 2415) e Dr<sup>a</sup>. Janaína Oliveira Bentivi (CRM-MA 5277), médicas pesquisadoras da Universidade Federal do Maranhão, a autorizar a participação da criança sob sua responsabilidade neste projeto de pesquisa.

Este projeto visa identificar alterações auditivas que podem estar relacionadas à condição de infecção pelo HIV em crianças de 18 meses a 12 anos de idade, comparando com crianças que não tenham a infecção. Para isso, precisamos fazer algumas perguntas a respeito da criança pela qual você é responsável. A seguir, será realizada a otoscopia, que é o exame das orelhas das crianças com o uso de um pequeno aparelho eletrônico chamado otoscópio. Este exame geralmente é rápido e indolor, mas um dos riscos deste procedimento é a dor leve, especialmente se há otite (inflamação do ouvido) ou quando a criança mexe muito a cabeça. Se houver qualquer sinal de infecção ou de cera que dificulte o exame, a criança será encaminhada ao para tratamento especializado.

A próxima etapa inclui a realização de exames de audição. Estes exames são realizados nas dependências do HUUFMA. As emissões otoacústicas e o PEATE são exames feitos por meio da inserção de sondas nas orelhas da criança, semelhantes a fones de ouvido, e adesivos na testa e nuca. São exames geralmente indolores, mediante a colaboração da criança. O risco destes procedimentos também é dor leve, especialmente se a criança estiver agitada, mexendo muito a cabeça. Se isto ocorrer, não será possível realizar o exame e a criança não poderá participar do projeto. O exame de audiometria tonal e vocal é realizado com a criança dentro de uma cabine fechada, portanto fones de ouvido, a qual manifesta levantando a mão se está ou não ouvindo os sons que estão sendo testados. Estes exames são necessários para a investigação, o diagnóstico e o tratamento de problemas auditivos.

É garantida a liberdade de não querer participar do projeto de pesquisa ou de retirar este consentimento a qualquer momento, sem prejuízo à continuidade do tratamento da criança na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras colhidas de outros pacientes, não sendo divulgadas as identificações de nenhum participante ou responsável. Garantimos que as informações dadas ao projeto permanecerão em sigilo durante todas as etapas desta pesquisa, inclusive na publicação dos resultados da mesma. Os resultados obtidos por este trabalho terão o propósito exclusivo de pesquisa, de competência dos pesquisadores envolvidos neste projeto, não sendo permitido o acesso destes dados a terceiros.

Você não pagará nada para a realização dos exames. Não haverá também pagamentos. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo e comprovado, a criança tem o direito a tratamento médico completo na Instituição.

Também afirmo que o Sr. (a) poderá solicitar qualquer esclarecimento ou fazer qualquer reclamação com a Dr<sup>a</sup>. Janaina Oliveira Bentivi Pulcherio ou outro membro de sua equipe, pessoalmente, no ambulatório de otorrinolaringologia HUUFMA (anexo do HU Lilian Flores, Rua das Hortas, sala 11). Também forneço o telefone do CEP (Comitê de Ética na Pesquisa), para que possa fazer qualquer reclamação ou tirar dúvidas sobre questões éticas relacionadas à pesquisa. Tel: (98) 2109-1250.

Este documento estará em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador responsável e pelos voluntários da pesquisa, ficando uma via com o pesquisador e a outra com o voluntário.

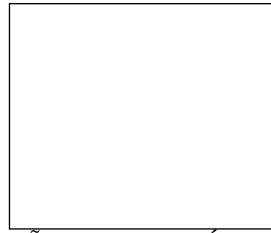
Por fim, após ler esse documento, pode solicitar qualquer explicação que deseje da equipe e caso não possua mais dúvidas, concorda em participar como voluntário do projeto e estudo agora proposto, o que fica confirmado pela sua assinatura abaixo.

São Luís, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome do paciente / Identidade

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador / CRM

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável / Identidade



IMPRESSÃO DATILOSCÓPICA (quando se aplicar)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

TESTEMUNHAS:

1. NOME:.....

Assinatura:.....

NOME:.....

Assinatura:.....

## APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

## ASSOCIAÇÃO ENTRE HIV E ALTERAÇÕES AUDITIVAS EM CRIANÇAS

### QUESTIONÁRIO

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

GRUPO: ( ) ESTUDO ( ) CONTROLE

NOME DA CRIANÇA: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ ( ) PAI ( ) MÃE ( ) AVÓ/AVÔ ( ) OUTRO PARENTE ( ) NÃO PARENTE

#### 1) CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E ALEITAMENTO

CIDADE DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

MÃE COM DIAGNÓSTICO DE HIV ATÉ O PARTO? ( ) NÃO ( ) SIM

MÃE FEZ USO DE TARV PRÉ-PARTO? ( ) SIM ( ) NÃO

ALEITAMENTO MATERNO? ( ) SIM ATÉ \_\_\_\_\_ MESES ( ) NÃO

#### 2) CONDIÇÕES DE SAÚDE

USO DE TARV ? ( ) SIM, DESDE \_\_\_\_\_ ( ) NÃO

TARV EM USO: \_\_\_\_\_

ÚLTIMA CONTAGEM DE CARGA VIRAL: \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ÚLTIMA CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4: \_\_\_\_\_ CD4%: \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

QUEIXAS AUDITIVAS? \_\_\_\_\_

OUTRAS ANOTAÇÕES: \_\_\_\_\_

#### 3) CONDIÇÕES DE OTOSCOPIA:

OTOSCOPIA: ( ) NORMAL ( ) OTITE MÉDIA AGUDA ( ) PERFURAÇÃO DO TÍMPANO

( ) CERUME ( ) OTORREIA ( ) RETRAÇÃO DO TÍMPANO

REAVLIAÇÃO? ( ) SIM ( ) NÃO

OUTRAS ALTERAÇÕES? ( ) SIM \_\_\_\_\_ ( ) NÃO

#### 4) EMISSÕES OTOACÚSTICAS: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

OD ( ) presentes ( ) ausentes

OE ( ) presentes ( ) ausentes

#### 5) TIMPANOMETRIA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

OD \_\_\_\_\_ ( ) SEM CURVA

OE \_\_\_\_\_ ( ) SEM CURVA

#### 6) PEATE: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

OD ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_



APÊNDICE C – PROPOSTA DE PROTOCOLO ESTENDIDO DE TESTAGEM PARA  
PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

## PROPOSTA DE PROTOCOLO ESTENDIDO DE TESTAGEM PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

Os protocolos de testagem materna pré-natal e durante o parto, bem como o manejo da infecção pelo HIV em neonatos expostos devem respeitar as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2019b). Para depois do parto, em casos de mães com testagem negativa pré-natal e, durante o parto e sem suspeita de infecção (ausência de contato ou comportamento de risco), sugerem-se os seguintes marcos temporais para testagens para o HIV de lactantes, suas parcerias sexuais e os lactentes: aos 3, 6, 12, 24 e 36 meses de vida, ou enquanto a criança estiver recebendo aleitamento materno (Figura 17). Os protocolos atuais preveem as situações de risco para transmissão vertical pelo aleitamento, mas não determinam o tempo em que elas devem ocorrer sistematicamente (BRASIL, 2019c).

Na presença de suspeita de infecção materna durante o aleitamento ao seio, os protocolos nacionais orientam a imediata interrupção da amamentação, realização do exame de carga viral para HIV do lactente e início da profilaxia pós-exposição, mesmo sendo o tempo de exposição desconhecido (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018d). Sugere-se acrescentar a testagem da parceria sexual (Figura 18).

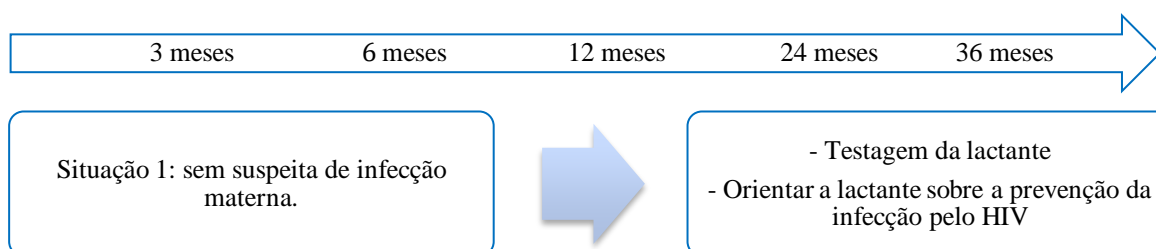


Figura 17. Proposta de protocolo estendido de testagem para prevenção da transmissão vertical do HIV, na ausência de suspeita de infecção materna durante a lactação.

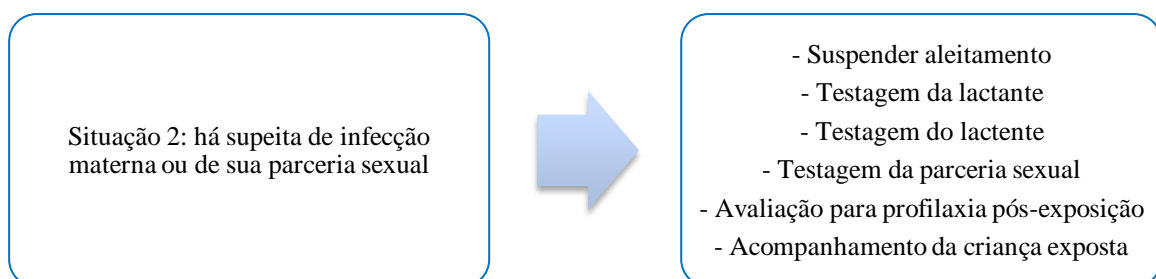


Figura 18. Proposta de protocolo estendido de testagem para prevenção da transmissão vertical do HIV, na presença de suspeita de infecção materna durante a lactação.

APÊNDICE D – ARTIGO DE REVISÃO ELABORADO PELOS AUTORES E ACEITO  
PELA REVISTA “JORNAL DE PEDIATRIA” (QUALIS B2)





## REVIEW ARTICLE

# Audiological assessment of children with HIV/AIDS: a meta-analysis<sup>☆,☆☆</sup>



Janaina Oliveira Bentivi <sup>a,\*</sup>,  
Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo <sup>a</sup>,  
Monique Kelly Duarte Lopes <sup>b</sup>, Savya Cybelle Milhomem Rocha <sup>a</sup>,  
Paula Cristina Ribeiro e Silva <sup>c</sup>, Valeria Maciel Costa <sup>d</sup>, Ana Beatriz Sousa Costa <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Departamento Medicina I, São Luís, MA, Brazil

<sup>b</sup> Departamento de Fonoaudiologia, Universidade CEUMA, São Luís, MA, Brazil

<sup>c</sup> Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão, São Luís, MA, Brazil

<sup>d</sup> Universidade Federal do Maranhão, Curso de Medicina, São Luís, MA, Brazil

Received 17 November 2019; accepted 20 November 2019

Available online 3 January 2020

### KEYWORDS

Human  
immunodeficiency  
virus;  
AIDS;  
Audiology;  
Hearing loss

### Abstract

**Objective:** To analyze the results of the audiological evaluation of children with HIV and AIDS.

**Data collection:** Systematic review carried out in May 2019 in the Web of Science, PubMed, SciELO, and Scopus databases. Case reports and original articles were included, with no limitations regarding country or year of publication.

**Data synthesis:** 278 articles were identified; 26 were included, in which HIV/AIDS was shown to be a risk factor for hearing loss (OR = 5.364;  $p = 0.00$ ). The studies used different audiological exams, with varying methodologies. There was no difference regarding the type of hearing loss ( $p = 0.119$ ).

**Conclusion:** Longitudinal studies using the same type of examination at all stages are suggested, to allow better monitoring of the effects of HIV on the child's hearing, and studies that provide more methodological details. The knowledge of the influence of HIV on the child's auditory system may lead to the promotion of measures that minimize the prevalence of hearing loss, allow an early diagnosis and timely rehabilitation, so as not to compromise child development.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Bentivi JO, Azevedo CM, Lopes MK, Rocha SC, Silva PC, Costa VM, et al. Audiological assessment of children with HIV/AIDS: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2020;96:537–45.

<sup>☆☆</sup> Study conducted at Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

\* Corresponding author.

E-mail: [janabentivi.ort@gmail.com](mailto:janabentivi.ort@gmail.com) (J.O. Bentivi).

**PALAVRAS-CHAVE**

Vírus da  
imunodeficiência  
humana;  
AIDS;  
Audiologia;  
Perda auditiva

**Avaliação audiológica de crianças com HIV/AIDS: uma metanálise****Resumo**

*Objetivo:* Analisar os resultados da avaliação audiológica de crianças com HIV e AIDS.

*Coleta dos dados:* Revisão sistemática realizada em maio de 2019 nas bases Web of Science, Pubmed, SciELO e Scopus. Relatos de caso e artigos originais foram incluídos, sem limitação quanto ao país ou ano de publicação.

*Síntese dos dados:* Foram identificados 278 artigos, sendo que 26 foram incluídos, nos quais o HIV/AIDS foi mostrado como fator de risco para perda auditiva (OR = 5.364;  $p = 0.00$ ). Os estudos utilizaram diferentes exames audiológicos, com diferentes metodologias. Não houve diferença com relação ao tipo de perda auditiva ( $p = 0.119$ ).

*Conclusão:* Sugere-se estudos longitudinais usando o mesmo tipo de exame em todas as fases para possibilitar melhor acompanhamento dos efeitos do HIV na audição da criança e estudos que tragam mais detalhes metodológicos. O conhecimento da influência do HIV no sistema auditivo infantil pode levar à promoção de medidas que minimizem a prevalência da perda auditiva, possibilitem diagnóstico precoce e permita reabilitação em tempo hábil para não comprometer o desenvolvimento infantil.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introduction**

HIV infection leads to the progressive impairment of the affected individuals' immunity. With the advent of antiretroviral therapy (ART), the survival of these patients has been prolonged and, consequently, there has been an increase in the spectrum of acute and chronic diseases, especially airway infections such as otitis.<sup>1-3</sup>

Otitis media can cause hearing loss and be the main cause of impairment in people with HIV/AIDS, especially in childhood, the age group most often affected by upper airway infections.<sup>1,2,4</sup> However, hearing loss related to sensory or neural damage (direct damage by opportunistic infections or neuropathy) has also been observed.<sup>5,6</sup> It is estimated that 20–50% of people with HIV/AIDS have different degrees of sensorineural hearing loss, and this type is more prevalent among adults than in children.<sup>1</sup>

The association between HIV/AIDS and hearing loss requires further study, as the literature shows conflicting findings, particularly those related to the type of loss caused by the disease. Nonetheless, HIV/AIDS is recognized as a risk factor for hearing impairment.<sup>7</sup> However, there are few studies that consider the association between auditory findings and clinical and laboratory characteristics of the infection (viral load and CD4+ and CD8+Tlymphocyte counts) or the effects of ART.<sup>3,8,9</sup>

HIV, AIDS, or ART-related hearing sequelae can be better understood by analyzing studies with the pediatric population, as confounding factors could be minimized, such as the effects of chronic exposure to high sound pressure levels, effects of senility, and use of non-ART-related ototoxic medications.<sup>10</sup>

As the integrity of the peripheral and central auditory system is essential for adequate language and learning development, it is necessary to better understand the effects of HIV on children's hearing loss to establish preventive measures and implement early diagnosis and rehabilitation measures, to reduce the limitations caused by this impairment.<sup>4,11</sup>

For this reason, the present study was proposed to analyze the results of the hearing assessment of children with HIV and AIDS available in the literature.

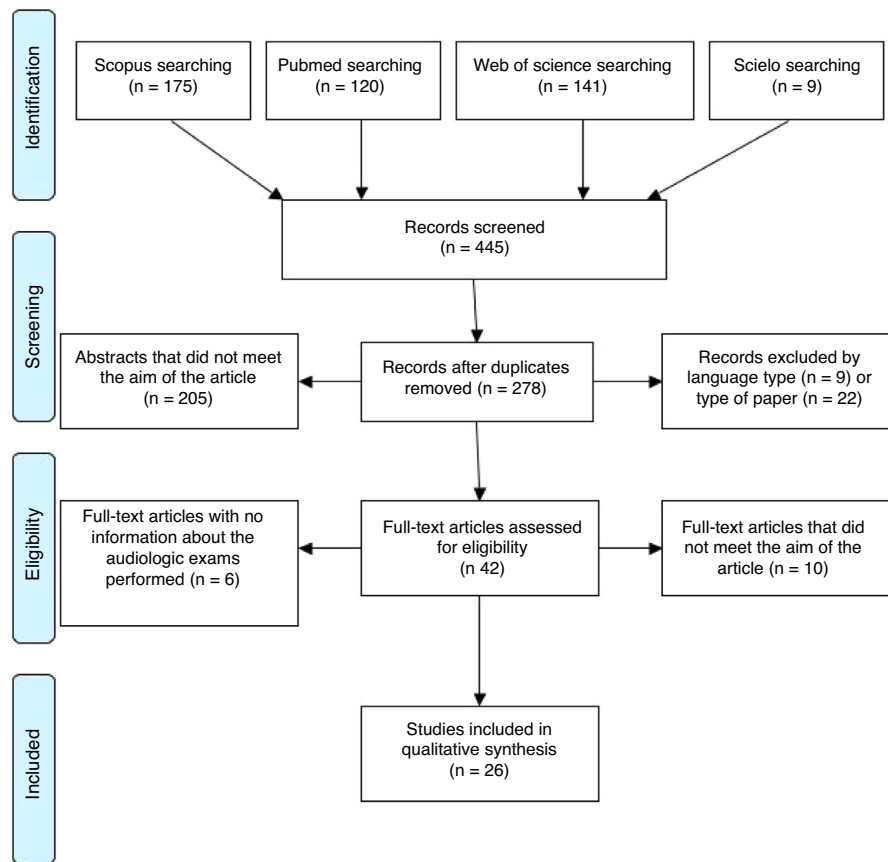
**Data collection**

In May 2019, a systematic review of audiological findings in children with HIV and AIDS was performed through a literature search in the Web of Science, PubMed, SciELO, and Scopus databases. Studies were not limited regarding the country or year of publication.

The primary sought outcomes were: (1) the odds ratio (OR) and relative risk (RR) for hearing loss in patients with HIV; (2) the association between hearing loss and HIV status; and (3) the otoscopy performed before audiological examinations.

The keywords used in the research were the MeSH (medical subjective headings) descriptors "HIV" AND "hearing" AND "children OR childhood." Case reports and prospective or retrospective studies on the association between HIV infection and audiological findings were included in the review. Exclusion criteria were as follows: literature reviews, short communications, abstracts from articles presented at congresses, editorials, studies not written in English or Portuguese, articles including children with HIV and other co-infections, studies on neonatal screening, articles without information regarding which audiological examinations were performed, and abstracts that were not related to the objective of this review.

The search resulted in 445 citations, narrowed to 278 articles after removing duplicates. The authors then excluded 205 articles after reading the abstracts, nine articles because of the language, and 22 articles due to the type of study, in that order. Finally, 26 articles were selected according to the established inclusion and exclusion criteria, after an independent analysis by the two authors and the opinion of a third author, in case of divergence (Fig. 1).



**Figure 1** Decision-making process of the articles included in this study. Adapted from Moher et al.<sup>12</sup>

The articles were assessed regarding the number of studied children with HIV, children's age, performed audiological exams, otoscopy findings, use of ART, CD4+ T-cell count, and viral load.

The methodological guidelines and checklist established by PRISMA<sup>12</sup> were followed. The quality assessment of the elected articles was performed using the modified version of the Quality Assessment Tool for Systematic Reviews of Observational Studies (QATSO).<sup>13</sup> The used criteria were as follows: measure objectivity, validation of performed audiological examinations, and probabilistic sample (except for case reports).

The data were exported to STATA 12.0 (*Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX, USA) software for analysis. The random effect meta-analysis was performed after the heterogeneity tests were calculated using the Mantel-Haenszel method. Nonexistent values (for studies that did not use a control group) were eliminated to maximize statistical power. Due to the sample discrepancy between studies, square root transformation to OR was used to minimize the risk of statistical bias. OR and RR for hearing loss in children with HIV/AIDS were calculated.

## Data synthesis

The quality assessment of the articles found that all selected studies included validated examinations and objective measures of auditory investigation. However, none of them used a probabilistic sample.

## Exams performed

Summaries of the exams performed are shown in [Table 1](#). In total, five studies showed that only one type of audiological exam was performed,<sup>14–18</sup> 19 used conventional or conditioned pure tone audiometry (depending on the child's age), eight used the auditory brainstem response (ABR) (especially in younger children), and eight used conventional tests. Some authors reported vocal audiometry (mainly hearing discrimination tests).<sup>19–21</sup> Seven studies used otoacoustic emissions (OAE) test, of which four were the distortion product type<sup>14,22–24</sup> and two were evoked transient tests.<sup>25,26</sup> Most studies that included acoustic immittance measurements performed them together with audiometry or ABR to confirm the type of hearing loss ([Table 2](#)).

Most procedures (audiometry, ABR, and OAE) were performed similarly in several studies, although some authors lack methodological details.<sup>5,15,16,20,24</sup> Some showed small differences, such as the tested frequencies or the thresholds that defined hearing loss.<sup>4,25–27</sup> For analysis purposes, the definition of hearing loss reported in each article was followed.

## Physical examination: otoscopy

To provide more reliable information about the audiological results, 14 studies mentioned that they performed otoscopic evaluation ([Table 3](#)). However, some did not report details of

**Table 1** General characteristics of selected articles.

Authors/year	Country	n	Sample	Audiological exams
Bastos et al., 2010 <sup>31</sup>	Brazil	1	7 years	Pure tone audiometry Behavioral tests
Buriti et al., 2013 <sup>29</sup>	Brazil	23	2 years–10 years and 11 months	Pure tone audiometry
Buriti et al., 2014 <sup>28</sup>	Brazil	23	2 years–10 years and 11 months	Acoustic immittance measures Pure tone audiometry
Chao et al., 2012 <sup>2</sup>	Peru	139	4–19 years	Acoustic immittance measures Pure tone audiometry
Chidziva et al., 2016 <sup>17</sup>	Zimbabwe	380	5–17 years	Acoustic immittance measures Pure tone audiometry (359)
Christopher et al., 2013 <sup>5</sup>	Uganda	370	6–60 months	ABR Tympanogram
Christensen et al., 1998 <sup>26</sup>	United States	1	Three evaluations: at 21, 34, and 43 months	21 months: VRA, OAE-TE, ABR 34 months: ABR 43 months: VRA, ABR, tympanogram
Govender et al., 2011 <sup>15</sup>	South Africa	78	3 months–12 years	ABR (based on clinical suspicion)
Hrapcak et al., 2016 <sup>25</sup>	Malawi	380	4–14 years	Pure tone audiometry (372) VRA (7) Tympanometry OAE-TE
Knox et al., 2018 <sup>24</sup>	South Africa	61	4–6 years	OAE-DP
Makar et al., 2012 <sup>20</sup>	India	67	4–16 years	Pure tone audiometry Acoustic immittance measures
Maro et al., 2016 <sup>22</sup>	Tanzania	131	1.3–18 years 113 HIV-negative controls	Tympanometry Pure tone audiometry (75) OAE-DP (97) Gap detection test (48) ABR (90)
Martins et al., 2001 <sup>34</sup>	Brazil	22	8 months–12 years	Pure tone audiometry Behavioral tests Acoustic immittance measures
Matas et al., 2000 <sup>21</sup>	Brazil	18	18 months–2 years and 6 months Controls: - Exposed: 34 - Sero-reverted: 91	Behavioral tests VRA Acoustic immittance measures
Matas et al., 2006 <sup>4</sup>	Brazil	51	3–10 years 50 HIV-negative controls	Pure tone audiometry Acoustic immittance measures ABR
Matas et al., 2008 <sup>6</sup>	Brazil	18	1–30 months Controls: - Exposed: 34 (<18 months) - Sero-reverted: 91	Behavioral audiometry VRA Acoustic immittance measures
Matas et al., 2010 <sup>27</sup>	Brazil	51	3 years–10 years and 11 months 50 HIV-negative controls	Pure tone audiometry Vocal audiometry Acoustic immittance measures ABR
Nakku et al., 2017 <sup>16</sup>	Uganda	148	6–12 years 79 HIV-negative controls	Pure tone audiometry
Palacios et al., 2008 <sup>19</sup>	Mexico	23	5 months–17 years	ABR Pure tone audiometry (> 4 years: 12) Speech discrimination test

Table 1 (Continued)

Authors/year	Country	n	Sample	Audiological exams
Rezende et al., 2004 <sup>36</sup>	Brazil	1	10 years	Pure tone audiometry Vocal audiometry Acoustic immittance measures
Romero et al., 2017 <sup>32</sup>	Brazil	15	8–9 years	Pure tone audiometry Vocal audiometry Acoustic immittance measures Behavioral tests
Smith et al., 2017 <sup>18</sup>	Ethiopia	107	7–20 years	Pure tone audiometry
Taipale et al., 2011 <sup>33</sup>	Angola	78	9–178 months 78 HIV-negative controls	Pure tone audiometry ABR
Torre et al., 2012 <sup>30</sup>	United States and Puerto Rico	145	7–17 years	Pure tone audiometry
Torre et al., 2015 <sup>23</sup>	South Africa	37	86 HIV-negative controls 4–14 years 24 HIV-negative controls	Tympanometry Tympanometry OAE-DP Pure tone audiometry
Torre et al., 2015 <sup>14</sup>	United States and Puerto Rico	89	7–16 years  83 HIV-negative controls	OAE-DP

ABR, auditory brainstem response; OAE, otoacoustic emissions; DP, distortion product; TE, transient evoked; VRA, visual reinforced audiometry.

this examination.<sup>6,22,23,28</sup> Hrapcack et al.<sup>25</sup> and Smith et al.<sup>18</sup> found more than one abnormal finding in the same child.

### Audiological findings

For the definition of hearing loss, the results of behavioral tests were not considered. HIV infection or AIDS were considered risk factors for hearing loss (OR=5,364,  $p=0.00$ ) (Fig. 2). Eleven studies compared the findings of children with HIV/AIDS with control groups (HIV-negative, perinatally exposed but not infected, or unknown status for HIV). In these, there was a higher rate of hearing loss among children with HIV/AIDS when compared to the control groups (RR=2,135, 95% CI=1,733–2,631,  $p=0.00$ ; Fig. 3).

Mixed hearing loss was the type of loss less frequently found in children with HIV/AIDS, and no statistical difference was found between conductive and sensorineural loss ( $p=0.119$ ) between the studies.

### Influence of age and gender

No study reported a statistically significant influence of gender on hearing loss in children with HIV/AIDS. Some studies have shown that older children with HIV/AIDS tend to have higher hearing loss rates,<sup>4,5,14,17</sup> but only Nakku et al.<sup>16</sup> and Buriti et al.<sup>28</sup> showed a statistically significant difference.

### Hearing loss, CD4+ T lymphocyte count, and viral load count

Different ways of assessing HIV infection status were identified in different studies (Centers for Disease Control [CDC] classification, presence of opportunistic infections, clinical history, duration of HIV infection, and laboratory findings

such as CD4+ T lymphocyte count and viral load, with different cut-off values for these). Consequently, due to the lack of standardization of these classifications, it was not possible to perform the meta-analysis.

Palacios et al.<sup>19</sup> concluded that patients with hearing loss had earlier manifestations of HIV-related symptoms, higher viral load, and lower absolute values of CD4+ T-cell counts at the time of hearing evaluation and also at the time of ART start. A viral load greater than 400 copies/mL was associated to abnormalities in the distortion product OAE test.<sup>14</sup> The association between hearing impairment and duration of HIV infection was also emphasized by Buriti et al.<sup>28</sup> and Makar et al.<sup>20</sup>

Buriti et al.<sup>29</sup> did not find a correlation between audiological findings and viral load. Since all patients evaluated in the study by Torre et al.<sup>23</sup> had viral load values below the detection limit, this parameter was not discussed.

On the other hand, Chao et al.<sup>2</sup> suggested that CD4+ T lymphocyte counts below 500 cells/mm<sup>3</sup> would be risk factors for hearing loss in children with HIV (OR=3.53;  $p=0.02$ ). Chidziva et al.<sup>17</sup> reported that the reference value for this risk would be a count below 350 cells/mm<sup>3</sup> (OR=2.1;  $p<0.037$ ). Also, Torre et al.<sup>30</sup> demonstrated an indeterminate association between hearing loss and CD4+T-cell count below 20%.

### Effects of antiretroviral therapy

Nine studies did not provide any information on ART use among the studied children and five others reported that the evaluated children were using ART, but did not describe the adopted regimens.<sup>15,30–33</sup>

Some treatment regimens reported in other studies were based on nucleoside/non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Protease inhibitors were mentioned,<sup>2,8,23,29,34</sup> as



**Table 2** Results of acoustic immittance measurements in the selected studies.

Study	Tympanogram (ears)	Acoustic reflex
Buriti et al., 2013 <sup>29</sup>	Type A (10.9%), Type B (67.4%), Type As/Ar (10.9%), Type C (8.7%), Type Ad (2.2%)	Absent in 65.2%
Buriti et al., 2014 <sup>27</sup>	Type A (10.9%), Type B (67.4%), Type As/Ar (10.9%), Type C (8.7%), Type Ad (2.2%)	Absent in 65.2%
Chao et al., 2012 <sup>2</sup>	Abnormal in 46.3%.	-----
Hrapcak et al., 2016 <sup>25</sup>	84% of ears with hearing loss had alterations (majority Type B) 21% of the ears without hearing loss had alterations	-----
Makar et al., 2012 <sup>20</sup>	32.8% not Type A	Absent in 47/67
Maro et al., 2016 <sup>22</sup>	25% abnormal	-----
Martins et al., 2001 <sup>34</sup>	Type C (13.6%)	-----

**Table 3** Otoscopy findings.

Study	Otoscopy (% ears)
Chao et al., 2012 <sup>2</sup>	Abnormal otoscopy (59.7%): tympanic perforation (13.7%), cerumen (17.3%) and tympanic inflammation
Chidziva et al., 2016 <sup>17</sup>	Abnormal otoscopy (61%): cerumen (37.2%), chronic suppurative otitis media (10.4%) inactive chronic otitis media (5.2%), otitis media with effusion (16%), acute otitis media (3%), tympanic retraction (2.2%)
Hrapcak et al., 2016 <sup>25</sup>	Cerumen (25.5%), otorrhea (5.4%), tympanic perforation (6.3%), fungal otitis (1.3%), tympanic inflammation (2.9%), changes in the appearance of the tympanic membrane (31.3%), tympanum not evaluated (10.8%)
Makar et al., 2012 <sup>20</sup>	Cerumen and fungal otitis (56.7%), chronic suppurative otitis media (16.4%)
Martins et al., 2001 <sup>34</sup>	Thickening of ear drum (31.8%), red/bulging ear drum (9.1%), perforated ear drum (4.5%)
Matas et al., 2000 <sup>21</sup>	Tympanic retraction and thickening (31.8%), red/bulging eardrum (9.1%), perforated eardrum (4.5%), neomembrane (4.5%)
Palacios et al., 2008 <sup>19</sup>	Tympanic perforation (4.3%)
Rezende et al., 2004 <sup>36</sup>	Tympanic perforation
Smith et al., 2017 <sup>18</sup>	Tympanic perforation (17.75%), otorrhea (8.41%), other abnormal findings (16.82%)
Taipale et al., 2011 <sup>33</sup>	Acute otitis media (10%), chronic otitis media (27%), tympanic perforation (9%), cerumen (21%), retraction (2%)

well as immunoglobulins.<sup>34</sup> Only two studies reported dual-drug regimens.<sup>26,34</sup> Hearing loss was not correlated with ART use or its different treatment regimens<sup>22,25</sup> but the findings were conflicting in the literature.<sup>2,29</sup> ART duration was significantly associated with hearing loss in three studies.<sup>16,17,28</sup>

Due to the heterogeneity of these data, no meta-analysis could be performed regarding the effects of ART on the hearing status of children with HIV in the literature.

## Discussion

It was observed that HIV and AIDS can influence the hearing health of children, according to this meta-analysis carried out without temporal limitation. No differentiation was made between the influence of HIV infection or AIDS, separately, because the assessed studies did not perform it either. The inclusion criteria adopted by most studies were only age and a positive test result for the virus.

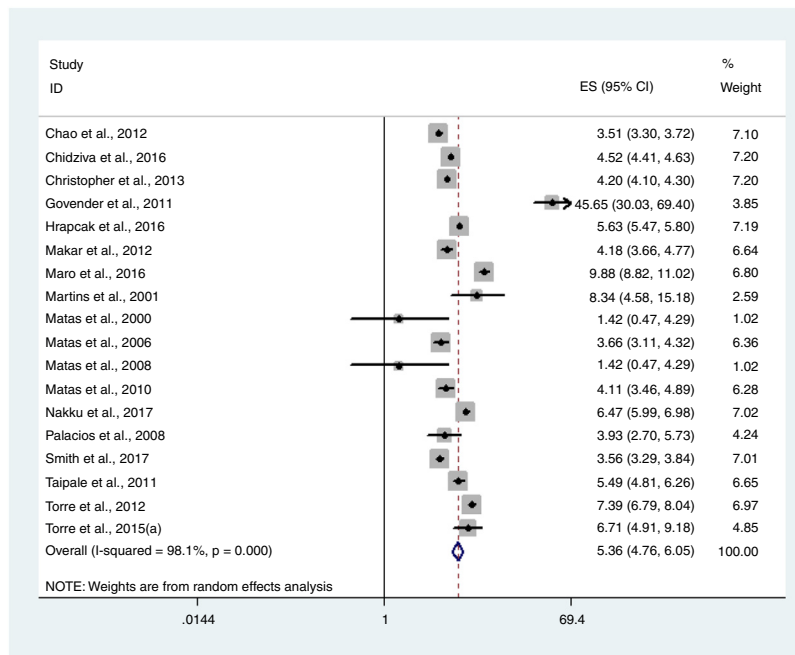
After the neonatal hearing screening, the authors did not observe, among the selected studies, a standardization of hearing assessment in the children regarding the type of exam used or the moment at which they should

be performed. In some of these studies, the same subject underwent different examinations, with different findings, turning harder the analysis.<sup>19,20,22,26,33</sup> It was not possible to make comparisons even when the same exam was used, because the studies used different methodologies,<sup>23,25,27</sup> as previously highlighted in the review article by Ensink et al.<sup>35</sup>

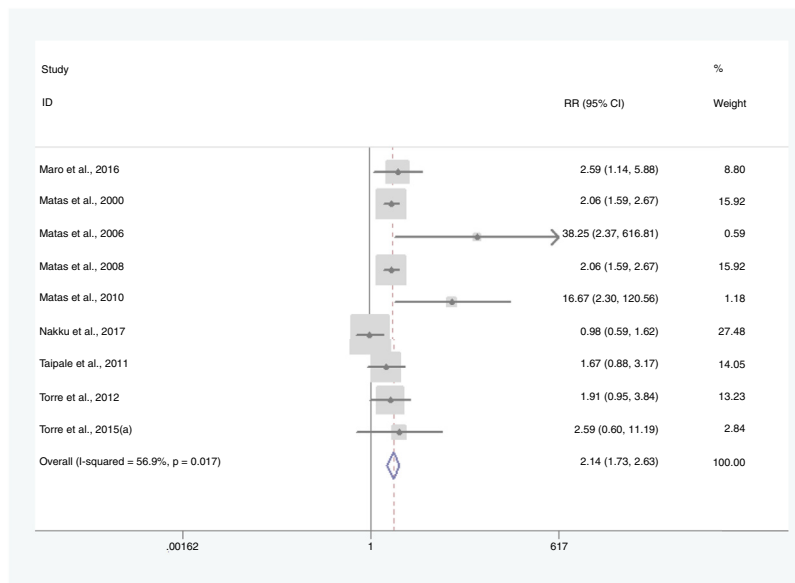
Even the hearing loss classification was not standardized between studies. The ABR results were considered to classify hearing losses as conductive, sensorineural, or mixed, but also as central or peripheral hearing loss.<sup>4</sup> Peripheral hearing loss can be considered an impairment of the outer ear, middle ear, and even the cochlea, but this definition was not clear.

Also, four studies considered the number of ears instead of the number of affected children<sup>28-30,32</sup> and were excluded in some meta-analyses. It seems more appropriate to consider the number of affected children, since the involvement of one or both ears does not necessarily reflect the severity of HIV infection in human hearing. However, it is possible that the same child may present different types of hearing loss in either ear.<sup>36</sup>

The collaboration of children and their parents or caregivers could limit the reliability of the findings between the



**Fig. 2** Odds ratio for hearing loss in children with HIV/AIDS. Information from articles that did not report the number of children affected was excluded.



**Fig. 3** Relative risk for hearing loss in children with HIV compared to control groups.

exams, especially the subjective ones, but no study has discussed this possible bias. The most reliable exam in this regard would be the ABR, but it is a more difficult exam to perform because of its longer duration, higher cost, and sometimes the need for the child’s sedation.

Another criticism is that the presence of cerumen in the external ear canal, acute otitis media, and even fungal otitis externa were considered as causes of hearing loss in some studies, instead of being treated before the hearing evaluation, which clearly influenced the obtained result.

Little is known about the effects of ART on the hearing health of children and adolescents with HIV.<sup>30,37</sup> As shown, different drug regimens, time of use, age at onset, and even incomplete information led to inconsistent findings.<sup>2,22,27</sup> Some researchers have pointed out that some drugs may cause mitochondrial DNA damage.<sup>1,38</sup> The ototoxic effects of some medications commonly administered to patients with HIV (such as antibiotics) may also be considered confounding factors.<sup>16,33,34</sup> No selected studies have evaluated hearing thresholds at higher frequencies, which are most commonly compromised in cases of ototoxicity.<sup>11</sup>

Few studies have evaluated the correlation between the laboratory status of HIV infection (mainly viral load and CD4+ T lymphocyte count) and hearing loss. Once again, conflicting findings in the literature were observed, especially related to the different cut-offs for CD4+ T lymphocytes. In turn, it should be noted that all studies used cross-sectional measures, which may not reflect the actual status of HIV infection, especially regarding viral load. Furthermore, some treatment regimens were started immediately after birth, and viral replication itself may not reached levels high enough to lead to direct damage.<sup>22</sup>

## Conclusion

Hearing loss in childhood can lead to important language, social, educational, and psychological limitations. It is known that HIV is a risk factor for hearing loss, but the literature shows conflicting findings in this association. Also, there is no standardization regarding the best hearing tests to be employed or the age of onset for evaluation after the neonatal hearing screening.

Further studies are needed to explain the effects of HIV/AIDS on children's hearing, as well as its management. It is suggested that prospective studies be performed using the same audiological exams in all phases, with greater methodological detail. Therefore, the evolution of human hearing in people with HIV could be observed longitudinally. This knowledge may contribute to preventive measures for childhood hearing loss.

As HIV/AIDS affects children worldwide, it is also suggested that protocols for periodic auditory assessment of these children after neonatal screening be developed. Early diagnosis leads to timely rehabilitation, aiming to prevent the limitations caused by hearing loss.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgments

The authors would like to give special thanks to Professors Monica Gama and Vanda Simões for their contributions to this work.

The authors are grateful for the support of Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA).

## References

1. Matas CG, Angrisani RG, Magliaro FC, Segurado AA. Audiological manifestations in HIV-positive adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69:469–75.
2. Chao CK, Czechowicz JA, Messner AH, Alarcón J, Kolevic RL, Rodriguez MM, et al. High prevalence of hearing impairment in HIV-infected Peruvian children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:259–65.
3. Sanjar FA, Queiroz BE, Miziara ID. Otolaryngologic manifestations in HIV disease - clinical aspects and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:391–400.
4. Matas CG, Leite RA, Magliaro FC, Gonçalves IC. Audiological and electrophysiological evaluation of children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Braz J Infect Dis*. 2006;10:264–8.
5. Christopher N, Edward T, Sabrina BK, Agnes N. The prevalence of hearing impairment in the 6 months – 5 years HIV/AIDS-positive patients attending paediatric infectious disease clinic at Mulago Hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:262–5.
6. Matas CG, Iorio MC, Succi RC. Auditory disorders and acquisition of the ability to localize sound in children born to HIV-positive mothers. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:10–4.
7. Lewis DR, Marone SA, Mendes BC. Multiprofessional committee on auditory healthy: COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76:121–8.
8. Olusanya BO, Neumann KJ, Saunders JE. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. *Bull World Health Organ*. 2014;92:367–73.
9. Olusanya BO, Solanke OA. Maternal and neonatal factors associated with mode of delivery under a universal newborn hearing screening programme in Lagos, Nigeria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:41.
10. Kallail KJ, Downs DW, Scherz JW. Communication disorders in individuals with HIV/AIDS. *Kansas J Med*. 2008;1:62–9.
11. Assuiti LF, Lanzoni GM, Santos FC, Erdmann AL, Meirelles BH. Hearing loss in people with HIV/AIDS and associated factors: an integrative review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79:248–55.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000098.
13. Wong WC, Cheung CS, Hart GJ. Development of a quality assessment tool for systematic reviews of observational studies (QATSO) of HIV prevalence in men having sex with men and associated risk behaviours. *Emerg Themes Epidemiol*. 2008;5:23.
14. Torre P 3rd, Yao TJ, Zeldow B, Williams P, Hoffman HJ, Siberry GK. Distortion product otoacoustic emission data in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children and adolescents in the pediatric HIV/AIDS cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:276–8.
15. Govender R, Eley B, Walker K, Petersen R, Wilmshurst JM. Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *J Child Neurol*. 2011;26:1355–64.
16. Nakku D, Nyaiteera V, Llovet E, Nanseera D, Nakalema G, Westerberg B, et al. HIV status and hearing loss among children between 6 and 12 years of age at a large urban health facility in South Western Uganda. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;101:172–7.
17. Chidziva C, Matsekete J, Bandason T, Shamu S, Dzongodza T, Matinhira N. Hearing impairment and deafness among HIV infected children and adolescents in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 2015;61:56–61.
18. Smith AF, Ianacone DC, Ensink RJ, Melaku A, Casselbrant ML, Isaacson G. Prevalence of hearing-loss among HAART-treated children in the Horn of Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;98:166e170.
19. Palacios GC, Montalvo MS, Fraire MI, Leon E, Alvarez MT, Solorzano F. Audiologic and vestibular findings in a sample of human immunodeficiency virus type-1-infected Mexican children under highly active antiretroviral therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1671–81.
20. Makar SK, Dhara S, Sinha AK, Chatterjee I, Dutta P. Nature and onset of communication disorder in pediatrics with HIV. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:1065–6.
21. Matas CG, Sansone AP, Iorio MC, Succi RC. Avaliação Audiológica em crianças nascidas de mães soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2000;66: 317–24.



22. Maro II, Fellows AM, Clavier OH, Gui J, Rieke CC, Wilbur JC, et al. Auditory impairments in HIV-infected children. *Ear Hear*. 2016;37:443–51.
23. Torre P 3rd, Cook A, Elliott H, Dawood G, Laughton B. Hearing assessment data in HIV-infected and uninfected children of Cape Town, South Africa. *AIDS Care*. 2015;27:1037–41.
24. Knox J, Arpadi SM, Kauchali S, Craib M, Kvalsvig JD, Taylor M, et al. Screening for developmental disabilities in HIV positive and HIV negative children in South Africa: results from the Asenze Study. *PLoS One*. 2018;13:e0199860.
25. Hrapcak S, Kuper H, Bartlett P, Devendra A, Makawa A, Kim M, et al. Hearing loss in HIV-infected children in Lilongwe, Malawi. *PLoS One*. 2016;11:e0161421.
26. Christensen LA, Morehouse CR, Powell TW, Alchediak T, Silio M. Antiviral therapy in a child with pediatric human immunodeficiency virus (HIV): case study of audiologic findings. *J Am Acad Audiol*. 1998;9:292–8.
27. Matas CG, Santos Filha VA, Juan KR, Pinto FR, Gonçalves IC. Manifestações audiológicas em crianças e adultos com AIDS. *Pro Fono*. 2010;22:269–74.
28. Buriti AK, Oliveira SHS, Muniz LF, Soares MJ. Evaluation of hearing health in children with HIV/AIDS. *Audiol Commun Res*. 2014;19:105–11.
29. Buriti AK, Oliveira SH, Muniz LF. Hearing loss in children with HIV/AIDS. *CoDAS*. 2013;25:513–20.
30. Torre P 3rd, Zeldow B, Hoffman HJ, Buchanan A, Siberry GK, Rice M, et al. Hearing loss in perinatally human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed but uninfected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:835–41.
31. Bastos FN, Fleig R, Nascimento IB. Hearing abilities and analysis in an oralized hearing-impaired child with HIV: a case study. *Rev CEFAC*. 2010;12:700–8.
32. Romero AC, Alfaya LM, Gonçalves AS, Frizzo AC, Isaac ML. Auditory alterations in children infected by human immunodeficiency virus verified through auditory processing test. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21:86–91.
33. Taipale A, Pelkonen T, Taipale M, Roine I, Bernardino L, Peltola H, et al. Otorhinolaryngological findings and hearing in HIV-positive and HIV-negative children in a developing country. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:1527–32.
34. Martins RH, Batista L, Souza AC, Costa GA, Zuliani A, Olbrich-Neto J. Otolaryngologic manifestations in children with AIDS. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2001;67:204–11.
35. Ensink RJ, Kuper H. Is hearing impairment associated with HIV? A systematic review of data from low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health*. 2017;22:1493–504.
36. Rezende CE, Rodrigues RE, Haddad L, Yoshimura R, Rapoport PB. Manifestações otológicas em crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2004;70:430–4.
37. Laughton B, Cornell M, Boivin M, VanRie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18603.
38. Williams PL, Seage GR 3rd, Van Dyke RB, Siberry GK, Griner R, Tassiopoulos K, et al. A trigger-based design for evaluating the safety of *in utero* antiretroviral exposure in uninfected children of human immunodeficiency virus-infected mothers. *Am J Epidemiol*. 2012;175:950–61.

APÊNDICE E – ARTIGO ORIGINAL ELABORADO PELOS AUTORES E SUBMETIDO  
À REVISTA “INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC  
OTORHINOLARYNGOLOGY” (QUALIS CAPES B2)

## **1. INTRODUCTION**

The integrity of the peripheral and central auditory system is essential for proper language and learning development, making it essential that hearing impairment is detected and treated early to reduce the adverse events [1,2]. This is particularly relevant among children with risk factors for hearing impairment, such as those with HIV [3]. However, there are conflicting findings about the role of HIV. Some studies indicate that HIV lowers immunity and increases the risk of conductive hearing loss by affecting the middle ear [2,3]. Other studies indicate that HIV is associated with sensory or neuronal damage (e.g., direct damage, opportunistic infection, the effects of antiretroviral therapy, or neuropathy), especially among adults [4-6].

To date, only a few articles have explored the relationship between HIV and hearing loss. Moreover, two literature reviews have also shown no consensus in terms of audiological exams, the methods, or the type of hearing loss caused by HIV [7,8]. Furthermore, they have found conflicting findings about the influence of laboratorial parameters such as viral load and the T-cell CD4+ count. The association between HIV and hearing loss requires more study because of these conflicting findings [9-11]. The auditory sequelae related to HIV, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), or antiretroviral therapy (ART), may be better understood by evaluating the pediatric population, in which we can minimize the effects of confounding factors, such as chronic exposure to high levels of sound pressure, age, and prolonged use of ototoxic medications other than ART [12].

We aimed to study the influence of HIV on the peripheral auditory system of children managed at a referral center in the Northeast of Brazil.

## **2. MATERIAL AND METHODS**

### **Study Design and Setting**

This was a cross-sectional study conducted from May 2017 to June 2019. Participants were children living with HIV aged 18 months to 11 years who attended the Hospital of the Federal University of Maranhão, in Northeast Brazil. This is a tertiary referral center for pediatric HIV care and treatment. Participants were selected from a convenience sample of children living with HIV who were accompanied by their primary caregiver.

The children's caregivers were questioned about otologic complaints (otorrhea, ear pain, difficulty in hearing, tinnitus, difficulty in word discrimination, and feeling of fullness in the ear). The children then underwent audiologic testing, which was performed by trained staff. A control group of age-matched children without HIV infection who visited the same hospital for other medical specialties, such as pneumology, gastroenterology, hematology, and rheumatology, were included for comparison.

Children in both groups were excluded if they had any other risk factors for hearing loss, such as family history of deafness, consanguineous parents, psychomotor developmental delay due to neurological disease, craniofacial anomalies, prematurity, hospitalization to a neonatal intensive care unit, meningitis, treatment with chemotherapy, perinatal co-infection (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis, herpes, HTLV-1, or viral hepatitis B and C), acute infection (external or middle ear), and if the child was uncooperative or aggressive.

### **Data collection and tools**

Data were collected on age, gender, and otologic complaints. The following HIV-related data were also extracted from the electronic medical records on the date of audiology testing: details of ART (type and duration), viral load, and CD4+ cell count. Trained audiology staff completed the otoscopy, tympanometry and transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) tests. Interacoustic AZ7 was used for tympanometry, with 226 Hz stimuli. AccuScreen (GN Otometrics A/S, 2011) was used for TEOAE testing, which uses a click sequence of 5 kHz, 4 kHz, 3 kHz, and 2 kHz with an 84 dB stimulus. The noise level was lower than 20% to give reliable results and the pass/refer criteria were evaluated by binomial analysis on the AccuScreen device. Both tympanometry and TEOAE were performed after assessing probe placement with a test of leak (built in to the device itself). The test was classified according to the presence of TEOAE as either positive (pass) or negative (refer). Tympanometry was classified as A, B and C curves.

### **Data analysis**

The Student *t*-test was used to compare means and the two-proportion hypothesis test was used to assess differences between proportions. To verify the association between categorical variables, the chi-square

or Fisher's exact test was used. The level of significance adopted for these tests was 5%. Age- and sex-adjusted odds ratios were generated by logistic regression to assess the relationship between failure at TEOAE, infection with HIV, and the sociodemographic characteristics.

### 3. RESULTS

The sociodemographic and clinical characteristics of the participants with and without HIV are shown in Table 1. There were more otologic complaints in the HIV group than in the control group ( $p = 0.005$ ). Tympanic membrane perforation was the only abnormality found at otoscopy and was only present in the HIV group ( $p = 0.026$ ). More children with HIV ( $P = 0.006$ ) and all children with tympanic membrane perforation had negative TEOAE in at least one ear. HIV was associated with abnormal curve at tympanometry.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of the study participants

	Children with HIV		Children without HIV		P-value
	(n = 42)		(n = 41)		
	n	%	n	%	
<b>Age (months)</b>					
Mean $\pm$ SD	84.38 $\pm$ 35.22		82.21 $\pm$ 36.09		0.783
<b>Gender</b>					
Male	22	52.4%	23	56.1%	0.734
Female	20	47.6%	18	43.9%	
<b>Complaints</b>					
Otorrhea	5	11.9%	0	0%	0.005
Ear pain	5	11.9%	0	0%	
Difficulty in hearing	2	4.8%	4	9.8%	
No complaints	30	71.4%	37	90.2%	
<b>Otoscopy</b>					

Tympanic perforation	6	14.3%	0	0%	0.026
Normal	36	85.7%	41	100%	
<b>TEOAE</b>					
Positive	30	71.4%	38	92.7%	0.006
Negative	12	28.6%	3	7.3%	
<b>TYMPANOMETRY (ears)</b>					
Normal (curve A)	60	71.4%	77	93.9%	0.000
Abnormal	24	28.6%	5	6.1%	

*Legend:* HIV, Human immunodeficiency virus; SD, Standard deviation; TEOAE, Transient evoked otoacoustic emissions.

All children with HIV used ART (Table 2). No association was found between clinical or laboratorial characteristics and the TEOAE results ( $P = 0.461$ ).

**Table 2.** Association between TEOAE results and clinical and laboratory findings among the children with HIV

	Positive TEOAE	Negative TEOAE	
<b>T CD4 cells count (cells/mm<sup>3</sup>)</b>			
< 200	4	2	P = 0.830
201–350	3	2	
351–500	2	1	
> 500	21	7	
<b>Viral load (viral RNA copies/ml)</b>			
< 50	16	3	P = 0.154
50–1,000	2	0	
> 1,000	12	9	
<b>ART in use</b>			

AZT + 3TC + LPV/r	7	1	P = 0.488
AZT + 3TC + EFV	10	3	
AZT + 3TC + NVP	12	8	
AZT + 3TC + TDF + RAL	1	0	
<b>Timing of ART</b>			
<24 months	9	2	P = 0.635
24–47 months	6	3	
48–71 months	6	2	
72–95 months	5	2	
96–119 months	2	3	
>120 months	2	0	

*Legend:* Positive indicates TEOAE detected in both ears and negative indicates absence of TEOAE for at least one ear.

Abbreviations: 3TC, lamivudine; Art, antiretroviral therapy; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir and ritonavir; NVP, nevirapine; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir; TEOAE, Transient evoked otoacoustic emissions.

Logistic analysis revealed that HIV was a risk factor for negative TEOAE in at least one ear (odds ratio 7.02;  $p = 0.011$ ) and that this was unrelated to either sex or age (Table 3).

**Table 3.** Predictors of not passing TEOAE in a multivariate logistic regression

Variable	OR	95% CI	P-value
<b>Sex</b>			
Male	–		
Female	3.53	0.94–13.17	0.06
<b>Age</b>			
18–47 months	–		

48–71 months	7.11	0.54–92.72	0.134
72–95 months	2.87	0.24–33.72	0.399
96–119 months	4.97	0.40–61.54	0.211
120–143 months			
<b>HIV infection</b>			
No	–		
Yes	7.02	1.57–31.42	0.011

*Legend:* Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, Human immunodeficiency virus; OR, odds ratio.

#### 4. DISCUSSION

HIV was associated with absent TEOAE among children from Northeast Brazil. Children with HIV also had more complaints than children in the control group. These findings corroborate those of some previous studies that used validated questionnaires to assess this topic [13,14].

The TEOAE tests the portion of the auditory system responsible for hearing sensitivity (outer hairy cells within the cochlea), but emissions may be absent if there is middle ear impairment due to active or residual otitis [13]. All children with tympanic membrane perforation, for example, had failed. TEOAE screening for hearing loss was selected because of its high sensibility, availability, and low cost in Brazil [15]. Although a few researchers have evaluated the hearing statuses of children with HIV by TEOAE after newborn screening [11,16-18], only Maro et al. found any difference suggestive of cochlear damage between HIV-positive and HIV-negative groups [17]. In the present study, most negative TEOAE were associated with middle ear impairment.

Perforation of the tympanic membrane was most likely related to the residual effects of recurrent otitis media or chronic otitis, rather than an acute condition [19], because we did not perform auditory evaluations in the presence of acute otitis. A history of repeated ear infection was marginally associated with lower odds of having higher TEOAE scores [16]. Consistent with other researches, the only abnormality we found was perforation of the tympanic membrane [5,20,21]. Research by Chao et al. indicated that perforation was a risk factor for hearing loss in children with HIV [3]. Elsewhere, external



otitis, chronic suppurative otitis media, acute otitis media, and other abnormalities were found [3,13,21-23].

Several studies have shown that hearing loss is associated with middle ear impairment in children with HIV [3,5,18,21,23-25] which corroborates with the tympanometry results of the present study. Although otological infections are common in childhood, the presence of HIV appears to increase the number of episodes of otitis [9,26,27]. Middle ear impairment in people with HIV is related to eustachian tube dysfunction and occurs because of decreased cell-mediated immunity, recurrent viral infection, nonmalignant lymphoid hyperplasia of the adenoids, nasopharyngeal tumors, sinusitis, and allergic autoimmune reaction to HIV [28,29].

The hearing status of children with HIV was not influenced by sex in previous research [3,16,30]. Regarding age, a couple of studies have shown that hearing loss occurs more frequently in older children with HIV [24,27], suggesting that there is a progressive accumulation of damage from past infections and medication use.

Our study showed that there was no relationship between viral load and audiological test results, consistent with some previous reports [19,21,25]. Previously, only Torre et al. found a positive correlation [16]. Regarding the relationship between the CD4 cell count and audiological results, Chao et al. suggested that a CD4 cell count of  $<500$  cells/mm<sup>3</sup> was a risk factor for hearing loss [3], whereas other studies have shown no such relationship [25,31]. All studies to date, including ours, have used cross-sectional measures of HIV infection that may not reflect the real laboratory status. This may account for the conflicting findings. It is possible that HIV affects the response to encapsulated organisms that commonly cause otitis media (e.g., *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus*) despite the viral load and leads to slower healing of the tympanic membrane, resulting in perforation [32].

The relationship between ART and the audiological status of children with HIV also has conflicting data in the literature [2-4,17,23,24]. Schouten et al. have shown that zidovudine and didanosine did not cause hearing loss until 32 weeks of treatment [33]. Elsewhere, nevirapine was associated with a nonsignificant lower odds of hearing loss [24]. Mitochondrial dysfunction and neural damage appear to cause the hearing impairment associated with ART [19,34]. However, although ART

is associated with audiological impairment in patients with HIV, antibiotics, and other drugs commonly given to these patients are also ototoxic [24,35].

## **5. CONCLUSIONS**

Despite the epidemiological and clinical efforts to control HIV infection, as survival rates increase, more research is needed to investigate the limitations associated with this virus. We highlight the issue of HIV-related hearing loss in childhood, which has already been identified as a problem in the literature. Many factors are involved in the relationship between HIV infection and hearing loss over a patient's life, but the data in support of some of these remains inconclusive. Therefore, we suggest periodic screening for hearing loss and impairment in childhood because of the devastating impact hearing loss can have on language development and education [2,3,36,37]. The sooner hearing loss is detected, the better the chances of rehabilitation. Unfortunately, this was only a cross-sectional study in which we used a screening test. Future research should therefore be longitudinal and should use diagnostic tests like auditory brainstem response and pure-tone audiometry to evaluate the audiological statuses of children with HIV over time.

## **6. APPENDICES**

### **Ethics approval and consent to participate**

This study was reviewed and approved by the Ethical Research Committee of Health Ministry of Brazil (protocol number 1.175.254/2015).

### **Consent for publication**

Full written informed consent was obtained from adult caregivers and assent was obtained from children 8 years and older that had adequate cognitive ability to understand the study. Participation in the study was entirely voluntary and confidential, and participants were free to withdraw at any time without any consequences.

### **Authors' contributions**

JOBP conceived and designed the manuscript, collected the data, wrote the paper, and performed the analysis.

MKDL collected the data and contributed analysis tools.

SCMR performed analysis and overviewed the manuscript.

AMS performed analysis and overviewed the manuscript.

VMC collected the data and wrote the paper.

ABSC collected the data and wrote the paper.

CMPSA conceived and designed the manuscript.

### **Acknowledgements**

We wish to thank Dr. Monica Gama and Dr. Elza Barros from the Hospital of the Federal University of Maranhão.

### **REFERENCES**

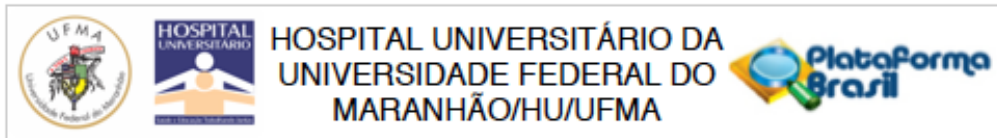
1. Matas CG, Leite RA, Magliaro FCL, Gonçalves IC. Audiological and electrophysiological evaluation of children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Braz J Infect Dis.* 2006;10(4):264-8.
2. Makar SK, Dhara S, Sinha AK, Chatterjee I, Dutta P. Nature and onset of communication disorder in pediatrics with HIV. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(7):1065-6.
3. Chao CK, Czechowicz JA, Messner AH, Alarcón J, Roca LK, Rodriguez MML, et al. High prevalence of hearing impairment in HIV-infected Peruvian children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(2):259-65.
4. Matas CG, Angrisani RG, Magliaro FCL, Segurado AAC. Audiological manifestations in HIV-positive adults. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(7):469-75.
5. Christopher N, Edward T, Sabrina BK, Agnes N. The prevalence of hearing impairment in the 6 months–5 years HIV/AIDS-positive patients attending pediatric infectious disease clinic at Mulago Hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(2):262-5.
6. Matas CG, Iorio MCM, Succi RC. Auditory disorders and acquisition of the ability to localize sound in children born to HIV-positive mothers. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(1):10-4.

7. Assuiti LFC, Lanzoni GMM, Santos FC, Erdmann AL, Meirelles BHS. Hearing loss in people with HIV/AIDS and associated factors: an integrative review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):248-55.
8. Ensink RJH, Kuper H. Is hearing impairment associated with HIV? A systematic review of data from low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health.* 2017;22(12):1493-504.
9. Sanjar FA, Queiroz BEUP, Miziara ID. Otolaryngologic manifestations in HIV disease - clinical aspects and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(3):391-400.
10. Olusanya BO, Neumann KJ, Saunders JE. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. *Bull World Health Organ.* 2014;92(5):367-73.
11. Olusanya BO, Solanke OA. Maternal and neonatal factors associated with mode of delivery under a universal newborn hearing screening programme in Lagos, Nigeria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:41.
12. Kallail KJ, Downs DW, Scherz JW. Communication disorders in individuals with HIV/AIDS. *Kans J Med.* 2008;1(3):62-9.
13. Hrapcak S, Kuper H, Bartlett P, Devendra A, Makawa A, Kim M, et al. Hearing loss in HIV-infected children in Lilongwe, Malawi. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161421.
14. Knox J, Arpadi SM, Kauchali S, Craib M, Kvalsvig JD, Taylor M, et al. Screening for developmental disabilities in HIV positive and HIV negative children in South Africa: Results from the Asenze Study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199860.
15. Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLMC, Nobrega M. Multiprofessional committee on auditory healthy: COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(1):121-8.
16. Torre III P, Yao TJ, Zeldow B, Williams P, Hoffman HJ, Siberry GK; The Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Distortion product otoacoustic emission data in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children and adolescents in the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(3):276-8.
17. Maro II, Fellows AM, Clavier OH, Gui J, Rieke CC, Wilbur JC, et al. Auditory impairments in HIV-infected children. *Ear Hear.* 2016;37(4):443-51.
18. Torre III P, Cook A, Elliott H, Dawood G, Laughton B. Hearing assessment data in HIV-infected and uninfected children of Cape Town, South Africa. *AIDS Care.* 2015;27(8):1037-41.

19. Torre III P, Zeldow B, Hoffman HJ, Buchanan A, Siberry GK, Rice M, et al. Hearing loss in perinatally human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed but uninfected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):835-41.
20. Rezende CEB, Rodrigues REC, Haddad L, Yoshimura R, Rappaport PB. Otologic manifestation in child with acquired immunodeficiency syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2004;70(1),129-32.
21. Palacios GC, Montalvo MS, Fraire MI, Leon E, Alvarez MT, Solorzano F. Audiologic and vestibular findings in a sample of Human Immunodeficiency Virus type-1-infected Mexican children under highly active antiretroviral therapy. *Int J Ped Otorhinolaryngol*. 2008;72(11),1671-81.
22. Martins RHG, Batista L, Souza ACV, Costa GA, Zuliani A, Olbrich Neto J. Otolaryngologic manifestations in children with AIDS. *Rev Bras Otorrinolaryngol*. 2011;67(2):204-11.
23. Matas CG, Santos Filha VAV, Juan KR, Pinto FR, Gonçalves IC. Audiological manifestations in children and adults with AIDS. *Pro Fono*. 2010;22(3):269-74.
24. Nakku D, Nyaiiteera V, Llowet E, Nanseera D, Nakalema G, Westerberg B, et al. HIV status and hearing loss among children between 6 and 12 years of age at a large urban health facility in south western Uganda. *Int J Ped Otorhinolaryngol*. 2017;101:172-7.
25. Buriti AKL, Oliveira SHS, Muniz LF. Hearing loss in children with HIV/AIDS. *CoDAS*. 2013;25(6):513-20.
26. Siberry GK, Abzug ML, Nachman S, Dominguez KL, Handelsman E, Mofenson L, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):i–KK4.
27. Buriti AKL, Oliveira SHS, Muniz LF, Soares MJGO. Evaluation of hearing health in children with HIV/AIDS. *Audiol Commun Res*. 2014;19(2):105-11.
28. Khoza-Shangase K. An analysis of auditory manifestations in a group of adults with aids prior to antiretroviral therapy. *Afr J Infect Dis*. 2011;5(1):11-22.
29. Mukherjee D, Das C, Khaowas AK, Basu S. HIV and ENT. *J Indian Med Assoc*. 2015;113(10):105-9.

30. Chidziva C, Matsekete J, Bandason T, Shamu S, Dzongodza T, Matinhira N. Hearing impairment and deafness among HIV infected children and adolescents in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med.* 2017;61(9/12):56-61.
31. Tiedt NJ, Butler IRT, Hallbauer UM, Atkins MD, Elliott E, Pieters M, et al. Paediatric chronic suppurative otitis media in the Free State Province: clinical and audiological features. *S Afr Med J.* 2013;103(7):467-70.
32. Ianacone DC, Smith AF, Casselbrandt ML, Ensink RJH, Buchinsky F, Melaku A, et al. Prevalence of chronic ear disease among HIV+ children in Sub-Saharan Africa. *Int J Otorhinolaryngol.* 2017;103:133-6.
33. Schouten JT, Lockhart DT, Rees TS, Coller AC, Marra CM. A prospective study of hearing changes after beginning zidovudine or didanosine in HIV-1 treatment-naïve people. *BMC Infect Dis.* 2006;6:28.
34. Williams PL, Hazra R, Van Dyke RB, Yildirim C, Crain MJ, Seage III GR, et al. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. *AIDS (London, England).* 2016;30(1):133-44.
35. Gurney TA, Murr AH. Otolaryngologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36(4):607-24.
36. Mcneilly LG. HIV and Communication. *J Communication Dis.* 2005;38:303-10.
37. Donald KA, Walker KG, Kilborn T, Carrara H, Langerak NG, Eley B, et al. HIV Encephalopathy: Pediatric case series description and insights from the clinic coalface. *AIDS Res Ther.* 2015;12(1):2.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL AUDIOLÓGICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS HIV-POSITIVOS

**Pesquisador:** CONCEIÇÃO DE MARIA PEDROZO E SILVA DE AZEVEDO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 46977815.6.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.175.254

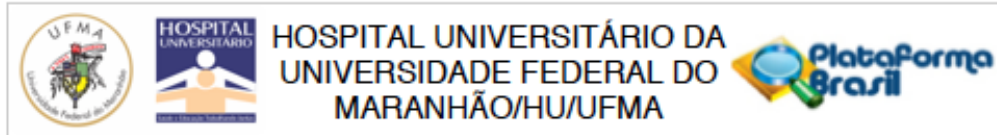
**Data da Relatoria:** 14/08/2015

#### Apresentação do Projeto:

A terapia antirretroviral tem prolongado a expectativa de vida de indivíduos com HIV (human immunodeficiency virus), entretanto a literatura aponta para o aumento do espectro de doenças agudas e crônicas, especialmente em vias aéreas, como sinusites e otites. As otites agudas podem causar perda auditiva condutiva temporária e também permanente. Questiona-se também perda auditiva neurosensorial por diversos fatores. No entanto, os poucos estudos disponíveis têm achados conflitantes, utilizando testes subjetivos e com pequeno número de pacientes. Como as consequências psicossociais da perda auditiva podem ser devastadoras, especialmente em crianças, necessita-se de mais estudos que norteiem medidas, especialmente de baixo custo, para prevenção, diagnóstico precoce e reabilitação para diminuir as limitações impostas pela perda auditiva causada pela HIV. Caracterizar os parâmetros audiométricos de crianças de 18 meses a 5 anos de idade com diagnóstico de HIV atendidas em instituição de saúde referência no Maranhão. Será realizado um estudo transversal, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Grupo de estudo: crianças com diagnóstico de infecção pelo HIV com idade de 18 meses a 5 anos. Grupo controle: crianças sem diagnóstico de HIV. Os casos e os controles serão pareados por idade (30 pacientes estimados em cada grupo). Os pais ou responsáveis deverão assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responder questionário semi-estruturado padronizado. Após otoscopia, os pacientes serão encaminhados para realização de

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 65.020-070  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br





Continuação do Parecer: 1.175.254

testes audiométricos (emissões otoacústicas, imitanciométrica e audiometria de tronco encefálico). A análise estatística dos dados encontrados será realizada com por meio do programa Sphinx. As etapas deste trabalho serão executadas de set/15 a outubro/16). O aparelho de otoscopia e os custos de papelaria serão de responsabilidade da pesquisadora. Os aparelhos para os testes são de propriedade do Hospital Universitário UFMA. Fonte de financiamento: Próprio.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo primário**

Caracterizar os parâmetros audiométricos de crianças de 18 meses a 5 anos de idade com diagnóstico de HIV atendidas em instituição de saúde referência no Maranhão.

**Objetivos secundários**

- Verificar as condições de orelha média dos pacientes estudados;
- Avaliar a integridade da cóclea dos pacientes pediátricos estudados;
- Avaliar o tronco encefálico auditivo dos pacientes estudados;
- Relacionar os achados audiométricos com carga viral e contagem de linfócitos T CD4 dos pacientes estudados;
- Comparar as queixas e os achados dos exames empregados dos pacientes pediátricos com HIV e os do grupo controle HIV-negativos;
- Verificar a concordância entre os achados de normalidade e anormalidade dos diferentes testes em cada paciente estudado.

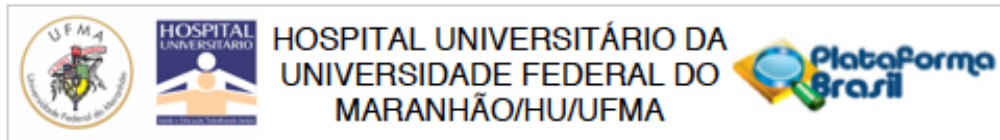
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

De acordo com os pesquisadores o risco consiste de dor leve durante a execução dos testes audiológicos, especialmente se a criança estiver agitada, mexendo muito a cabeça. Se isto ocorrer, não será possível realizar o exame e a criança não poderá participar do projeto. Para minimizar este risco, os exames poderão ser realizados durante o sono da criança ou contenção da mesma por parte dos pais. Outro risco é a quebra do sigilo e confidencialidade dos dados. Para minimizar este risco, apenas a equipe responsável pela pesquisa terá acesso aos dados coletados. Os dados serão organizados contendo apenas as iniciais dos pacientes avaliados, para evitar a identificação dos mesmos em caso do acesso dos dados a terceiros.

**Benefícios:**

**Endereço:** Rua Barão de Itapery nº 227  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 65.020-070  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.175.254

De acordo com os pesquisadores o benefício é o diagnóstico de alguma infecção ativa das orelhas ou da presença de cera de ouvido obstruindo o conduto auditivo, que é o canal para dentro das orelhas, durante a otoscopia. Se houver qualquer sinal de infecção ou de cerume que dificulte a otoscopia, a criança será prontamente encaminhada ao serviço de Otorrinolaringologia do HUUFMA-UPD para tratamento especializado com otorrinolaringologista. Após os exames, poderá ser feito o diagnóstico precoce de alterações auditivas

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo relevante pois busca caracterizar os parâmetros audiométricos de crianças de 18 meses a 5 anos de idade com diagnóstico de HIV atendidas em instituição de saúde referência no Maranhão, cujo entendimento desta questão pode contribuir para a elaboração de medidas preventivas, bem como políticas de diagnóstico precoce ou mesmo de reabilitação para diminuir as limitações impostas pela perda auditiva.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original em Word. O protocolo apresenta ainda as declarações de anuência, declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

**Recomendações:**

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

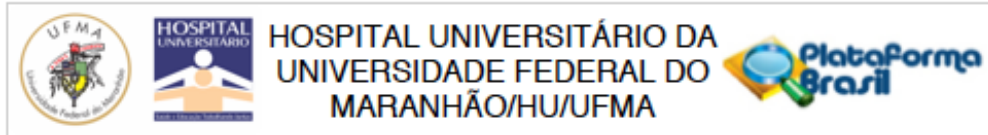
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227  
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070  
 UF: MA Município: SAO LUIS  
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.175.254

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 /2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 classifica o protocolo proposto na situação de APROVADO.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 07 de Agosto de 2015

---

**Assinado por:**

**Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa  
(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Barão de Itapery nº 227  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 65.020-070  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br