

Surdez Neurossensorial de Origem Infecciosa

Carlos A. Oliveira • Fayez Bahmad Jr. • André Luís Lopes Sampaio • Mercedes Fabiana dos Santos Araújo

Introdução

Histórico

Agentes infecciosos particularmente, vírus e bactérias, são comumente reconhecidos como causas de muitas desordens da orelha interna¹. Cada ano, alguns milhares de bebês nascem com algum grau de deficiência auditiva. Pelo menos 18% destes são sabidamente causados por infecção congênita viral e em porcentagem maior está a suspeita de apresentar uma causa infecciosa¹⁻³.

Schuknecht, a partir de análise clínicas e histopatológicas, evidenciou que boa parte dos distúrbios da orelha interna, caracterizados por surdez súbita e alterações no equilíbrio, deveriam ter causa viral. O quadro geralmente é de distúrbios periféricos auditivos e vestibulares associados a doenças respiratórias virais e, mais raramente, com doenças do sistema nervoso central².

Oliveira e Schuknecht¹ encontraram na coleção de ossos temporais da Massachusetts Eye and Ear Infirmary nove casos com perda auditiva profunda bilateral e cinco casos com perda unilateral, que foram detectados durante a infância. Seis dos nove casos de perda auditiva bilateral tinham a causa etiológica desconhecida do quadro de surdez, três apresentavam em seus prontuários diagnóstico de sarampo, dois na idade de 4 anos e um na idade

de 5 anos. Um dos cinco casos de perda auditiva profunda unilateral tinha em seu prontuário diagnóstico de caxumba, outro caso apresentou febre persistente de origem obscura e os últimos três casos de perda auditiva unilateral não tinham etiologia definida.

Os achados histopatológicos *post mortem*, por meio de análise dos ossos temporais destes indivíduos, descartaram: (1) comprometimento vascular, (2) complexos imunes aderidos aos tecidos da orelha interna sugerindo doença autoimune (sem envolvimento de outros órgãos), (3) malformações embrionárias e/ou defeitos de desenvolvimento, (4) labirintite bacteriana meningocócica. Quando comparados com achados histopatológicos de pacientes com suspeita de etiologia viral, os achados dos casos sem suspeita dessa etiologia oferecem claras características de labirintite viral. De fato, esses 14 casos estudados apresentavam claros indícios de labirintite viral. Os pesquisadores concluíram então que não havia diferenças significativas entre a patologia da perda auditiva profunda, descoberta na infância, associada a doenças febris sem diagnóstico etiológico, quando comparada a casos que apresentam diagnóstico etiológico confirmado de sarampo ou caxumba. Sugeriram, portanto, que a patologia da orelha interna poderia ser causada por labirintites virais subclínicas. A perda neuronal estava presente em

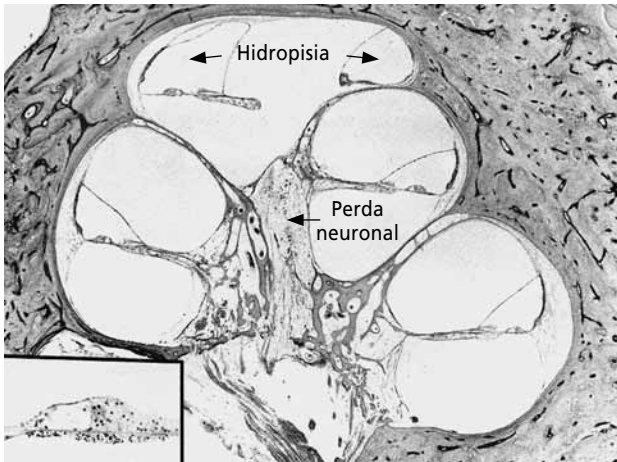


Figura 17.1 – Corte mediomodiolar em paciente com surdez neurosensorial profunda após quadro febril na infância. O quadro é compatível com cocleíte viral. (Publicada com permissão de *Laryngoscope*.)

todos os casos em graus variados. Degeneração cocleossacular foi em regra a patologia encontrada em todos os casos estudados. Houve uma correlação positiva entre a preservação da população dos neurônios cocleares e vestibulares (Figs. 17.1 e 17.2).

Cem casos de surdez neurosensorial súbita foram relatados e evidenciaram-se títulos elevados de anticorpos antivirais em boa parte deles. O vírus da caxumba foi isolado de fluidos da orelha interna de um paciente após caso de surdez neurosensorial súbita.

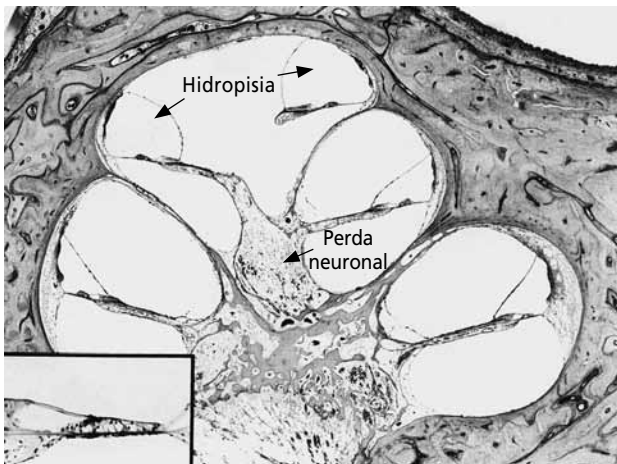


Figura 17.2 – Corte mediomodiolar de paciente com surdez profunda na infância sem história de quadro infeccioso. A histopatologia é idêntica à da Figura 17.1, que tinha história de infecção associada à surdez. (Publicada com permissão de *Laryngoscope*.)

Epidemiologia e Definições

Todos os anos, 10 a cada 100.000 indivíduos são acometidos por surdez súbita, que pode ser unilateral ou bilateral, do tipo neurosensorial, provocando surdez de variada intensidade. Novamente, os agentes infecciosos são os maiores suspeitos de serem a causa. A labirintite bacteriana com surdez profunda ocorre em 10% das pessoas com meningite bacteriana.

Mesmo cientes de que os agentes infecciosos são importantes causas etiológicas para distúrbios do labirinto, é muito difícil a comprovação de que um determinado agente infeccioso foi de fato quem, isoladamente, causou toda a doença em questão (Quadros 17.1 e 17.2).

Baseando-se em evidências clínicas e histopatológicas algumas etiologias virais de distúrbios da orelha interna estão mais bem estabelecidas (rubéola, sarampo e infecção por citomegalovírus). Outras ainda não estão muito bem estabelecidas como neuronite vestibular, infecções por vírus do herpes simples (*herpes simplex vírus*), surdez súbita. A etiologia viral foi proposta para justificar alguns outros distúrbios do labirinto, como síndrome de Ménière e otosclerose, porém estas necessitam de melhor comprovação causal³.

Concluindo, é muito difícil estabelecer quando um determinado vírus é a causa de surdez ou vertigem de um paciente.

Reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) tornou-se uma ferramenta muito útil na detecção de ácidos nucleicos de agentes infecciosos em tecido humano. Infelizmente a PCR é difícil de usar em tecidos, como o osso temporal, que devem ser fixados em formalina e descalcificados por meses com ácido nítrico. A fixação com formalina promove um evento chamado *cross-links*, que são ligações aleatórias tanto de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*), e o ácido nítrico danifica os ácidos nucleicos. Entretanto, a PCR é útil para analisar pequenas quantidades de perilinfa fresca removida durante cirurgia ou necropsia. Até o momento, permanece uma controvérsia em relação ao valor da detecção de DNA de herpes-vírus latente nos tecidos humanos. Vários estudos têm detectado o DNA de herpes-vírus em neurônios em necropsias de indivíduos previamente saudáveis, assintomáticos, incluindo tronco cerebral, córtex cerebral e gânglios espiral e vestibular.

Quadro 17.1 – Razões da dificuldade de comprovação da causa infecciosa para surdez congênita

- O exame otológico e a análise da audição demonstram o grau do déficit funcional da orelha interna, porém raramente estabelecem uma causa específica
- Tomografia computadorizada evidencia o labirinto ósseo, mas não é capaz de mostrar o labirinto membranoso e o nervo facial
- A resolução da ressonância nuclear magnética com contraste de conduto auditivo interno e labirinto membranoso atualmente ainda é insuficiente para demonstrar com clareza detalhes do labirinto que ajudem na elucidação diagnóstica do agente etiológico
- A orelha interna está incrustada dentro do osso mais denso de todo o corpo, fazendo com que os procedimentos, como isolamento e cultura viral de líquido da orelha interna ou de tecidos, como gânglio espiral ou vestibular, sejam praticamente impossíveis
- Surdez súbita e vertigem aguda raramente são fatais; portanto, necropsias de tecido da orelha interna são um procedimento raro
- O osso temporal leva vários meses para se descalcificar e possibilitar sua análise histopatológica; além disso, as substâncias químicas em geral utilizadas na preparação do tecido dificultam o estudo imuno-histoquímico
- Estudos sorológicos podem determinar se um indivíduo foi infectado por um determinado vírus, porém não provam se o vírus em questão causou dano ao labirinto
- Estudos sorológicos de vírus, como o do herpes simples (HSV), são difíceis de interpretar, pois estudos científicos evidenciaram que mesmo pacientes assintomáticos podem ter aumento do título e posterior queda durante a vida sem apresentar nenhuma doença⁹
- O isolamento viral na boca ou em secreção de nasofaringe não implica necessariamente em que este agente etiológico tenha sido o causador da alteração do labirinto; por exemplo, o HSV e o adenovírus são comumente latentes no homem e podem ser intermitentemente isolados na orofaringe¹⁰
- Os vírus do herpes simples e da varicela-zóster (e outros herpesvírus) podem ficar latentes na população neuronal e nunca se reativarem durante a vida do indivíduo; portanto, a detecção de ácido nucleico por reação em cadeia da polimerase (PCR) nesses neurônios não prova que o vírus tenha sido o causador da doença no labirinto

Até o momento, somente alguns poucos agentes infecciosos foram isolados de tecidos do labirinto humano. Citomegalovírus (CMV) e vírus da caxumba foram isolados da perilinfa. Antígenos do CMV têm sido detectados por imuno-histoquímica em tecidos da orelha interna. Por meio de identificação

Quadro 17.2 – Critérios de provas de causalidade de infecção da orelha interna

- Associação clínica do agente infeccioso com uma síndrome vestibular e/ou coclear
 - Estudos epidemiológicos do agente infeccioso e da síndrome
 - Estudos clínicos da síndrome e isolamento do agente infeccioso em outros tecidos ou aumento nos títulos de anticorpos
- Evidência clara do agente infeccioso por isolamento do agente no tecido da orelha interna
 - Isolamento do agente infeccioso em perilinfa, endolinfa, orelha interna, gânglios espiral e coclear
 - Demonstração imuno-histoquímica de antígenos específicos em tecidos da orelha interna
 - Demonstração por reação em cadeia da polimerase (PCR) do DNA de agentes infecciosos específicos (excluindo os vírus que podem estar latentes) em tecidos da orelha interna
 - Demonstração por PCR do RNA (vRNA) ou RNA mensageiro (mRNA) (excluindo mRNA de fatores de transcrição associados a vírus latentes) em tecidos da orelha interna
 - Demonstração histológica por microscopia eletrônica de agentes infecciosos ou pela microscopia comum, por meio de corpos de inclusão ou células características além do isolamento do agente em outros tecidos
- Em modelos animais, a demonstração de que o agente infeccioso sob suspeição é capaz de causar similar lesão auditiva ou vestibular, além de outras doenças da orelha interna

morfológica de agentes infecciosos do labirinto foram descritos algumas bactérias, fungos e *Treponema pallidum*. Célula gigante multinucleada típica do sarampo foi identificada na escala vestibular.

Acredita-se que agentes infecciosos não estejam normalmente presentes no labirinto membranoso; portanto, o isolamento do agente na orelha interna tem considerável significado etiológico. Entretanto, esta lógica não é totalmente segura. Cobaias sadias podem albergar o herpes-vírus em neurônios do gânglio espiral.

Muitos agentes infecciosos têm sido associados a surdez congênita e vertigem. Em boa parte desses agentes infecciosos, a associação se criou a partir de relatos de caso de surdez e vertigem agudas que se desenvolveram durante uma infecção sistêmica. Em alguns casos (por exemplo, sarampo) a associação epidemiológica ocorre entre infecção sistêmica de um paciente com subsequente surdez ou vertigem.

Os autores deste capítulo se propõem a atualizar os conceitos a respeito de infecções de orelha interna por meio de uma ampla e atual revisão da literatura.

Quadro 17.3 – Agentes infecciosos associados à surdez neurosensorial e/ou vertigem adquiridas*

- Vírus
 - Caxumba
 - Vírus do herpes simples
 - Epstein-Barr
 - Varicela-zóster
 - Vírus da hepatite
 - Adenovírus
 - Enterovírus
 - Sarampo
 - Febre amarela
 - Catapora
 - Vírus da *influenza* B
 - Vírus da *influenza* A
 - *Parainfluenza*
 - Encefalite equina do oeste
 - Rubéola
- Bactérias
 - *Borrelia burgdorferi*
 - *Treponema pallidum*
- *Rickettsia*
 - *Rickettsia prowazekii*

* Em **negrito** as causas mais comuns.

O Quadro 17.3 lista agentes infecciosos que têm sido associados a surdez e vertigem, mas ainda necessitam completar o critério de prova de causalidade.

Perda Auditiva Congênita

Citomegalovírus

Quadro Clínico

Citomegalovírus (CMV) é a causa infecciosa mais comum de surdez congênita nos Estados Unidos, somando mais de 4.000 casos de surdez neurosensorial a cada ano. A incidência de infecção por CMV é de 1 a 2 casos por 100 nascimentos vivos. Felizmente, < 5% de todos os casos de infecção congênita pelo CMV levam à infecção grave, chamada de doença de inclusão por CMV congênita. Neste caso, trata-se de uma infecção que compromete múltiplos órgãos, e a incidência de surdez neurosensorial chega a 50% em crianças que sobrevivem ao período neonatal. A perda auditiva é bilateral, relativamente simétrica e em geral severa. Ela é preferencialmente em altas frequências.

A maioria das infecções congênicas (> 95%) pelo CMV é silenciosa, e o recém-nascido é aparentemente

normal ao nascimento. Quando 12.371 recém-nascidos passaram por triagem para a presença de CMV na urina, o que comprovaria a condição de infecção congênita, a incidência de perda auditiva neurosensorial foi de 1,1 de 1.000 nascimentos vivos. Perda auditiva bilateral severa foi encontrada em metade destes pacientes (0,6 de 1.000 nascimentos vivos). Cinco a 15% das crianças nascidas com a infecção silenciosa por CMV e audição normal no período neonatal apresentaram subsequentemente perdas auditivas de leve a moderada de caráter progressivo. Ocasionalmente, essas crianças progrediam para perda auditiva profunda em uma ou ambas as orelhas.

Diagnóstico

A infecção congênita por CMV é diagnosticada em crianças sintomáticas e assintomáticas por meio de isolamento do CMV da urina fresca durante as duas primeiras semanas de vida. O DNA do CMV também pode ser detectado por PCR da urina, sangue, líquido cefalorraquidiano e tecidos infectados (Quadro 17.4). Sessenta a 75% das crianças infectadas apresentam níveis detectáveis de anticorpos imunoglobulina M (IgM) anti-CMV no cordão umbilical ou no sangue. Anticorpos classe IgM implicam em síntese fetal, porque o anticorpo IgM materno não atravessa a placenta. Este teste sorológico é difícil de realizar e deve ser feito somente em laboratórios qualificados para esta forma de coleta. Citomegalovírus tem sido isolado de fluido amniótico de mães com feto congenitamente infectado. Após o primeiro ano de vida, o diagnóstico de CMV congênito é muito difícil. Crianças saudáveis podem adquirir a infecção viral assintomática, liberando vírus pela urina e com altos títulos de anticorpos. Como maioria das infecções maternas são assintomáticas, nenhum dado da história pode ser obtido da anamnese da mãe.

Patologia do Osso Temporal

Histopatologia do osso temporal foi relatada em pacientes com doença de inclusão citomegálica. Straus⁴

Quadro 17.4

 – Diagnóstico de citomegalovirose congênita

- Isolamento do citomegalovírus (CMV) da urina fresca durante as primeiras duas semanas de vida
- Detecção do DNA do CMV (PCR de urina, sangue, líquido cefalorraquidiano e tecidos infectados)

DNA = ácido desoxirribonucleico; PCR = reação em cadeia da polimerase.

encontrou em seis de nove ossos temporais, alterações patológicas compatíveis com labirintite viral. Dois destes apresentavam também comprometimento da população neuronal. Dentre os nove ossos temporais, dois não demonstraram nenhuma evidência de infecção, porém o CMV foi isolado por cultura de perilinfa. Nos ossos temporais com evidência de infecção, as inclusões citomegálicas foram vistas no epitélio do ducto coclear.

Estudos histopatológicos de crianças que morreram por doença de inclusão citomegálica demonstraram labirintite membranosa (Quadro 17.5). Células albergando inclusões foram identificadas nas porções auditiva e vestibular da orelha interna. Na cóclea, a lesão é geralmente mais grave no giro basal. A análise do órgão de Corti é sempre difícil devido às alterações decorrentes da autólise *post mortem*, mas as alterações mais comuns são a degeneração das células ciliadas e preservação da membrana tectorial. Ocorre comprometimento dos nervos coclear e vestibular nos gânglios espiral e vestibular (de Scarpa). Hidropisia da cóclea e sáculo, além de colapso da membrana de Reissner têm sido observados. Em um paciente com doença de inclusão citomegálica, uma camada espessa de células albergando as inclusões foi encontrada dentro da parede membranosa do utrículo.

Os ossos temporais das crianças com grave doença de inclusão citomegálica e surdez bilateral, que sobreviveram 14 anos, foram estudados. Alterações patológicas crônicas foram vistas em ambos os tecidos neuronais e não neuronais cocleares e vestibulares. A membrana de Reissner estava colapsada nos giros apicais. Atrofia da estria vascular e perda de células ciliadas cocleares foram observadas em todo o comprimento da membrana basilar. Regiões de neuroepitélio vestibular estavam degeneradas, além de terem muita fibrose nos espaços perilinfáticos vestibulares. Regiões de calcificações isoladas nos espaços perilinfáticos cocleares e vestibulares estavam presentes. A fibrose e as calcificações sugerem que alterações patológicas se desenvolveram em meses ou anos após a lesão aguda viral ter acontecido.

Em crianças que faleceram pela doença de inclusão citomegálica, o antígeno do CMV foi identificado no interior das células do labirinto membranoso por meio de coloração de anticorpos por imunofluorescência. Partículas de vírus pertencentes à família Herpesvirus têm sido evidenciadas no interior de células do labirinto membranoso por microscopia eletrônica.

CMV tem sido isolado da perilinfa obtida por necropsia de crianças portadoras de doença de in-

Quadro 17.5 – Achados histopatológicos mais comuns na citomegalovirose

- Na cóclea, a lesão geralmente é mais grave no giro basal
- Degeneração das células ciliadas e preservação da membrana tectorial
- Degeneração dos neurônios cocleares e vestibulares
- Hidropisia da cóclea e do sáculo
- Colapso da membrana de Reissner
- Células albergando as inclusões citomegálicas na parede membranosa do utrículo

clusão citomegálica. Além disso, CMV foi isolado da perilinfa de um bebê de 5 meses que morreu por infecção congênita por CMV, em que a morfologia da orelha interna estava normal à microscopia óptica. Em outro estudo de caso, entretanto, o CMV não foi isolado da perilinfa, e não foi encontrada nenhuma evidência de inclusões citomegálicas na orelha interna de uma criança com CMV e surdez bilateral, que sobreviveu 14 anos.

Tratamento

Ganciclovir tem sido administrado a crianças sintomáticas com infecção por CMV congênito. Geralmente, ocorre redução da excreção urinária de CMV que pode voltar a aumentar com a descontinuação da droga. Infelizmente, a maioria das lesões na orelha interna e encéfalo pela doença de inclusão citomegálica ocorre na vida intrauterina. Dessa forma, os medicamentos antivirais têm pouco efeito em prevenir ou melhorar a perda auditiva nesses pacientes.

Em um estudo de 30 bebês com doença de inclusão citomegálica, que foram submetidas a ganciclovir, 8mg/kg ou 12mg/kg endovenoso (EV) por 6 semanas, e tiveram a audição avaliada periodicamente por 6 meses, a audição estava inicialmente normal e se manteve normal em dois bebês; estava anormal e se tornou normal em três; estava inicialmente anormal e se manteve anormal em 14 e estava inicialmente normal e se tornou anormal em 11.

Infecções Experimentais da Orelha Interna por Citomegalovírus

A linhagem humana do CMV não foi capaz de infectar o labirinto de pequenos animais. A linhagem do CMV de porquinhos-da-índia revelou-se capaz de infectar primariamente estruturas perilinfáticas da cóclea e vestibulo com graus variados de degeneração

do órgão de Corti. Em porquinhos-da-índia, o CMV foi inoculado diretamente no interior do giro basal da cóclea, resultando em amplo processo inflamatório e inclusões citomegálicas no interior do ducto perilinfático com graus variáveis de degeneração secundária do órgão de Corti. Essas linhagens virais foram capazes de infectar neurônios no gânglio espiral e vestibular. O CMV em cobaias demonstrou ser capaz de alcançar a cóclea através das vias endovenosas e transplacentária. A análise eletrofisiológica da cóclea e do VIII nervo craniano demonstraram objetivamente a perda auditiva em cobaias infectadas.

Imunização prévia de cobaias com o CMV foi capaz de proteger animais adultos da perda auditiva após infecção viral provocada. Ganciclovir, quando administrado antes do contato com o vírus, também protegeu a cóclea de alterações histopatológicas e consequente perda auditiva.

CMV murino também foi capaz de infectar *in vitro* culturas de labirintos fetais explantados. Entretanto, o vírus infectou principalmente células não epiteliais fora da membrana basal, contornando o espaço endolinfático.

Até o momento, todos os modelos experimentais diferem da infecção da orelha interna humana, pois nos modelos animais o vírus infecta primariamente células do sistema perilinfático, enquanto na infecção humana pelo CMV ele infecta primariamente as células do sistema endolinfático.

Rubéola

Quadro Clínico

A infecção por rubéola em gestantes, como causa de surdez neonatal, foi reconhecida pela primeira vez durante a epidemia australiana em 1939. Foi descrita pela primeira vez por Swan *et al.*, em 1943. Entre 1964 e 1965 durante a epidemia norte-americana de rubéola, > 12.000 crianças apresentaram perda auditiva e rubéola congênita. Desde a introdução da vacina para rubéola, o número de casos em países desenvolvidos tem diminuído dramaticamente, mas ainda ocorrem. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, os casos continuam a ocorrer, principalmente em locais onde a vacina ainda não é distribuída gratuitamente para a população. Nos Estados Unidos, de 1990 até 1999, 117 casos de rubéola congênita foram identificados. A maioria das mães das crianças infectadas eram jovens, hispânicas e estrangeiras.

A infecção materna pela rubéola, durante o primeiro trimestre de gestação, põe o feto em alto risco de

infecção congênita e consequente perda auditiva. Além da perda auditiva, essas crianças frequentemente apresentam malformações cardíacas, déficit auditivo e retardo mental. Aproximadamente 50% das crianças nascidas com rubéola congênita sintomática apresentam perda auditiva. Crianças infectadas com rubéola durante o segundo e terceiro trimestres com frequência nascem com infecção silenciosa e aparentam estar saudáveis ao nascimento. Infelizmente 10 a 20% dessas crianças posteriormente são diagnosticadas como portadoras de perda auditiva.

Perda Auditiva

A infecção congênita por rubéola envolvendo a orelha interna geralmente resulta em perda auditiva bilateral, com frequência assimétrica. Em uma série de 8.168 crianças com perda auditiva decorrente de rubéola congênita, 55% apresentaram perda auditiva profunda (91dB ou mais – ISO [International Organization for Standardization]), 30% perda auditiva severa (71 a 90dB) e 15% perda auditiva leve a moderada (< 70dB). Os audiogramas da maioria das crianças eram em platô, com perdas em todas as frequências, mas alguns casos apresentaram perda auditiva principalmente em frequências médias entre 500 e 2.000Hz, área de frequências da fala.

Crianças com surdez por rubéola apresentam pobre discriminação de fala, e em alguns casos perda auditiva progressiva. Algumas crianças apresentam déficit no desenvolvimento da fala, mas ainda podem ter médias tonais próximas do normal, o que sugere comprometimento neuronal ou falha na percepção auditiva central. Raramente, adultos que apresentaram infecção por rubéola desenvolvem perda auditiva.

O sistema vestibular parece ser comprometido em menores proporções que o sistema auditivo. A estimulação calórica com água fria evidencia que algumas crianças apresentam respostas calóricas diminuídas em uma ou ambas as orelhas. Crianças mais velhas com rubéola congênita têm demonstrado incoordenação motora, quando comparadas a crianças de mesma idade. A maioria dessas crianças tem retardo mental e espasticidade, tornando a análise vestibular ainda mais difícil.

Diagnóstico

Rubéola congênita pode ser diagnosticada por: (1) isolamento do vírus da rubéola ou detecção do RNA específico da rubéola da urina ou cultura de orofarin-

Quadro 17.6 – Diagnóstico etiológico de rubéola congênita

- Isolamento do vírus da rubéola ou detecção do RNA específico da rubéola na urina ou cultura de orofaringe durante as primeiras semanas de vida
- Identificação de anticorpos IgM contra rubéola no sangue de neonatos
- Títulos elevados de anticorpos antirrubéola em uma criança não vacinada durante os primeiros meses de vida

RNA = ácido ribonucleico.

ge durante as primeiras semanas de vida; (2) identificação de anticorpos IgM contra rubéola no sangue de neonatos; ou (3) títulos aumentados de anticorpos antirrubéola em uma criança não vacinada durante os primeiros meses de vida (Quadro 17.6).

A identificação de anticorpos IgM contra rubéola é difícil e deve ser realizada apenas em laboratórios qualificados. Em crianças com mais de 1 ano de idade, a rubéola congênita é difícil de diagnosticar, porque muitas dessas crianças receberam a vacina contra a rubéola. A história materna de *rash* cutâneo durante a gravidez é insuficiente para estabelecer ou descartar o diagnóstico. A rubéola congênita é diagnosticada intraútero por meio de isolamento viral do fluido amniótico.

Infelizmente não há tratamento específico para esses pacientes, pois não existem drogas antivirais, antirrubéola à disposição. O tratamento é direcionado de forma a minimizar as consequências da perda auditiva.

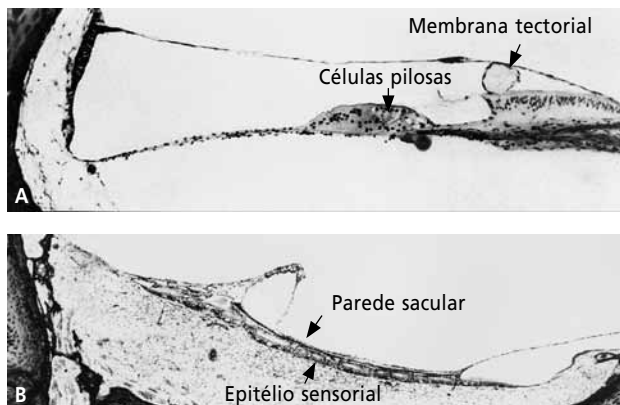


Figura 17.3 – (A e B) Corte histológico de osso temporal de pacientes com múltiplas malformações e com surdez profunda por rubéola materna. A membrana tectorial é totalmente deformada e não funciona. Há apenas 40% dos neurônios do gânglio espiral. Em (B) a parede do sáculo está colapsada sobre as otocônias que estão degeneradas, bem como a mácula do sáculo. (Publicada com permissão de *Laryngoscope*.)

Patologia do Osso Temporal

Alterações histopatológicas em ossos temporais de portadores de surdez por rubéola congênita, evidenciam achados característicos da infecção, porém não específicos (Quadro 17.7). A alteração predominante é a degeneração cocleossacular e atrofia em diferentes graus da estria vascular. A membrana de Reissner e a parede do sáculo podem estar reduzidas em volume ou até colapsadas (Fig. 17.3).

A membrana tectorial é frequentemente anormal e deslocada do órgão de Corti em direção ao limbo. A estria vascular mostra vários graus de atrofia. Geralmente estão presentes células inflamatórias na cóclea. Células com corpos de inclusão não ocorrem. O neuroepitélio vestibular e seus nervos geralmente estão saudáveis.

Até a elaboração deste capítulo não existiam modelos animais descritos na literatura para rubéola congênita.

Perda Auditiva Neurosensorial Adquirida

Surdez Neurosensorial Súbita

Quadro Clínico

Muitas causas de surdez neurosensorial súbita (SNSS) têm sido descritas em crianças e adultos. Apesar de existirem muitas definições, a maioria dos autores considera SNSS quando existe uma perda > 30dB em três frequências contíguas e que ocorre em até 3 dias. Surdez súbita afeta entre 5 e 20 pessoas por 100.000 a cada ano, ou aproximadamente 4.000 novos casos anualmente nos Estados Unidos.

Quadro 17.7

 – Achados histopatológicos mais comuns na rubéola congênita (Fig. 17.3)

- Degeneração cocleossacular
- Atrofia em diferentes graus da estria vascular
- Membrana de Reissner e a parede do sáculo podem estar reduzidas em volume ou até colapsadas
- A membrana tectorial costuma ser deslocada do órgão de Corti em direção ao limbo
- Em geral existem células inflamatórias na cóclea
- Não há células com corpos de inclusão
- O neuroepitélio vestibular e seus nervos geralmente estão saudáveis

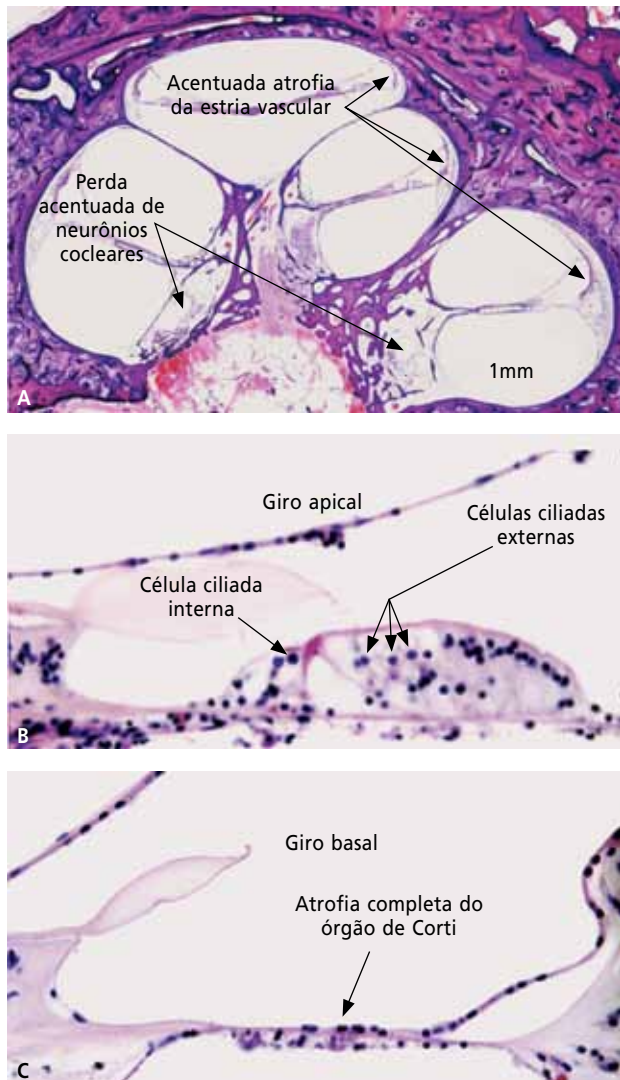


Figura 17.4 – (A a C) Corte médio modiolar da cóclea de paciente com história de surdez súbita. Há grande atrofia da estria vascular, perda total do órgão de Corti em turnos basais, perda acentuada de neurônios no gânglio espiral.

A perda auditiva é quase sempre unilateral e é comumente associada a zumbido e plenitude auricular. A verdadeira incidência da surdez súbita no Brasil é provavelmente subestimada, porque muitos que recuperam a audição precocemente (em poucos dias) em geral não procuram auxílio médico.

A incidência de SNSS grave é de 10 em 100.000 pessoas por ano. Muitos pacientes simplesmente acordam com a perda auditiva ou a perda se desenvolve entre minutos e algumas horas. A perda auditiva é unilateral em 90% dos casos. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta vertigem acompanhando a surdez súbita. A taxa de recuperação da audição varia de 45 a 60%. O período de recuperação usual

varia de dias a semanas. Após o primeiro mês, a recuperação é mínima.

Pacientes portadores de vertigem, em estudo realizado em nosso departamento, apresentaram taxas de recuperação inferior, quando comparadas aos pacientes que não apresentaram vertigem. A presença de vertigem tem sido associada ao pior prognóstico em vários outros estudos.

Ito *et al.*⁵ avaliaram 90 pacientes tratados para surdez súbita: pacientes com recuperação em até 2 semanas tinham maiores chances de ter maior recuperação posterior, pacientes com recuperação pobre em 2 semanas apresentaram melhoras insignificantes em acompanhamentos superiores a 1 mês. Lefebvre⁶ reportou que 100% dos pacientes tratados com corticoterapia para surdez súbita neurosensorial apresentaram recuperação em até 7 dias.

O grau de recuperação está associado a idade e severidade da perda auditiva inicial. Pacientes não tratados com < 40 anos de idade têm melhor taxa de recuperação. Para indivíduos com > 40 anos de idade, a taxa de recuperação geralmente é pequena, chegando a 30%.

A etiologia, história natural e tratamento desta entidade têm sido alvos de muita discussão há vários anos. O atual número de pacientes que apresentam recuperação espontânea da surdez súbita sem necessidade de atendimento médico ainda é desconhecido. A alta incidência de recuperação espontânea, em alguns estudos acima de 65%, também confunde as revisões sobre a eficácia terapêutica de um único agente ou uma nova intervenção terapêutica. Qualquer intervenção deve apresentar taxas de melhora superiores às supostas taxas de recuperação espontânea de 65%, em caso de nenhuma intervenção terapêutica. O tratamento de pacientes portadores de surdez súbita permanece variável entre os diferentes centros otológicos com a ausência de um protocolo universalmente aceito e praticado.

Mesmo que essa entidade não seja uma das mais comuns etiologias de surdez, o interesse destinado ao estudo da surdez súbita ainda é muito pequeno, talvez devido à sua característica reversível em boa parte dos casos.

Patologia do Osso Temporal

Os mecanismos envolvidos na surdez súbita ainda não estão bem claros, uma das razões é o fato de existirem apenas alguns poucos estudos em ossos temporais de pacientes que morreram durante o período agudo. Três hipóteses têm sido mais estudadas (Fig. 17.4).

Um mecanismo proposto é o de oclusão vascular gerando isquemia e necrose da cóclea ou gânglio espiral. Uma segunda hipótese sugere que a SNSS decorre de rupturas nas membranas da janela oval ou redonda, ou da membrana de Reissner entre a escala média (endolinfa) e a escala vestibular (perilinf), com colapso secundário dos compartimentos da orelha interna e degeneração subsequente do órgão de Corti.

A terceira hipótese é uma infecção viral das estruturas endolinfáticas cocleares ou gânglio espiral. Schuknecht² examinou os ossos temporais de 12 pacientes, em sua coleção, com surdez neurosensorial súbita idiopática e revelou os achados a seguir: vertigem em 47% dos casos; alterações histológicas foram identificadas no órgão de Corti (76%), membrana tectorial (53%), estria vascular (62%), neurônios cocleares (48%), sáculo (43%), fibrose com neoformação óssea ectópica (10%) e rupturas na membrana de Reissner ou janela oval e redonda (10%). Ele concluiu que a infecção viral do sistema endolinfático era a patogênese mais provável. Os principais achados histopatológicos encontrados em ossos temporais de portadores de SNSS estão relacionados no Quadro 17.8

Muitos estudos têm tentado definir causas infecciosas para a surdez neurosensorial súbita idiopática. Dois agentes etiológicos, caxumba e sarampo, têm sido reconhecidos há séculos como causa de perda auditiva adquirida em crianças. No caso de outros vírus, as suspeitas e associações ao caso clínico são feitas com base em elevações dos níveis séricos de títulos de anticorpos no período de convalescença ou em relatos de caso com isolamento do vírus candidato da nasofaringe ou boca. Além destes, a sífilis é sabidamente causadora de surdez súbita, e a doença de Lyme também pode causar quadro semelhante.

Até o momento, as associações com agentes infecciosos têm representado apenas uma pequena fração do número total de casos de surdez neurosensorial súbita.

Quadro 17.8 – Achados histopatológicos mais comuns em SNSS (Fig. 17.4)

- Destruição de células ciliadas internas e externas
- Atrofia de membrana tectorial
- Atrofia de estria vascular
- Degeneração de neurônios cocleares e vestibulares
- Degeneração sacular
- Fibrose com neoformação óssea ectópica
- Rupturas na membrana de Reissner, janela oval e redonda

SNSS = surdez neurosensorial.

Tratamento

Em um estudo duplo cego, placebo-controlado, Wilson⁷ demonstrou um benefício estatisticamente significativo com o uso de corticosteroides sistêmicos na recuperação da audição em pacientes portadores de surdez neurosensorial súbita. Outros estudos também comprovaram o benefício da corticoterapia sistêmica na recuperação da perda auditiva de portadores de surdez neurosensorial súbita. Entretanto, alguns pesquisadores publicaram resultados desanimadores em relação ao benefício do uso de corticosteroides sistêmicos, quando comparados ao placebo.

O exato mecanismo pelo qual os esteroides podem melhorar a audição ainda é desconhecido. Ambos receptores glicocorticoides e mineralocorticoides estão presentes na orelha interna. Alguns estudos têm demonstrado que o papel fundamental do uso de esteroides no tratamento da surdez súbita seria o de proteger a cóclea dos efeitos deletérios dos mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF, *tumor necrosis factor* α e fator nuclear *kappa* B, NF-kB) que estão aumentados durante processo infeccioso ou inflamatório propriamente, aumentar o fluxo sanguíneo coclear, proteger contra isquemia coclear, proteger contra perda auditiva induzida pelo ruído e regular a síntese de proteínas na orelha interna.

Estudos têm demonstrado que a estria vascular, que mantém a regulação da secreção de Na/K necessária para a manutenção do potencial endococlear, é um sítio de lesão na surdez súbita. A corticoterapia sistêmica melhora a função da estria vascular e pode preservar sua morfologia e, assim, teria o potencial de promover a recuperação da perda auditiva que ocorre na surdez súbita.

Muitos estudos têm revelado que a corticoterapia intratimpânica é um método seguro e não há nenhuma evidência de alterações histológicas decorrentes desse procedimento⁶. Tem sido demonstrado que a corticoterapia intratimpânica aumenta o fluxo sanguíneo coclear, previne a toxicidade por aminoglicosídeo, melhora a homeostase iônica necessária para a adequada função coclear. A corticoterapia intratimpânica revela-se com efeito protetor da estria vascular após otite média⁸. Em estudos de pacientes portadores de zumbido, dexametasona intratimpânica revelou-se ineficaz para a cura do sintoma, porém sem efeitos adversos para a função coclear avaliada através de emissões otoacústicas.

Outras etiologias para surdez súbita certamente existem. Em 1981, Oliveira⁹ embolizou capilares da



Figura 17.5 – Preparação de superfície da membrana basal mostrando êmbolo no vaso do lábio timpânico. Coloração com azul de metileno.

cóclea por meio da injeção de partículas de poliestireno copolímero no ventrículo esquerdo de chinchilas, demonstrou a presença das partículas nos capilares da cóclea em preparações de superfície coradas com azul de metileno injetado na aorta (Fig. 17.5) e demonstrou a composição iônica da perilinfã e endolinfã em vários intervalos de tempo após a embolização (Fig. 17.6). As alterações da composição iônica da perilinfã e endolinfã após embolização dos capilares certamente causariam perda súbita do potencial endolinfático e, portanto, surdez súbita. Este é, portanto, um modelo experimental de surdez súbita.

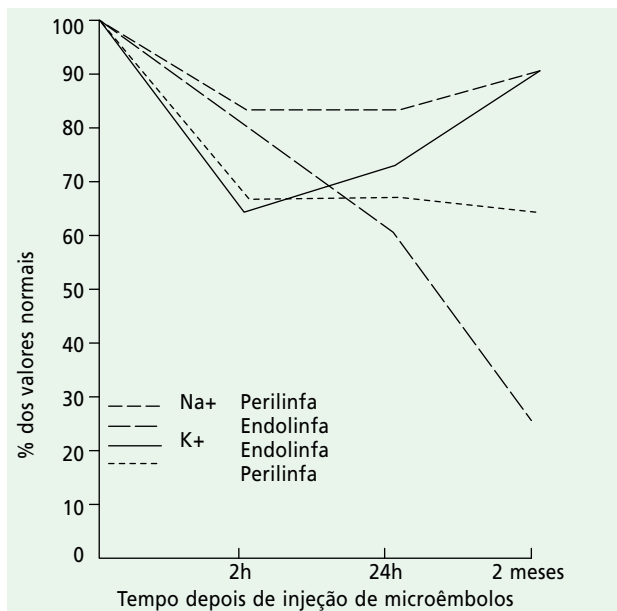


Figura 17.6 – Concentrações iônicas da perilinfã e da endolinfã em vários intervalos de tempo depois de embolização dos capilares da cóclea.

Caxumba

Quadro Clínico

O vírus da caxumba foi reconhecido pela primeira vez como causador de perda auditiva em 1860. Desde então é estimado que 5 entre 10.000 pacientes com caxumba desenvolvam perda auditiva. A disseminação da administração da vacina contra a caxumba em países desenvolvidos fez a incidência do vírus cair dramaticamente. Infelizmente a perda auditiva pelo vírus da caxumba continua a ocorrer em países em desenvolvimento como o Brasil, ou outros países ainda menos favorecidos que não apresentem grandes campanhas de vacinação em massa.

A perda auditiva associada à caxumba geralmente se desenvolve em crianças já no final do quadro de parotidite, mas pode ocorrer também de infecções subclínicas na ausência de parotidite.

O início da perda auditiva é geralmente rápido e unilateral em 80% dos casos. A perda auditiva é profunda nas frequências agudas. Zumbido e plenitude auricular geralmente estão presentes na orelha acometida. Em um paciente com caxumba aguda, a ressonância nuclear magnética de conduto auditivo interno com contraste revelou comprometimento do labirinto e VIII nervo craniano. A perda auditiva é geralmente profunda e irreversível. Entretanto, um estudo prospectivo realizado por Vuori *et al.*¹⁰ encontrou que a perda auditiva era transitória em alguns pacientes. Alguns pacientes apresentam vertigem que usualmente melhora em semanas, mas podem manter respostas calóricas reduzidas ou ausentes na orelha acometida permanentemente. A ausência de respostas calóricas também é encontrada em pacientes com surdez associada à caxumba com ou sem história de vertigem.

Diagnóstico

Caxumba é diagnosticada por: (1) isolamento do vírus da caxumba de saliva ou liquor ou detecção do RNA do vírus e/ou (2) elevação de quatro vezes ou mais dos títulos séricos de anticorpos anticaxumba entre amostras da fase aguda e do período de convalescença (Quadro 17.9). O vírus da caxumba foi isolado do fluido perilinfático de um paciente com perda auditiva neurosensorial unilateral associada à parotidite. Atualmente, não há medicação antiviral específica para tratamento da perda auditiva, o que está à disposição são os corticosteroides que geralmente estão associados à melhora auditiva em boa parte dos casos, apesar de ser um tratamento inespecífico.

Quadro 17.9 – Diagnóstico etiológico de caxumba

- Isolamento do vírus da caxumba da saliva ou liquor ou detecção do RNA viral
- Elevação de quatro vezes ou mais dos títulos séricos de anticorpos anticaxumba entre amostras da fase aguda e do período de convalescença

RNA = ácido ribonucleico.

A administração da vacina para caxumba, na infância, vai efetivamente prevenir subseqüentes infecções por caxumba na adolescência e fase adulta.

Patologia do Osso Temporal

Pacientes com perda auditiva associada à caxumba foram examinados. A cóclea evidenciou atrofia grave do órgão de Corti e estria vascular, com colapso parcial da membrana de Reissner no giro basal. A membrana tectorial, em um dos casos, estava espessada e deslocada do órgão de Corti. Os giros apicais da cóclea mostraram menor grau de lesões, apenas com perda ocasional de células ciliadas. Neurônios cocleares podem estar reduzidos na área do giro basal, justificando a perda auditiva

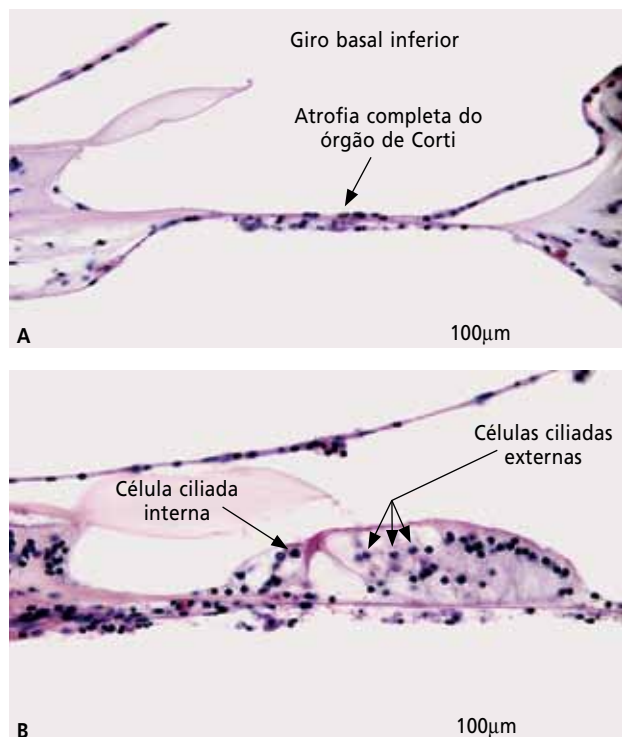


Figura 17.7 – (A e B) Corte histológico de osso temporal de paciente com surdez associada à caxumba. O órgão de Corti encontra-se totalmente atrofiado. Outra figura mostra as estruturas normais para comparação.

principalmente em frequências agudas. Lesões vestibulares mínimas foram observadas (Fig. 17.7 e Quadro 17.10).

Modelos Experimentais de Labirintite Viral pelo Vírus da Caxumba

O vírus da caxumba foi inoculado na orelha interna de *hamsters*, porquinhos-da-índia e macacos, e infectaram principalmente células não-euroepiteliais do labirinto membranoso, que incluem as células da membrana de Reissner, estria vascular e as células de suporte do órgão de Corti. No giro basal da cóclea, degeneração do órgão de Corti e lesão da estria vascular foram as lesões mais comuns. As células da orelha interna poderiam se infectar, se o vírus fosse inoculado diretamente na orelha interna ou se o vírus entrasse na via perilinfática através da escala timpânica pelo aqueduto coclear, após inoculação intracerebral. Porque o vírus poderia alcançar a perilinfa através do liquor neste modelo animal, a questão que nos aparece é se esta rota da infecção também poderia ocorrer em seres humanos.

Existem vários dados que apoiam essa hipótese. O vírus da caxumba provoca meningoencefalite em até um terço das crianças infectadas. O aqueduto coclear é mais frequentemente patente em crianças do que em adultos, e aquedutos cocleares dilatados têm sido reconhecidos por tomografia computadorizada (TC) em mais de 6% das crianças com perda auditiva neurosensorial congênita. Finalmente, a perda auditiva frequentemente se desenvolve a partir do final da primeira semana de parotidite, um tempo consistente com a disseminação do vírus da caxumba a partir do liquor infectado pela via do aqueduto coclear e escala timpânica. A disseminação do vírus através do liquor da orelha interna poderia também ocorrer pela via do VIII nervo craniano, pela via do conduto auditivo interno e

Quadro 17.10 – Achados histopatológicos mais comuns na caxumba

- Atrofia grave do órgão de Corti e estria vascular
- Colapso parcial da membrana de Reissner principalmente no giro basal
- Membrana tectorial espessada e deslocada do órgão de Corti
- Giros apicais da cóclea mostram menor grau de lesões, apenas com perda ocasional de células ciliadas
- Neurônios cocleares reduzidos na área do giro basal

Quadro 17.11 – Diagnóstico de sarampo

- Isolamento do vírus por cultura de secreção de orofaringe
- Detecção do RNA viral em tecido afetado do indivíduo
- Identificação dos antígenos do vírus do sarampo pela coloração por imunofluorescência de células epiteliais esfoliadas obtidas de *swab* de orofaringe, conjuntiva ou cavidade bucal
- Aumento demonstrado nos títulos de anticorpos por sorologia de quatro vezes quando comparadas com amostras da fase aguda e da fase de convalescência

pelo gânglio espiral. Contra estas hipóteses existe apenas um estudo que não encontrou correlação entre a perda auditiva e a meningite na caxumba.

Sarampo

Quadro Clínico

Um paramixovírus altamente contagioso é a causa do sarampo. Desde 1928, o sarampo é conhecido como possível causa de perda auditiva neurosensorial principalmente em crianças. A surdez por sarampo continua sendo uma causa importante de perda auditiva neurosensorial adquirida principalmente em países em desenvolvimento. E a sua incidência após sarampo é de cerca de 1 em 1.000 novos casos diagnosticados de sarampo.

Antes da introdução da vacina contra o sarampo em países em desenvolvimento, o vírus do sarampo causava 3 a 10% de todas as perdas auditivas em crianças. Agora o sarampo ocorre basicamente em países pobres sem programas de imunização.

O comprometimento do labirinto pelo vírus geralmente ocorre com o início súbito de perda auditiva neurosensorial bilateral concomitante ao *rash* cutâneo; pode ocorrer perda auditiva unilateral em algumas crianças, mas é incomum. Em um estudo abrangente, 45% das crianças apresentaram perda auditiva neurosensorial profunda bilateral e 55% apenas perda auditiva leve a moderada. O audiograma típico evidencia perda auditiva neurosensorial bilateral que pode ser assimétrica e principalmente em altas frequências. A perda auditiva geralmente é irreversível e em sua fase aguda pode estar acompanhada de vertigem e zumbido. Mais de 70% dos pacientes vão apresentar respostas ausentes ou diminuídas aos testes calóricos nas duas orelhas.

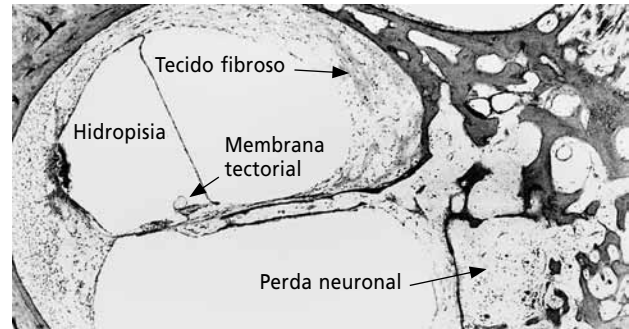


Figura 17.8 – Corte histológico da cóclea de paciente com surdez profunda ligada a sarampo. Há hidropisia endolinfática, tecido fibroso na *scala vestibuli*, deformidade da membrana tectorial e perda de neurônios no modíolo. (Publicada com permissão de *Laryngoscope*.)

Diagnóstico

Sarampo pode ser diagnosticado por (1) isolamento do vírus mediante cultura de secreção de orofaringe; (2) detecção do RNA viral em tecido afetado do indivíduo; (3) identificação dos antígenos do vírus do sarampo por coloração por imunofluorescência de células epiteliais esfoliadas obtidas de *swab* de orofaringe, conjuntiva, ou cavidade bucal; e/ou (4) demonstração de aumento nos títulos de anticorpos por sorologia de quatro vezes, quando comparadas às amostras da fase aguda com a fase de convalescência (Quadro 17.11). Até o momento, nenhuma medicação antiviral demonstrou ser eficaz no tratamento da surdez por sarampo. Ainda não está claro se a administração de corticosteroides seria benéfica.

Patologia do Osso Temporal

Apenas alguns poucos ossos temporais foram analisados de pacientes com perda auditiva associada ao sarampo⁸. O principal achado histopatológico é a degeneração neurosensorial na cóclea e no sistema vestibular. A degeneração coclear é mais grave no giro basal. A membrana tectorial apresenta-se espessada e distorcida. A atrofia da estria vascular foi observada principalmente no giro basal. O sáculo apresenta-se colapsado e a parede membranosa está aderida ao epitélio macular degenerado. A mácula utricular e a crista ampular geralmente demonstram alterações pequenas. Células gigantes multinucleadas são características da infecção por sarampo (Fig. 17.8 e Quadro 17.12).

Modelo Experimental de Labirintite pelo Vírus do Sarampo

Infecções experimentais com o vírus do sarampo em *hamsters* demonstraram que o vírus causa infecção na orelha interna principalmente vista nas estruturas sensoriais da cóclea, utrículo, sáculo e canais semicirculares. Ambos os neurônios cocleares e vestibulares foram infectados e os antígenos virais foram identificados na extremidade distal da cóclea. Células gigantes típicas do vírus foram vistas no interior do órgão de Corti e neurônios cocleares.

Otosclerose

Muitos estudos¹¹ mostram que:

- Focos de otosclerose contêm células imunocompetentes.
- Presença de autoanticorpos contra colágenos II e IX no soro de pacientes com otosclerose.
- Osteoblastos e pré-osteoblastos de focos de otosclerose têm estruturas filamentosas semelhantes ao nucleocapsídeo de paramixovírus.
- Estudos imunológicos confirmam expressão de nucleocapsídeos do vírus do sarampo em condrócitos, osteócitos, osteoblastos e tecido conjuntivo de focos de otosclerose.

Existe, portanto, a possibilidade de otosclerose ser, de algum modo, ligada ao vírus do sarampo. Entretanto:

- Tentativas de cultivar o vírus do sarampo a partir de focos de otosclerose falharam.
- Tentativas de localizar o vírus do sarampo por hibridização *in situ* em focos de otosclerose também falharam.

Quadro 17.12 – Achados histopatológicos mais comuns no sarampo

- Degeração neurosensorial da cóclea e do sistema vestibular
- A degeneração coclear é mais grave no giro basal
- A membrana tectorial apresenta-se espessada e distorcida
- Atrofia da estria vascular principalmente no giro basal
- Células gigantes na endolinfa aderidas à estria vascular

A otosclerose seria uma doença com predisposição genética e o vírus do sarampo seria o fator desencadeante.

Esta é uma discussão ativa no momento, alguns pesquisadores acreditam que esta ligação existe efetivamente, mas nada está definitivamente comprovado. Detalhes desta discussão serão omitidos deste texto por razões de espaço. Mais detalhes aparecerão no capítulo 14 sobre Otosclerose certamente.

Hidropisia Endolinfática Tardia (Delayed Endolymphatic Hydrops)

Schuknecht *et al.*¹¹ descreveram os achados histopatológicos em dois casos de aparecimento de surdez contralateral anos após a perda profunda de audição em uma orelha. Os achados eram compatíveis com os da doença de Ménière (hidropisia endolinfática) e eles aventaram a hipótese da doença de Ménière ser causada por vírus. Isto nunca foi provado, mas a hidropisia endolinfática retardada é uma entidade clínica aceita amplamente hoje em dia: depois de anos de perda neurosensorial profunda em uma orelha, por causa provavelmente virótica, sintomas de hidropisia endolinfática aparecem na orelha contralateral.

Febre Lassa

A febre Lassa é uma adenovirose típica da África Ocidental e que incide em aproximadamente 100.000 indivíduos anualmente¹². O contágio ocorre por meio da urina contaminada de roedores.

Quadro Clínico

Trata-se de uma febre hemorrágica que cursa com meningite asséptica. A doença é caracterizada por sinais e sintomas sistêmicos, tais como febre, fraqueza, seguidas de dor lombar, tosse e faringite.

Aproximadamente 15% dos indivíduos acometidos evoluem para o óbito. Cerca de 30% dos sobreviventes apresentarão perda auditiva neurosensorial moderada a grave (55dB) na fase de convalescença que não se relaciona com a intensidade dos sintomas da fase aguda. Metade dos pacientes acometidos pela perda auditiva recuperará os limiares em 3 a 4 meses do início dos sintomas¹². A perda auditiva em geral é progressiva, embora existam relatos de perda súbita da audição¹³.

Patologia do Osso Temporal

A patogênese do acometimento coclear não é conhecida pela falta de estudos em ossos temporais, mas acredita-se que esteja correlacionada com a infecção direta do adenovírus na cóclea com trombozes vasculares, hemorragia ou com a resposta imune na cóclea¹³.

Varicela-zóster Vírus

A síndrome de Ramsay-Hunt ou *varicela zoster oticus* é uma infecção causada pelo vírus varicela-zóster que fica em estado latente dentro do gânglio geniculado após um episódio agudo de varicela³. Em determinadas situações, este vírus sai do estado latente e causa uma infecção aguda. Inicialmente replicando-se dentro do gânglio geniculado, o vírus migra para periferia através do nervo facial, causando paralisia facial periférica. Cerca de 25% dos pacientes apresentam alterações cocleares e vestibulares causadas pela migração de células inflamatórias para a orelha interna, gânglio espiral e vestibular^{3,14}.

Quadro Clínico

Caracteriza-se pelo aparecimento de vesículas dolorosas no pavilhão auditivo e ao longo do conduto auditivo externo, que podem vir a apresentar infecção bacteriana secundária. Um a dois dias após aparecem os primeiros sinais de paralisia facial periférica que com frequência evolui rapidamente para um quadro de paralisia facial completa. Vinte e cinco por cento dos pacientes apresentam sinais e sintomas otoneurológicos caracterizados por vertigem, zumbido, nistagmos e perda auditiva neurosensorial. Embora muitos pacientes apresentem queixas de hipoacusia, somente cerca de 6% dos afetados terão perda neurosensorial.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito muitas vezes pela suspeita clínica em um paciente com paralisia facial aguda precedida pela formação de lesões vesiculares na topografia do conduto auditivo externo e pavilhão auricular.

A suspeita é reforçada pelo realce na topografia do gânglio geniculado e nervo facial na RMN com gadolínio¹⁵. Há estudos mostrando realce à RMN na região distal do conduto auditivo interno e no segmento labiríntico do nervo facial que apresenta uma boa correlação com os achados intraoperatórios durante descompressões do nervo.

A confirmação diagnóstica é realizada pela verificação de DNA viral pela técnica de PCR nas lesões vesiculares e no líquido cefalorraquidiano (LCR), assim como pela presença de células gigantes multinucleadas nos esfregaços do conteúdo vesicular.

Tratamento

O tratamento clínico deve ser realizado precocemente com a introdução de altas doses de aciclovir (800mg via oral, 5 vezes ao dia, durante 7 dias), ou fanciclovir, 3 vezes ao dia, durante 7 dias) ou ainda, valaciclovir (1g via oral, 3 vezes ao dia, durante 7 dias)¹⁶. Recomenda-se a associação com esteroides iniciando-se na dose de 1mg/kg/dia¹⁶. Evidências apontam para o melhor prognóstico entre os pacientes que iniciaram o tratamento mais precocemente. Entretanto, devem sempre ser considerados os efeitos adversos dos antivirais na relação risco-benefício, pois não há evidências sólidas de que seu uso na síndrome de Ramsay-Hunt seja superior ao uso isolado de corticosteroide.

A paralisia facial, a vertigem e a perda de audição tendem a melhorar no período de semanas ou alguns meses¹⁷. Em 38 a 66% dos pacientes ocorre a recuperação completa da perda auditiva.

Patologia do Osso Temporal

O estudo de espécimes procedentes de pacientes com *herpes zoster oticus* na fase subaguda evidenciaram neurite facial próxima do gânglio geniculado, preservando o núcleo motor do nervo no sistema nervoso central (SNC)¹⁸. Infiltrado inflamatório, edema com áreas de hemorragia foram visualizados, assim como degeneração axonal. Infiltrado inflamatório ao longo do VIII nervo, particularmente nas raízes vestibulares, nas ampolas do sáculo e do utrículo¹⁹. A perda de células ciliadas nas cristas dos canais semicirculares laterais também foi relatada.

Vírus do Herpes Simples Humano

Ainda é controversa na literatura a associação da infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) humano e o desenvolvimento subsequente de perda de audição. Existem, entretanto, relatos de crianças, que após recuperação de episódio de encefalite pelo HSV, apresentaram perda de audição, assim como em adultos. Há mais de trinta anos a suspeita da

associação entre a infecção pelo HSV e o desenvolvimento de perda de audição é debatida. Até a presente data, não há análise de ossos temporais humanos após episódio de encefalite pelo HSV.

A favor da associação, existe o fato da detecção de DNA viral no gânglio espiral em mais de 50% das necropsias estudadas pela técnica de PCR e identificação de DNA viral em amostras de perilinfá de pacientes com perda auditiva²⁰. Ainda foram vistos aumentos nos títulos de anticorpos anti-HSV de pacientes com surdez súbita. Há relatos de aumento na prevalência de anticorpos anti-HSV em adultos e crianças com perda auditiva neurosensorial, comparados com pacientes sem perda auditiva²¹. Finalmente, estudos experimentais mostram a capacidade do HSV de infectar células do espaço endolinfático e dos gânglios vestibular e espiral de macacos, cobaias, *hamsters* e ratos²². Acredita-se que o HSV tenha a capacidade de infectar o gânglio espiral e tornar-se latente.

Westerberg *et al.*, em uma revisão sistemática da literatura, encontraram apenas três relatos de cinco crianças que apresentavam sinais de infecção aguda pelo HSV e audiograma confirmando perda de audição de início incerto pela história clínica avaliada. Os autores concluem que os dados são insuficientes para se estabelecer a real associação entre a infecção pelo HSV e a perda auditiva, assim como a história natural desse suposto acometimento labiríntico²³.

Entretanto, HSV não foi isolado, até o momento, de fluidos da orelha interna de pacientes com perda súbita da audição, assim como os típicos corpos de inclusão da infecção por HSV não foram vistos nos espécimes avaliados. Ainda, as flutuações nos títulos de anticorpos contra HSV são comuns em pacientes hígidos. É válido ressaltar que as características clínicas de recorrência das infecções humanas pelo HSV não se enquadram nas características das perdas neurosensoriais que, em geral não são recorrentes. Sendo assim, a associação da infecção pelo HSV, com perdas de audição neurosensorial, ainda é um capítulo extremamente controverso na literatura.

Por fim, ensaios clínicos aleatórios mostraram não haver diferenças no tratamento de pacientes com perda de audição neurosensorial com aciclovir e prednisolona ou prednisolona isolada²⁴.

Labirintites Bacteriana e Fúngica

Outros agentes microbiológicos também podem atingir o labirinto e causar alterações vestibulares

e auditivas. Este é o caso das bactérias e dos fungos. Estes agentes podem causar lesões no aparelho vestibular periférico e auditivo por meio de uma labirintite supurativa em que os agentes infecciosos lesam diretamente as estruturas do labirinto membranoso, de um exsudato tóxico em que toxinas do agente infeccioso ou citocinas das células inflamatórias atingem a escala timpânica através da janela redonda ou do modíolo, por um exsudato purulento envolvendo o VIII nervo craniano e causando infarto e destruição, de um exsudato purulento ou pelo agente infeccioso envolvendo o espaço perilinfático, através do ducto coclear, procedendo do espaço subaracnoídeo ou do LCR e, por fim, as elevadas concentrações de antibióticos para o tratamento da infecção podem também causar alterações sensoriais no labirinto.

Na maioria das vezes, o processo decorre de uma labirintite purulenta em que o agente atinge a escala timpânica, procedendo do espaço subaracnoídeo (meningite), do osso temporal (osteomielite) ou da orelha média (otite média aguda). No caso da meningite, a bactéria ou o fungo atinge a escala timpânica através do ducto coclear patente ou do conduto auditivo interno através dos espaços perivascular e perineurais²⁵.

No caso da invasão do labirinto por bactérias, a patogênese é bem descrita. Um processo inflamatório agudo ocorre pela presença maciça de um infiltrado neutrofílico com importante acometimento do labirinto membranoso.

A perda de audição é permanente e o dano ao labirinto, embora cause um quadro vertiginoso transitório, gera uma prova calórica alterada indefinidamente. Já para os fungos, os relatos são bem escassos, uma vez que eles são raramente os germes causadores de infecções das meninges.

Os pacientes imunocomprometidos constituem a população de risco. Estudos histopatológicos são raros e mostram que, em decorrência da meningite fúngica, pode ocorrer a formação de granulomas no conduto auditivo interno e no canal de Rosenthal. Embora os dados audiológicos desses pacientes sejam também escassos, a perda de audição também pode ser retrococlear ao contrário das labirintites bacterianas. Há apenas um relato de que a surdez pós-meningite criptocócica foi reversível.

Após o tratamento do episódio agudo supurativo e purulento com antibióticos, há a migração de macrófagos para o espaço perilinfático, dando origem à formação de granulomas. Ao longo de semanas e meses há a invasão do labirinto membranoso

por fibroblastos e a formação de tecido cicatricial. Células primitivas perimodiolares totipotentes invadem o labirinto para se transformarem em osteoblastos que promovem a formação de espículas ósseas no interior do labirinto. Estas tuberosidades podem apresentar neoformação vascular completando o processo de ossificação do antigo labirinto membranoso²⁶. No caso das infecções fúngicas, a mucormicose e a coccidiomicose são as mais comuns, entretanto o processo de ossificação não é tão comum quanto nas labirintites bacterianas²⁷.

Em um estudo recente, Douglas *et al.* verificaram não haver diferenças significativas na incidência de ossificação após labirintite causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus*²⁸.

Meningites Bacterianas

Introdução e Epidemiologia

Meningite é a inflamação da aracnoide, da pia-máter e do líquido cefalorraquidiano. A meningite piogênica é geralmente uma infecção aguda com bactérias que desencadeiam uma resposta polimorfonuclear no liquor. Os germes que com mais frequência causam meningite bacteriana são, em ordem decrescente de incidência, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*.

Na década de 1990, o número de casos de meningite bacteriana comunitária caiu cerca de 55%, principalmente por conta da introdução da imunização de rotina das crianças com as vacinas anti-*Haemophilus influenzae*. Desta forma, a incidência de meningite por esse tipo de bactéria foi reduzida em 94%. Apesar de, ainda, *S. pneumoniae* ser o agente mais comum, isolado em cerca de 80% dos pacientes com meningite, tem-se observado também uma redução dessa incidência como resultado do uso da vacina conjugada pneumocócica-heptavalente.

Em até um terço dos casos, a surdez neurosensorial adquirida após o nascimento deve-se a complicações de meningite bacteriana. A surdez neurosensorial permanente ocorre em cerca de 10% dos casos de meningite aguda bacteriana (2,4 a 20%) e cerca de 16% apresentam perda auditiva condutiva transitória. No entanto, considerando os germes separadamente, a incidência de perda auditiva varia de um agente etiológico para outro. O risco de surdez é maior quando o *Streptococcus pneumoniae* é isolado do líquido cefalorraquidiano (20%), independentemente de sua suscetibilidade à penicilina, havendo maior probabilidade de surdez permanente. Já quando a meningite

é causada por *Haemophilus influenzae*, a incidência de surdez chega a 12% e não ultrapassa 5% na infecção por *Neisseria meningitidis*.

A surdez resulta do dano por exsudato purulento na cóclea e no gânglio espiral. Achados histopatológicos demonstraram presença de labirintite supurativa na cóclea em 49% dos ossos temporais estudados e no órgão vestibular em 25%. A região mais suscetível, aparentemente, é a *scala tympani* do giro basal da cóclea com degeneração do órgão de Corti e do labirinto membranoso com posterior ossificação. A patogênese da surdez parece resultar da passagem de células inflamatórias e bactérias do espaço subaracnoideo para a perilinfa da *scala tympani* do giro basal da cóclea através de um aqueduto coclear patente ou por extensão da inflamação para o conduto auditivo interno alcançando o modíolo. Nas crianças menores o aqueduto coclear é frequentemente patente e se fecha com o crescimento da cabeça, o que ajuda a explicar a maior suscetibilidade das crianças à perda auditiva após meningite.

Quadro Clínico

No curso de uma meningite, a surdez costuma aparecer precocemente, mas pode ocorrer em qualquer fase da doença. Crianças de todas as idades são igualmente suscetíveis à surdez, que pode ser uni ou bilateral e caracteristicamente afeta todas as frequências em grau profundo. Nos casos em que a perda auditiva inicial é parcial pode ocorrer melhora em alguns pacientes.

O potencial auditivo evocado do tronco encefálico (PEATE) pode mostrar precocemente a presença de surdez neurosensorial em crianças não cooperativas. Sintomas vestibulares, como vertigem, náuseas, vômitos e ataxia, costumam estar presentes em crianças independentemente do desenvolvimento de surdez.

Tratamento

O tratamento clínico com antibiótico de largo espectro e que cruze a barreira hematoencefálica deve ser iniciado o mais precocemente possível, tão logo a punção lombar tenha sido realizada e modificado, se necessário, de acordo com o resultado da cultura do líquido cefalorraquidiano.

Atualmente está bem estabelecido que a associação de corticoterapia reduz a incidência de surdez em crianças e adultos, especialmente quando introduzida precocemente. Com base em evidências de estudos controlados²⁹ pode-se afirmar que o uso de corticoi-

des em crianças diminui significativamente o risco de surdez neurosensorial, quando o agente é *H. influenzae*. Este resultado positivo com os corticosteroides pode ser explicado pela redução na liberação de citocinas inflamatórias (interleucina-1 e fator de necrose tumoral) provocada por substâncias da parede bacteriana. Desta forma, há uma menor lesão vascular e também melhora da perfusão cerebral e do edema. A dose de dexametasona, que é o corticoide recomendado, é de 0,15mg/kg (10mg endovenoso em adultos), administrada a cada 4 ou 6h, preferencialmente antes da introdução da antibioticoterapia.

Sífilis Congênita e Adquirida

A sífilis na sua forma congênita ou adquirida pode levar à surdez neurosensorial, neste último caso nos estádios secundário e terciário. A incidência estimada de perda auditiva chega a 80% na neurosífilis sintomática, 29% na neurosífilis assintomática, 25% na sífilis tardia latente e 17% na sífilis congênita.

Antes, considerada uma doença restrita a países pobres, vem apresentando um progressivo aumento na sua prevalência em países como os Estados Unidos³⁰. Com o aumento da incidência da doença, os casos de sífilis congênita têm aumentado. Em todo o mundo, a cada ano, cerca de 2 milhões de mulheres grávidas adquirem sífilis, doença causada pela infecção com a espiroqueta *Treponema pallidum*. A infecção ocorre por meio do contato direto com secreções humanas infectadas pela prática de sexo oral, anal ou vaginal. Quando a mãe é infectada, o risco do feto adquirir a doença é de 50%, o que pode resultar em morte fetal, natimorto e infecção congênita. A forma congênita da doença pode levar à surdez neurosensorial precocemente (logo ao nascimento ou até 3 anos de idade) ou tardiamente (dos 8 aos 20 anos). Já na sífilis adquirida, a surdez aparece com mais frequência no estágio secundário.

Quadro Clínico

A sífilis congênita precoce caracteriza-se por extenso dano a múltiplos órgãos, surdez neurosensorial profunda, bilateral e simétrica e poucos achados vestibulares. Nos casos em que a doença se manifesta mais tardiamente (sífilis congênita tardia), a perda auditiva costuma ser progressiva, mas flutuante e assimétrica. Como sintomas associados, os pacientes podem apresentar zumbido intermitente e episódios agudos de vertigem lembrando doença de Ménière. Outros sinais que acompanham a sífilis

congênita tardia são os dentes de Hutchinson, molares em formato de *mulberry* e queratite intersticial.

A avaliação audiológica costuma mostrar curva plana e baixa discriminação vocal desproporcional aos limiares auditivos. O sinal de Hennebert (teste positivo de fístula com membrana timpânica intacta) pode estar presente. O achado de resposta calórica diminuída é comumente encontrado na avaliação do sistema vestibular.

Na sífilis secundária, a perda auditiva é um achado comum, de início súbito, progressiva e bilateral com poucos sintomas vestibulares. A presença de outros sintomas, como cefaleia, rigidez de pescoço, e sinais, como paralisia de nervos, neurite óptica, linfadenopatia e *rash* sífilítico secundário, fazem parte do quadro clínico da doença.

O exame do liquor costuma ser inespecífico com concentração de glicose normal, pleocitose linfocitária e proteínas elevadas.

Pacientes com sífilis terciária também podem desenvolver surdez de forma muito semelhante aos pacientes com sífilis congênita tardia (perda auditiva neurosensorial progressiva, flutuante e assimétrica). Da mesma forma, a ocorrência de zumbido e crises de vertigem não é incomum.

No estágio terciário, a avaliação audiológica e vestibular também se assemelha à sífilis congênita tardia com baixa discriminação, provas calóricas com resposta diminuída e teste de fístula positivo. A eletrococleografia pode mostrar resultados de hidropisia endolinfática muito parecidos com aqueles vistos em pacientes com doença de Ménière. No liquor se encontra proteínas com concentração normal ou elevada.

Diagnóstico

O diagnóstico de surdez por sífilis se faz na presença de perda auditiva neurosensorial de aparecimento recente, associada ao teste RPR (*rapid plasma reagin*) sérico positivo e FTA-ABS positivo (*fluorescent treponemal antibody-absorption*) ou VDRL-CFS positivo ([VDRL] *Venereal Disease Research Laboratory*). No exame microscópico em campo escuro podem ser vistas as espiroquetas obtidas por material colhido em labirintectomia diagnóstica.

Tratamento

O tratamento recomendado para neurosífilis é penicilina G cristalina, na dose de 2 a 4 milhões de unidades, por via endovenosa, administrada a cada

4h, durante 10 dias, associada à prednisolona oral, sempre que não houver contraindicação durante a primeira semana de tratamento, na dose de 30 a 60mg ao dia. Alguns pacientes podem necessitar de manutenção da corticoterapia por tempo prolongado em dose mais baixa, quando a perda auditiva recorre após sua suspensão, especialmente nos casos de sífilis congênita ou adquirida na forma tardia. Pacientes com sífilis congênita tardia ou adquirida têm prognóstico melhor e cerca de 50% deles evoluem com melhora de graus variados após tratamento.

Considerando que a perda auditiva em pacientes com sífilis congênita precoce tem prognóstico ruim, faz-se necessário ressaltar a importância dos exames pré-natais como prevenção, uma vez que o tratamento da grávida infectada com penicilina impede que ela transmita a doença ao feto.

Patologia do Osso Temporal

O exame do osso temporal mostra achados de labirintite inespecífica com infiltração de linfócitos, e destruição do labirinto e do VIII nervo craniano na sífilis congênita precoce. É possível recuperar espiroquetas em necropsias, quando os ossos temporais são corados com prata. Na sífilis congênita tardia ocorre osteíte da cápsula ótica e envolvimento secundário do labirinto membranoso, o que explica os achados clínicos de hidropisia endolinfática.

Nos casos de sífilis adquirida precoce, encontra-se fundamentalmente meningite basilar que envolve o VIII nervo craniano no seu ramo coclear. Quando a surdez se manifesta na doença adquirida tardia encontra-se osteíte do osso temporal e degeneração do órgão de Corti, além de acometimento do labirinto membranoso.

Perda Auditiva em Pacientes Imunocomprometidos

Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver infecções fúngicas ou bacterianas da orelha interna por apresentarem maior suscetibilidade a otites médias. A imunodeficiência primária, por exemplo, manifesta-se frequentemente com suscetibilidade aumentada a bactérias piogênicas encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. A agamaglobulinemia ligada ao X ou agamaglobulinemia autossômica recessiva e imunodeficiência comum variável são as apresentações mais comuns de deficiência de anti-

corpos e se manifestam com otite média, sinusites, bronquite e pneumonia. Assim, a orelha interna pode ser contaminada a partir da janela oval ou redonda, ou por extensão de osteomielite do osso petroso.

Nos pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a surdez neurosensorial pode estar presente em até 49% em graus variados e as queixas vestibulares são menos comuns. A audiometria costuma mostrar surdez neurosensorial em frequências altas e a disfunção cocleovestibular aumenta proporcionalmente à duração e gravidade da doença, possivelmente pelos danos cumulativos ao sistema nervoso central, promovidos por doenças oportunistas ou pelo próprio vírus da imunodeficiência humana (HIV). O PEATE já pode apresentar alterações nos estádios mais precoces da infecção pelo HIV devido ao dano direto do vírus e efeitos secundários da imunossupressão. Por outro lado, o labirinto não é um sítio comum de doença relacionada ao HIV, comparado com o sistema nervoso central, assim, poucos achados anormais são encontrados no osso temporal.

Em pacientes portadores do vírus HIV, a otossífilis deve ser pesquisada sempre que existirem queixas cocleovestibulares, até mesmo pela forma comum de contágio das duas doenças. As manifestações cocleovestibulares da doença são similares à dos pacientes não portadores do HIV. O diagnóstico segue também as recomendações já anteriormente descritas e é conveniente ressaltar que a suspeita deve levar à pronta investigação, pois neste caso é comum que os pacientes evoluam de forma muito rápida da sífilis primária para otossífilis ou neurosífilis. O tratamento também é semelhante ao já descrito para otossífilis com a particularidade que o uso de corticosteroides pode aumentar o imunocomprometimento desses pacientes.

A meningite por criptococos, causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, é considerada uma doença oportunista quase patognomônica da AIDS e apresenta-se com surdez neurosensorial súbita ou progressiva e geralmente bilateral. Na histopatologia do osso temporal, ocorre destruição de fibras e do gânglio espiral do nervo coclear, com preservação relativa de estruturas cocleares e vestibulares. O diagnóstico é feito pela detecção de antígenos ao criptococo ou isolamento do fungo em cultura, e o tratamento se faz com anfotericina B, fluorcitozina e fluconazol.

Exames de necropsia em pacientes com AIDS demonstraram a existência de citomegalovírus, adenovírus e vírus do herpes simples na perilinfa.

No entanto, o dano coclear costuma ser mínimo nessas infecções causadas por esses vírus e talvez isto se explique pelo estado imunocomprometido dos pacientes, que não conseguem desenvolver uma resposta imune inflamatória, preservando assim a orelha interna de maiores lesões.

REFERÊNCIAS

- OLIVEIRA, C. A.; SCHUKNECHT, H. F. Pathology of profound sensorineural hearing loss in infancy and early childhood. *Laryngoscope*, v. 100, p. 902-909, 1990.
- SCHUKNECHT, H. F. *Pathology of the Ear*. 2. ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993, p. 236.
- OLIVEIRA, C. A.; SAMPAIO, A. L.; BAHMAD JR, F. et al. Viral etiology for inner ear diseases: proven, unproven, unlikely. *ORL. Journal for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery*, v. 70, p. 42-51, 2008.
- STRAUS, M Human cytomegalovirus labyrinthitis. *Am. J. Otolaryngol.*, v. 11, p. 292-298, 1990.
- ITO, S.; FUSE, T.; YOKOTA, M. et al. Prognosis is predicted by early hearing improvement in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Clin. Otolaryngol.*, v. 27, p. 501-504, 2002.
- LEFEBVRE, P. P.; STAECKER, H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta. Otolaryngol.*, v. 122, p. 698-702, 2002.
- WILSON, W. R. The relationship of the herpes virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review, *Laryngoscope*, v. 96, p. 870, 1986.
- BAHMAD JR, F. Histopatologia do osso temporal: surdez súbita idiopática. *BJORL*, v. 74, n. 1, p. 159.
- OLIVEIRA, C. A. Mudanças na composição eletrolítica da perilinfa e da endolinfa, em chinchillas, em consequência de microembolização dos capilares do ouvido interno: um estudo experimental. *Rev. Bras. Orl.*, v. 981, n. 47, p. 18-29.
- VUORI, M. et al. Perceptive deafness in connection with mumps: a study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta. Otolaryngol. (Stockh)*, v. 55, p. 231, 1962.
- SCHUKNECHT, H. F.; SUZUKA, Y.; ZIMMERMANN, C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship with Menière's disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 99, p. 843-853, 1990.
- MCCORMICK, J. B, et al. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J. Infect. Dis.*, v. 155, p. 445, 1987.
- SIMMONS, F. B. Lassa fever and sudden hearing loss. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.*, v. 109, n. 3, pt. 1, p. 559, sep, 1993.
- YAGI, T.; YAMAGUCHI, Y.; NONAKA, M. Neurotological findings in Bell's palsy and Hunt's syndrome, *Acta Otolaryngol* v. 446, suppl, p. 97, 1988.
- TIEN, R.; DILLON, W. P.; JACKLER, R. K. Contrast-enhanced MR imaging of the facial nerve in 11 patients with Bell's palsy, *Am. J. Neuroradiol.*, v. 11, p. 735, 1990.
- URI, N. et al. Herpes zoster oticus: treatment with acyclovir, *Ann. Otol. Rhinol.*, v. 101, p. 161, 1992.
- DEVRIESE, P. P.; MOESKER, W. H. The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin. Otolaryngol.*, v. 13, p. 289, 1988.
- PROCTOR, L et al. Acute vestibular paralysis in herpes zoster oticus, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 88, p. 303, 1979.
- POHL-KOPPE, A. et al. Human herpes virus type 7 DNA in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system diseases. *Eur. J. Pediatr.*, v. 160, p. 351, 2001.
- DAVIS, L. E.; JOHNSON, R. T. Experimental viral infections of the inner ear. I. Acute infections of the newborn hamster labyrinth. *Lab. Invest.*, v. 34, p. 349, 1976.
- KLEIN, J. O.; FEIGIN, F. D.; MCCracken JR, G. H. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis, *Pediatrics*, v. 78, suppl., p. 959, 1986.
- STROKROOS, R. J.; ALBERS, F. W. J.; SCHIRM, J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *Am. J. Otol.*, v. 19, p. 447, 1998.
- WESTERBERG, B. D.; ATASHBAND, S.; KOZAK, F. K. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, v. 72, n. 7, p. 931-937. jul, 2008. Epub 16 apr. 2008. *Laryngoscope*, v. 114, n. 12, p. 2235-2238, dec, 2004.
- STOKROOS, R. J.; ALBERS, F. W. J.; TENVERGERT, E. M. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial, *Acta. Otolaryngol. (Stockh)*, v. 118, p. 488, 1998.
- NADOL, J. B. Hearing loss as a sequela of meningitis. *Laryngoscope*, v. 38, p. 739, 1978.
- PAPARELLA, M. M.; SUGIURA, S. The pathology of suppurative labyrinthitis, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 76, p. 554, 1967.
- GUSSEN, R.; CANALIS, R. F. Mucormycosis of the temporal bone, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 91, p. 27, 1982.
- DOUGLAS, S. A.; SANLI, H.; GIBSON, W. P. R. Meningitis resulting in hearing loss and labyrinthitis ossificans – does the causative organism matter? *Int. Cochlea. Imp.*, v. 9, n. 2, p. 90-96, jun, 2008.
- UPADHYE, S. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract *Annals of Emergency Medicine*. v. 52, issue, 3, sep, 2008.
- BALE, J. F. Fetal infections and brain development. *Clinics in Perinatology*. v. 36, n. 3, 2009.