



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ARTHUR JUSTI CASSETTARI

HERPES ZÓSTER ÓTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES CLÍNICOS
PROGNÓSTICOS

CAMPINAS

2024

ARTHUR JUSTI CASSETTARI

HERPES ZÓSTER ÓTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES CLÍNICOS
PROGNÓSTICOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área
de Fisiopatologia Cirúrgica.

ORIENTADOR: PROF. DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO ARTHUR JUSTI CASSETTARI, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C272h Cassettari, Arthur Justi, 1991-
Herpes zóster ótico : revisão sistemática dos fatores clínicos prognósticos /
Arthur Justi Cassettari. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Agrício Nubiato Crespo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Paralisia facial. 2. Herpes zóster ótico. 3. Prognóstico. I. Crespo, Agrício
Nubiato, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Herpes zoster oticus : systematic review of clinical prognostic
aspects

Palavras-chave em inglês:

Facial paralysis

Herpes zoster oticus

Prognosis

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Agrício Nubiato Crespo [Orientador]

Arthur Menino Castilho

Eduardo Tanaka Massuda

Data de defesa: 24-06-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9430-3074>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7411889320479984>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ARTHUR JUSTI CASSETTARI

ORIENTADOR: PROF. DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO

2. PROF. DR. ARTHUR MENINO CASTILHO

3. PROF. DR. EDUARDO TANAKA MASSUDA

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 24/06/2024

RESUMO

Introdução: o Herpes Zóster Ótico tem como etiologia a reativação do vírus Varicela-Zóster no gânglio geniculado, causando inflamação, edema e compressão do VII nervo craniano. Sua principal apresentação consiste em uma tríade de sintomas composta por dor, vesículas em conduto auditivo externo e paralisia facial periférica. O prognóstico da síndrome segue sendo objeto de estudo e controvérsias, variando de acordo com a gravidade dos sintomas e características clínicas. Sem tratamento algum, apenas cerca de 20% atingem a recuperação completa. Existem poucos artigos correlacionando a apresentação clínica e o prognóstico com precisão, pois fatores individuais e a raridade da síndrome limitam análises mais aprofundadas.

Método: uma revisão sistemática das maiores bases de dados da literatura com objetivo de correlacionar a apresentação clínica e o prognóstico em pacientes com Herpes Zóster Ótico.

Resultados: foram encontrados 6.464 artigos nas bases de dados, que foram distribuídos para avaliação de dois pesquisadores independentes. Sessenta e dois artigos foram selecionados para leitura completa e, após seleção final, doze artigos foram incluídos neste estudo. Idade, grau inicial de House-Brackmann, perda auditiva, tempo de início do tratamento e comorbidades parecem influenciar o prognóstico.

Discussão: os artigos apresentam limitações metodológicas e divergências entre si, seja pelos conceitos de prognóstico, protocolos de tratamento, tempo de avaliação e resultados apresentados, o que impede de se fazer uma comparação metodologicamente eficaz por mais próximos do tema que fossem os ensaios.

Conclusão do Autor: não foi possível afirmar se existe um parâmetro clínico definidor do prognóstico no Herpes Zóster Ótico.

Palavras-chave: 1. Paralisia facial 2. Herpes Zóster Ótico 3. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Herpes Zoster Oticus is etiologically associated with the reactivation of the Varicella-Zoster virus in the geniculate ganglion, leading to inflammation, edema, and compression of the cranial nerve VII. Its primary manifestation includes a triad of symptoms consisting of pain, vesicles in the external auditory canal, and peripheral facial paralysis. The prognosis of the syndrome remains under scrutiny and debate, fluctuating based on symptom severity and clinical manifestation. Without intervention, only approximately 20% achieve full recovery. The scarcity of articles accurately correlating clinical presentation and prognosis, coupled with individual factors and the syndrome's rarity, constrains more comprehensive analyses.

Method: a systematic review utilizing prominent literature databases to correlate clinical presentation and prognosis in patients with Herpes Zoster Oticus.

Results: this study identified a total of 6,464 articles within the databases, which were subsequently evaluated by two independent researchers. Sixty-two articles underwent full-text examination, and following meticulous selection criteria, twelve articles were ultimately incorporated into this study. Factors such as age, onset House-Brackmann degree, dizziness, hearing loss, time to treatment initiation, comorbidities appear to exert influence on prognosis.

Discussion: the articles exhibit methodological limitations and discrepancies among them, stemming from variations in prognostic concepts, treatment protocols, evaluation timing, or reported outcomes. These variations hinder the possibility of conducting a methodologically sound comparison, regardless of how closely aligned the trials are with the theme.

Author's Conclusion: it is not possible to definitively assert the presence of a clinical parameter defining the prognosis in Herpes Zoster Oticus.

Keywords: 1. Facial paralysis 2. Herpes Zoster Oticus 3. Prognosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 – Demonstração do procedimento de inclusão dos ensaios clínicos do estudo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritivo dos autores, ano de publicação, suas respectivas amostras, tempo de acompanhamento e conclusões acerca do prognóstico.

Tabela 2 – Descritivo dos autores, ano de publicação, dados epidemiológicos e protocolo de tratamento mais utilizado na amostra.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP – Desvio padrão

DM – Diabetes Mellitus

EV – Endovenoso

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HZO – Herpes Zóster Ótico

PB – Paralisia de Bell

PFP – Paralisia facial periférica

SRH – Síndrome de Ramsay Hunt

VO – Via oral

VVZ – Vírus Varicela-Zóster

ZSH – Zóster *Sine Herpete*

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Metodologia	14
3. Resultados	16
4. Discussão	26
5. Conclusão	33
6. Referências	34
7. Anexos	37

1. INTRODUÇÃO

A paralisia facial periférica (PFP) é a patologia mais comum dos nervos cranianos, sua incidência varia entre 20 a 30 casos a cada 100.000 pessoas.¹⁻⁴ O neurologista Charles Bell em 1821 descreveu o quadro pela primeira vez como uma paresia hemifacial de início súbito e desde então o termo paralisia de Bell (PB) é designado para paresias do VII nervo, monossintomáticas, sem que se possa ser definido outro diagnóstico etiológico.⁵ A literatura mundial mostra que a paralisia de Bell permanece sendo a mais prevalente dentre os casos de PFP, com números bastante variados sobre sua prevalência, oscilando entre 38 a 66% nas maiores amostras publicadas até hoje.⁶⁻⁷

Como principal diagnóstico diferencial da paralisia de Bell, a infecção pelo vírus Varicela-Zóster (VVZ) apresenta prevalência menor, oscilando entre 4 a 12% dos casos.⁸⁻⁹ Inicialmente descrita em 1907 por James Ramsay Hunt como uma tríade de sintomas composta por dor, vesículas em conduto auditivo externo e paralisia facial periférica, a atualmente conhecida como Síndrome de Ramsay Hunt (SRH) ou Herpes Zóster Ótico (HZO), tem como etiologia a reativação do VVZ no gânglio geniculado, causando inflamação, edema e compressão do VII nervo craniano. O surgimento da PFP acompanhado de otalgia ipsilateral sem a erupção cutânea também pode ser causado pelo VVZ e para esta condição dá-se o nome de Zóster *Sine Herpete* (ZSH).¹⁰⁻¹¹

Além da clássica tríade de sintomas, o acometimento de mais nervos cranianos pode gerar outras apresentações clínicas que também são frequentes à síndrome. As mais comuns são a hipoacusia, tontura e zumbido, pelo acometimento contíguo do VIII nervo craniano, e, mais raramente, sintomas correlacionados à fala ou deglutição, correlacionados ao acometimento do V, IX, X, XI e XII nervos cranianos. Ainda é frequentemente relatado pelos pacientes, outros sintomas também correlacionados ao VII nervo além da PFP, como disgeusia e xeroftalmia.²²

O diagnóstico da síndrome geralmente é feito com base na tríade clássica de sintomas e exames clínicos, entretanto, é sabido que o surgimento das vesículas pode ser predecessor ao da paralisia facial, podendo ocorrer até 30 dias antes da apresentação da paralisia e estar ausente no momento do diagnóstico. Além disso, as lesões também podem surgir posteriormente, confundindo a análise clínica inicial com a paralisia de Bell.

Apesar de ser o mais comum, as vesículas não necessariamente ocorrem no conduto auditivo externo, podem aparecer em outros locais, sincrônicas ou não ao surgimento da paralisia facial, principalmente em cavidade oral, como lesões vesiculares em palato respeitando a linha média ipsilateralmente.²⁰

O tratamento da Síndrome de Ramsay Hunt envolve uma combinação de agentes antivirais, como Aciclovir ou Valaciclovir, e corticosteroides sistêmicos iniciados o mais breve possível, idealmente antes das 72h do início dos sintomas.¹²⁻¹³ A terapia com corticosteroides intratimpânicos também pode ser aplicada, principalmente em pacientes com contraindicações ao uso de corticosteroides sistêmicos. Uma meta-análise recente mostrou eficácia quando o corticoide intratimpânico é aplicado diariamente em associação com a corticoterapia sistêmica, entretanto, ainda com evidência baixa e o método ainda carece de estudos mais aprofundados.¹⁴ Além do tratamento sistêmico, os cuidados oftalmológicos são cruciais devido ao risco de complicações, e é amplamente recomendada a proteção ocular com o uso de colírio, gel ou lágrima artificial. O uso de analgésicos para alívio da dor e a fisioterapia para ajudar na recuperação do movimento facial também podem ser recomendados.

O prognóstico do Herpes Zóster Ótico segue sendo objeto de estudo e controvérsias, ele varia de acordo com cada paciente e a gravidade dos sintomas. Nos casos de pacientes sem tratamento algum, apenas cerca de 20% atingem a recuperação completa e, mesmo com tratamento adequado, o prognóstico do HZO tende a ser proporcionalmente pior do que o da Paralisia de Bell.⁷ Pacientes que buscam tratamento médico precocemente e recebem a terapia apropriada têm melhores chances de recuperação completa ou quase completa.¹²

A literatura é escassa em tentar estabelecer se há uma forma de prever clinicamente o desfecho desta condição. Existem poucos artigos correlacionando a clínica e o prognóstico com precisão, pois a raridade da síndrome aliado ampla gama de fatores individuais dificulta análises aprofundadas. São citados atualmente como fatores prognósticos: idade, tempo para o início do tratamento, grau inicial da paralisia facial, presença de sintomas sugerindo acometimento de outros nervos cranianos, como tontura, zumbido e disfagia; aderência ao tratamento e a presença de comorbidades associadas, principalmente o Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).¹⁵⁻¹⁶ Estes fatores parecem influenciar no prognóstico, porém, a literatura diverge ao tentar firmar quais fatores e parâmetros são realmente fundamentais para definir o prognóstico.

Com base nesta divergência, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática buscando responder se há a possibilidade de prever o prognóstico do Herpes Zóster Ótico baseado em fatores clínicos.

2. METODOLOGIA

O presente estudo realizou uma revisão sistemática da literatura, aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP sob número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 12895519.9.0000.5404.

A revisão seguiu o protocolo PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*)³¹ e utilizou como substrato de pesquisa as maiores bases de dados da literatura:

- 1) BVS – BIREME
- 2) COCHRANE
- 3) EBSCOHOST
- 4) EMBASE
- 5) PROQUEST
- 6) PUBMED
- 7) PUBMED PMC
- 8) SCOPUS
- 9) WEB OF SCIENCE

Buscaram-se nestas bases de dados ensaios clínicos cujo objetivo principal fosse a correlação entre apresentação clínica e prognóstico dos pacientes com Herpes Zóster Ótico, seja pela apresentação clássica da Síndrome de Ramsay Hunt ou por Zóster *Sine Herpete*.

A estratégia de pesquisa utilizou os seguintes termos: "*Herpes Zoster Oticus*" OR "*Zoster Sine Herpete*" OR "*Hunt's syndrome [Supplementary Concept]* " OR "*Ramsay Hunt Syndrome type 2*" OR "*Ramsay Hunt*" OR "*Ramsay AND Hunt*") AND ("*Facial Nerve*" OR "*Facial Paralysis*". A primeira procura nas bases de dados fora realizada em 02 de julho de 2020 e a busca final fora realizada no dia 22 de março de 2024.

Como critérios de inclusão inicial foram selecionados ensaios clínicos prospectivos ou retrospectivos relacionados à clínica, tratamento e prognóstico da paralisia facial periférica em casos de Herpes Zóster Ótico.

Os critérios de exclusão foram subdivididos em quatro grupos:

- 1) Idioma: foram excluídos estudos não escritos na língua inglesa.

- 2) Desenho: foram excluídos estudos que não fossem ensaios clínicos, como relatos de casos, *guidelines*, simpósios, anais de congresso, revisões ou revisões sistemáticas.
- 3) Classificação: foram excluídos estudos que não utilizassem a escala de House-Brackmann para classificação da paralisia facial periférica.
- 4) Tema / Diagnóstico: foram excluídos artigos cujo diagnóstico etiológico da paralisia facial periférica fosse diferente da síndrome de Ramsay Hunt ou Zóster *Sine Herpete* ou cujo objeto fosse avaliação de pacientes com diagnósticos concomitantes à síndrome, como tumores, lesões traumáticas prévias, infecções otológicas, lesões vasculares cerebrais ou histórico de paralisias faciais recorrentes. Também foram excluídos artigos cujo tema não fosse avaliação prognóstica ou não incluíssem esta avaliação no corpo do texto.

A primeira etapa consistiu na seleção dos artigos com avaliação dos títulos e resumos por dois avaliadores independentes. Os conflitos foram decididos por terceiro avaliador experiente. A integração dos artigos das bases de dados foi realizada pelo sistema Rayyan®, disponível em <https://rayyan.ai>.

A elegibilidade consistiu na leitura dos artigos selecionados pelos mesmos avaliadores e os conflitos também decididos por terceiro avaliador. Após a leitura completa dos artigos, os selecionados foram incluídos nesta revisão, estes tiveram os dados integralizados, sumarizados e revisados no corpo deste texto.

3. RESULTADOS

Foram encontrados um total de 6.464 artigos nas bases de dados. Imediatamente foram excluídas 3.454 duplicidades. Os 3.010 artigos remanescentes foram distribuídos para avaliação de dois pesquisadores independentes e os conflitos foram resolvidos por um terceiro pesquisador especialista.

Após análise inicial dos títulos e resumos, e após resolução dos conflitos entre os pesquisadores, 62 artigos foram selecionados para leitura completa dos textos. Após a leitura, foram excluídos 50 estudos, sendo, portanto, incluídos 12 artigos na presente revisão (Fluxograma 1).

A compilação dos autores, ano de publicação, tempo de avaliação e dos fatores clínicos citados como definidores do prognóstico pode ser visualizada na Tabela 1. Dados epidemiológicos e protocolos de tratamento utilizados por cada um dos estudos estão sumarizados na Tabela 2.

Fluxograma 1 – Demonstração do procedimento de inclusão dos ensaios clínicos do estudo.

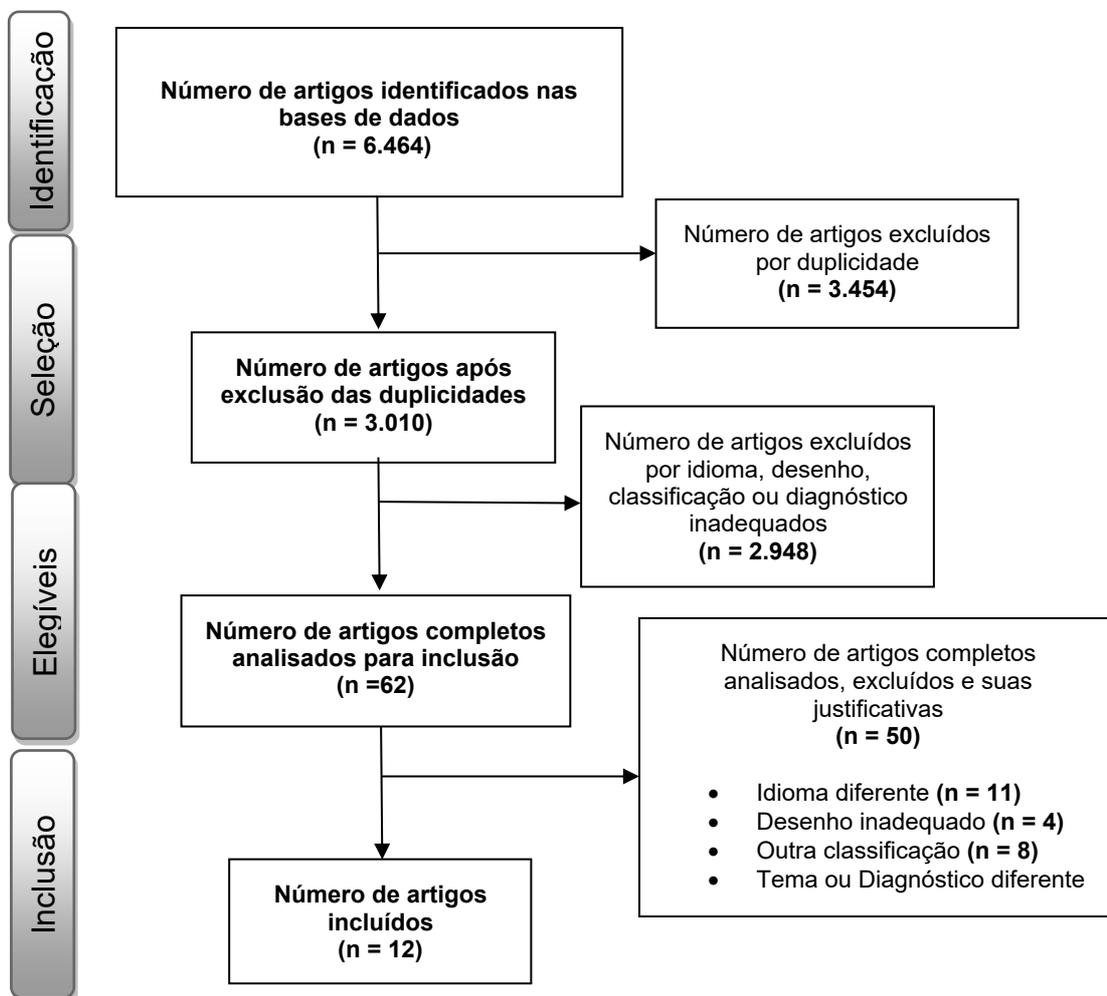


Tabela 1 – Descritivo dos autores, ano de publicação, suas respectivas amostras, tempo de acompanhamento e conclusões acerca do prognóstico.

Autores (ano)	Número pacientes VVZ	Tempo acompanhamento	Fatores Clínicos Prognósticos (p < 0,05)
Ko et al. (2000)²³	n = 45	58,7 dias (média)	Idade, polineuropatia*, grau inicial**
Uri et al. (2003)²⁷	n = 31	12 meses	Tontura, hipoacusia, tempo início tratamento***
Yeo et al. (2006)²⁸	n = 26	6 meses	Idade, grau inicial, HAS, DM, tontura
Kim et al. (2010)²²	n = 11	11,3 meses (média)	Nenhum
Coulson et al. (2011)¹⁹	n = 101	12 meses	Grau inicial, fechamento ocular incompleto, xeroftalmia, corticoterapia iniciada após 5 dias
Ryu et al. (2012)²⁵	n = 155	3 meses	Grau inicial, DM, HAS, idade, tempo início tratamento
Byun et al. (2013)¹⁷	n = 22	12 meses	Tontura, hipoacusia
Shin et al. (2015)²⁶	n = 81	Não consta	Tontura
Cai et al. (2017)¹⁸	n = 23	6 meses	Idade, HAS, DM
Kim et al. (2019)²¹	n = 106	6 meses	Grau inicial V ou VI sem comorbidades
Kanerva et al. (2020)²⁰	n = 120	6,6 anos (mediana)	Grau inicial***, tempo início tratamento***
Rim et al (2023)²⁹	n = 192	12 meses	Nenhum

VVZ = pacientes considerados portadores do vírus Varicela-Zóster em cada estudo; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; DM = Diabetes Mellitus;

* Polineuropatia – acometimento de qualquer nervo craniano além do VII nervo.

** Maior grau inicial com melhor prognóstico.

*** Citado pelos autores como fatores, sem revelar estatística.

Ko et al.²³ em um artigo retrospectivo publicado no ano 2000 buscaram os fatores prognósticos de 45 pacientes portadores de HZO tratados com 1,5g de aciclovir endovenoso ao dia por 5 a 13 dias (média 8,1). Destes, 30 receberam 60mg ao dia de prednisolona com posterior redução da dose. A idade média dos pacientes foi de 45,3 anos, variando de 17 a 77 anos. Vinte homens e 25 mulheres participaram do estudo e o tempo de acompanhamento variou de 11 a 400 dias, com média em 58,7. Apenas 17 pacientes foram submetidos à eletroneurografia. Fora considerado bom prognóstico quando a paralisia atingisse os graus I ou II dentro de 30 dias de *follow-up*. O estudo

encontrou três variáveis com significância estatística: idade, acometimento de múltiplos nervos e grau inicial da paralisia facial. Acerca da idade, a cada ano de vida, a estimativa de melhora se reduziria em 0,04 pontos no coeficiente de regressão ($R^2 = 2,39 - 0,04 \times \text{idade}$). O acometimento de múltiplos nervos também teria um pior prognóstico e o impacto seria de 0,79 no coeficiente de regressão. Sobre o grau inicial da paralisia facial, o estudo concluiu que o maior grau inicial de paralisia teria um melhor prognóstico em relação a graus menores. A explicação seria a de que pacientes que se apresentam inicialmente com graus V e VI teriam maior evolução do que paralisias graus III e IV pois o ganho na escala seria maior, podendo ter um desfecho final similar se tratamento adequado, com coeficiente de regressão de 0,37. Estes fatores em conjunto poderiam ser utilizados para prever a melhora do paciente segundo os autores.

Em 2003, Uri et al.²⁷ de 2003 buscavam avaliar a resposta ao tratamento com Aciclovir e o prognóstico. Trinta e um pacientes com SRH, sendo 12 homens e 19 mulheres com média de 50,8 anos, receberam 5mg/kg intravenoso de aciclovir a cada 8h por 7 dias associado a 100mg de hidrocortisona 3 vezes ao dia e foram acompanhados por um ano, apenas 23 pacientes completaram o *follow-up*. Fora considerada boa recuperação quando atingissem graus I ou II de HB. A recuperação completa foi encontrada em 65% dos pacientes, e 82,6% foram enquadrados como prognóstico favorável. O artigo mostra que os pacientes que tinham sintomas vestibulares ($p = 0,029$) e auditivos ($p = 0,05$) tiveram pior prognóstico do que os pacientes sem estes sintomas. Nesta análise, não houve diferença nas taxas de recuperação pela idade, gênero ou quando o tratamento fora iniciado antes ou depois de 3 dias até 7 dias. Mesmo sem significância estatística, o estudo mostra taxas melhores de recuperação quando o tratamento combinado foi realizado mais precocemente, sem definir um período específico, e reitera que o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível.

Yeo et al.²⁸ em 2006 buscaram avaliar retrospectivamente os fatores prognósticos da PB e da SRH pela análise de prontuário. A separação entre os pacientes fora realizada pelo exame físico e comprovação por exames laboratoriais. Foram 55 pacientes com PB e 26 com HZO acompanhados por 6 meses. No grupo com HZO foram 16 homens e 10 mulheres com idade média de 41,4 anos. Fora considerada recuperação quando o grau final de HB fosse inferior ao inicial e recuperação completa quando atingisse o grau I. O tratamento fora realizado com prednisolona 1mg/kg ao dia por 5 dias com redução gradual nos 5 dias subsequentes, assim como aciclovir endovenoso 5mg/kg a cada 8h por 5 dias seguido de 500mg de famciclovir via oral 3 vezes ao dia por mais 7 dias. A

recuperação completa fora encontrada em 50% dos pacientes com HZO, sendo 84,6% considerada satisfatória, quando atingido ao menos grau II de HB. Quando subdivididos por faixa etária, houve significância estatística ao passar da idade tanto no grau inicial ($p = 0,046$), grau final ($p = 0,02$) e possibilidade de recuperação completa ($p = 0,025$) nos pacientes com HZO, embora não tenha sido encontrada significância estatística na análise regressiva entre idade e recuperação completa ($p = 1,00$). Um pior prognóstico também foi encontrado em pacientes com DM, tanto no grau final ($p = 0,012$) quanto na recuperação completa ($p = 0,018$). O grau de recuperação também foi inferior nos pacientes com HAS ($p = 0,025$). O artigo é enfático em dizer que idade acima de 60 anos associado a comorbidades têm influência negativa importante no prognóstico. Na análise dos sintomas relacionados ao VIII nervo, não fora encontrada significância estatística se hipoacusia ou zumbido, porém, houve menor chance de recuperação se o paciente apresentasse vertigem ($p = 0,005$).

Em 2010, Kim et al.²² revisaram retrospectivamente dados clínicos de pacientes para entender se o prognóstico seria pior quando o HZO se apresenta como uma polineuropatia, correlacionando seus achados com dados da literatura. Onze pacientes tiveram seus casos avaliados, sendo 7 homens e 4 mulheres com idade variando entre 19 e 76 anos e média de 51,5, sendo que 7 deles tinham acima de 50 anos. Este número representou, segundo o ensaio, 1,8% de todos os casos de SRH de seis hospitais de referência em 10 anos. O tempo de acompanhamento variou entre 4 e 28 meses, com média de 11,3 meses. Todos os pacientes receberam corticoterapia sistêmica e antivirais dentro de 5 dias do início da PFP, porém, tanto a medicação quanto as doses não foram padronizadas. A maioria dos pacientes recebeu prednisolona 40 a 60mg com redução gradual por 10 a 37 dias associado a aciclovir 750mg a 4,8g por 5 a 12 dias. Fora considerada melhora quando atingidos os graus I ou II da escala de House-Brackmann e a taxa de recuperação da paralisia facial foi de 81,8%, sendo 45,5% com recuperação completa. O estudo mostrou que os principais nervos acometidos, além do VII, foram o VIII, IX, X, V, e mais raramente III e XII; com a maioria deles se recuperando totalmente, exceto o VIII nervo. Nove dos onze pacientes (90,9%) apresentaram hipoacusia neurosensorial, sendo a recuperação completa da perda auditiva vista apenas em um paciente (11,1%), a despeito da terapia combinada. Outro nervo que teve recuperação baixa foi o nervo vago, com apenas 60% dos pacientes se recuperando.

Com uma casuística grande perante a literatura até então, abrangendo 101 pacientes portadores da SRH com idade entre 11 e 85 anos (média 49,4 anos), sendo 70

homens e 31 mulheres, Coulson et al.¹⁹ em 2011 buscaram avaliar independentemente os fatores prognósticos em uma coorte retrospectiva de 20 anos. O diagnóstico foi baseado em critérios clínicos e os pacientes incluídos tinham registro completo por 12 meses. Dos 101, 73 pacientes foram tratados com prednisona 1mg/kg via oral por 14 dias e, após, dose decrescente até 0mg – sem determinar tempo exato; associado a aciclovir 1g/dia ou famciclovir 750mg/dia por 21 dias. Os demais 28 pacientes foram tratados de outras formas ou até mesmo sem qualquer tratamento. Não houve correlação individual dos sintomas ou padrão de início que mudasse a recuperação. Dos 89 pacientes submetidos à audiometria, 51 apresentavam perda auditiva, entretanto, este não mostrou um critério de pior prognóstico ($p = 0,57$), assim como relatos de sintomas vestibulares. Acerca da idade, ele mostra que não houve significância como um fator prognóstico ($p = 0,07$), tanto entre a idade de início e severidade, quanto com aumento da idade e curva de melhora, apesar de os resultados terem sido piores com pacientes na sétima e oitava década de vida. O estudo mostra que o principal e mais significativo fator que influencia o desfecho é a classificação inicial da paralisia facial segundo a escala de House-Brackmann ($p = 0,03$). Em média, os pacientes alcançaram uma recuperação de 3 graus na escala, ou seja, os que se apresentaram com graus de paresia mais graves, V e VI, em média, no geral evoluíram para graus II ou III; e os pacientes com paresias mais leves, III e VI, alcançaram uma recuperação melhor, graus I ou II, considerado bom prognóstico pelos autores. O estudo aponta dois sintomas que se apresentaram como fatores para menor grau de melhora, o fechamento ocular incompleto e xeroftalmia ($p < 0,01$). O tratamento com um único medicamento em detrimento ao não tratamento, não se associou a melhor prognóstico ($p = 0,93$), entretanto, o tratamento combinado teve melhor resultado ($p = 0,019$). O estudo aponta que o tratamento com corticosteroides iniciados após o 5º dia do início teria um prognóstico melhor do que iniciar antes deste tempo ($p = 0,005$) e independente para o antiviral ($p = 0,62$). Por fim, Diplopia e disfagia sugerem uma tendência ao pior prognóstico, mas devido ao baixo número de pacientes, os autores consideraram impeditiva a análise estatística e aventaram a possibilidade estarem correlacionados à polineuropatia difusa, com envolvimento do sistema nervoso central pelo VVZ, desviando o diagnóstico para quadros herpéticos sistêmicos, que não são objeto deste estudo.

Ryu et al.²⁵ em 2012 compararam prospectivamente pacientes com PB e SRH separados por apresentação clínica e tratados de forma similar para avaliar os respectivos fatores prognósticos após três meses. O tratamento fora realizado com metilprednisolona

oral (80mg/dia por 4 dias com redução para 60, 40, 20 e 10mg a cada dois dias) associado ou não a 2,4g de aciclovir ao dia por 5 dias nos casos de PB e 4g/dia por 5 dias nos casos de SRH. Crianças e adolescentes foram tratados com metilprednisolona 1mg/kg por 4 dias seguido de redução da dose nos 6 dias subsequentes. Os 155 pacientes com SRH foram significativamente mais jovens aos 202 pacientes com PB ($p < 0,05$), inicialmente mais graves ($p < 0,05$) e com desfecho pior ($p < 0,05$), com recuperação em apenas 58,7% dos casos, em detrimento a mais de 80% dos casos de PB. Como prognóstico, o estudo considerou bom quando o paciente atingiu graus I ou II e apontou que o maior grau inicial tem pior desfecho ($p < 0,05$). O tempo para início de tratamento dentro de uma semana também se mostrou significativo para taxa de melhora ($p < 0,05$). Em todas as faixas etárias o prognóstico da SRH foi pior do que na PB ($p < 0,05$) e os pacientes portadores de SRH com idade acima de 60 anos tiveram taxa de recuperação menor do que os mais jovens ($p < 0,05$). A presença de DM e HAS também se apresentou como condição de pior prognóstico ($p < 0,05$) e a associação das duas se mostrou pior do que apenas uma delas ($p < 0,05$).

Em 2013, Byun et al.¹⁷ avaliaram prospectivamente o valor prognóstico da eletroneurografia como indicador prognóstico, comparando o resultado entre portadores da PB e da SRH. Aliado a estes dados, o estudo buscou fazer uma análise clínica para tentar estabelecer uma previsão de recuperação. A diferenciação entre PB e SRH foi realizada baseado na apresentação clínica e foram incluídos apenas pacientes com paralisias grau IV ou mais na escala de HB. Foram tratados com corticoesteróide oral na dose de 1mg/kg/dia por 7 dias, seguido de redução gradual de 4 dias, bem como aciclovir ou famciclovir por uma semana. O estudo não cita qual corticoesteróide foi usado, tampouco a dose do antiviral. O acompanhamento pela escala de HB foi revisado por dois especialistas de forma cega, e fora considerada recuperação definitiva quando HB I ou II. Durante um ano, 66 pacientes com PB e 22 com SRH submetidos ao mesmo tratamento clínico com início dentro de 10 dias. A idade dos pacientes com SRH variou de 11 – 82 anos, com média de 46, sendo 12 homens e 10 mulheres. Dezoito dos 22 pacientes recuperaram conforme os critérios de bom prognóstico do estudo. A probabilidade de recuperação foi significativamente pior do que nos casos de PB ($p = 0,028$). Gênero, dias de início de tratamento e estágio inicial da paralisia facial não mostraram significância estatística para previsão da recuperação. A presença de sintomas vestibulococleares (tontura e/ou hipoacusia) se mostrou como um fator de risco independente para pior prognóstico, apesar de estarem presentes em apenas 6 dos 22 pacientes ($p = 0,009$).

Ainda que o estudo tenha encontrado a idade acima de 65 anos como um fator mau prognóstico nos casos de PB ($p = 0,014$), ele não foi encontrado nos casos de SRH.

Em 2015, Shin et al.²⁶ estudaram as manifestações clínicas do Herpes Zoster Ótico, com enfoque nas disfunções do VII e VIII nervos cranianos e os compararam com valores de eletroneurografia. Foram 81 pacientes avaliados, sendo 42 homens e 39 mulheres com média de 47,7 anos. Destes, 62 possuíam PFP e foram enquadrados como portadores de SRH. Este estudo não contempla dados de tratamento e não encontrou significância estatística no grupo pacientes com ou sem hipoacusia atrelado aos seus valores de eletroneurografia, porém, encontrou significância no grupo com vertigem ($p = 0,024$), independente se houvesse ou não perda auditiva.

De forma análoga ao ensaio de Byun¹⁷ e com casuística similar, um estudo de Cai et al.¹⁸ de 2016 buscou comparar prospectivamente os resultados da eletroneurografia com os dados clínicos e o desfecho clínico após seis meses. O estudo acompanhou 57 portadores de PB e 23 com SRH, diagnosticados pela apresentação clínica, independente do grau inicial da paralisia facial. Os pacientes foram tratados de forma homogênea, com prednisona oral (30mg/dia por 5 dias seguido de redução gradual por mais 5 dias), bem como aciclovir oral (0.2 g 3x ao dia por 7-10 dias), além de vitaminas B12 e B1 por 30-60 dias. A idade média dos pacientes com SRH foi 54,4; sendo 12 homens e 11 mulheres. O estudo reforça a tese de que a recuperação dos pacientes com PB foi superior aos da SRH após 6 meses ($p < 0,001$) e que a eletroneurografia também é um fator prognóstico nos casos de PFP ($p < 0,001$). Os autores definem idade como fator de risco independente para pior prognóstico ($p < 0,05$), além de Diabetes Mellitus ($p = 0,037$) e Hipertensão Arterial Sistêmica ($p = 0,032$). Os autores também sugerem que, se ambas as comorbidades estiverem presentes, o prognóstico seria ainda pior, atribuído à denervação diabética.

Em um estudo de 2019, Kim et al.²¹ buscaram comparar clinicamente o prognóstico da PB com a SRH de forma retrospectiva. Foram 106 pacientes diagnosticados clinicamente com SRH e 182 com PB. Os portadores de SRH tinham em média 44,9 anos, sendo 40 homens e 66 mulheres. Os pacientes foram evoluídos ao longo de 6 meses e fora considerada recuperação favorável os graus I e II de HB. O tratamento fora realizado com corticosteroides (80mg/ dia por 4 dias seguido de 60mg/dia, 40mg/dia, 20mg/dia e 10mg/dia a cada 2 dias) associado à famciclovir 750mg/dia por 7 dias. O estudo conclui, em consonância com a literatura, de que o prognóstico da SRH é pior do que na PB de forma geral, mas confirma estatisticamente apenas quando grau

inicial é grave, V ou VI de HB, associado a valores aferidos em eletroneurografia inferiores a 10% ($p = 0,036$). As taxas de recuperação não são diferentes no caso de paralisias iniciais moderadas, III e IV. Nas paralisias graves, a recuperação favorável só foi significativamente menor na SRH do que na PB quando hiperglicemia ($p = 0,013$), sem obesidade ($p = 0,025$), sem dislipidemia ($p = 0,003$) ou sem síndrome metabólica ($p = 0,014$). A taxa de recuperação em pacientes com HAS, obesidade tendeu a ser menor entre os dois grupos, mas sem significância estatística.

Um estudo de 2020 buscou avaliar fatores clínicos prognósticos baseado na análise de prontuários e questionários de autoavaliação de longo prazo em pacientes portadores de HZO. Neste estudo, Kanerva et al.²⁰ estudaram 120 pacientes, 71 mulheres e 49 homens com idades variando de 6,9 a 94,7 anos, de forma descritiva, sem comparação estatística entre os grupos. Do total, 81 pacientes responderam ao questionário e seus desfechos ao longo de uma média de 6,6 anos, os demais tiveram apenas os dados de prontuário coletados. Alguns pacientes não tiveram sua classificação baseada na escala de HB, mas na escala de Sunnybrook, e foram posteriormente convertidos de acordo com uma tabela de conversão pelos próprios autores. O tratamento não foi padronizado entre os pacientes, sendo que 119 dos 120 receberam medicação antiviral, seja intravenosa ou oral e apenas 57 pacientes receberam terapia combinada, com prednisolona associada. A dose das medicações foi distinta entre os pacientes. Um achado relevante é que uma minoria dos pacientes (16%) apresentou vesículas na apresentação da paralisia facial, a maioria foram precedentes (48%) ou seguiram a paralisia (36%), sendo 22% em locais ocultos, principalmente boca (12%). Os autores consideram crucial na anamnese que se questione lesões vesiculares prévias àquela apresentação e recomenda um exame físico minucioso em busca de possíveis lesões ocultas. A avaliação da perda auditiva fora realizada com audiometria inicial em 103 pacientes, entretanto, não fora realizado de forma seriada, e a avaliação da persistência da perda auditiva dos 54 pacientes com alterações no exame fora avaliada apenas pelo questionário, 22% responderam terem permanecido com a perda. Os autores concluem que mais de 80% dos pacientes se recuperaram para graus I ou II de HB quando início de antiviral antes de 72h do início do quadro, já os que não obtiveram tratamento ou receberam medicação após este período, tiveram recuperação de apenas 33%. Cerca de 30% dos pacientes, mesmo com a terapia combinada, permaneceram com alguma sequela, mesmo que leve. Além do tempo de início e do tratamento adequado, o estudo aponta que pacientes com maior grau inicial de paralisia facial tiveram pior prognóstico,

entretanto, não confirmam esta afirmação de forma estatística com a justificativa de a amostra ser pequena.

No último e mais recente estudo incluído nesta revisão, Rim et al.²⁹ analisaram retrospectivamente características clínicas e o prognóstico de 192 pacientes com SRH subdivididos em grupos que apresentavam ou não alterações auditivas com acompanhamento mínimo de 12 meses. O diagnóstico fora baseado na apresentação clínica e confirmado por investigação laboratorial, radio e sorológica. Os pacientes foram tratados com prednisolona 1mg/kg/dia com redução gradual, bem como famciclovir 750mg/dia por 7 dias. Alguns pacientes receberam tratamento com corticoterapia intratimpânica, 2 vezes por semana, com intervalo entre 3 a 4 dias, 4 doses. A escala de HB foi utilizada como parâmetro de recuperação com análise cega de dois otologistas, sendo as discrepâncias resolvidas como o grau mais baixo entre eles. Houve significância entre os dois grupos no número de pacientes que receberam corticoterapia a intratimpânica, sendo 28 dos 50 com perda auditiva e apenas 3 dos 142 no grupo sem perda. O grupo com perda auditiva apresentou taxas mais altas de zumbido e tontura ($p < 0,05$), entretanto, não houve diferença na taxa de recuperação entre os grupos.

Tabela 2 – Descritivo dos autores, ano de publicação, dados epidemiológicos e protocolo de tratamento mais utilizado na amostra.

Autores (ano)	Homem : Mulher	Idade (média)	Tratamento*
Ko et al. (2000)²³	20:25	17 – 77 (45,3)	Aciclovir EV 1,5g/dia 5 – 13 dias Prednisolona VO 60mg/dia 7 dias + redução
Uri et al. (2003)²⁷	12:19	6 – 77 (50,8)	Aciclovir EV 5mg/kg 3x/dia 7 dias Hidrocortisona EV 300mg/dia 7 dias
Yeo et al. (2006)²⁸	16:10	(41,4) DP 19,4	Aciclovir EV 5mg/kg 3x/dia 5 dias + Famciclovir VO 1,5g/dia 7 dias Prednisolona VO 1mg/kg/dia 5 dias + redução
Kim et al. (2010)²²	7:4	19 – 76 (51,5)	Aciclovir EV 750mg - 4,8g/dia 5 – 12 dias Prednisolona VO 40-60mg + redução 10–37 dias
Coulson et al. (2011)¹⁹	70:31	11 – 85 (49,4)	Aciclovir VO 1g/dia ou Famciclovir VO 750mg/dia 21 dias Prednisolona 1mg/kg/dia 14 dias + redução
Ryu et al. (2012)²⁵	70:85	(47,2) DP 16,5	Aciclovir VO 2,4g/dia 5 dias Metilprednisolona VO 80mg/dia 4 dias + redução
Byun et al. (2013)¹⁷	12:10	11 – 82 (55)	Aciclovir ou Famciclovir VO 7 dias** Corticosteroide*** VO 1mg/kg/dia 7 dias + redução 4 dias
Shin et al. (2015)²⁶	42:39	19 – 89 (47,7)	Não consta
Cai et al. (2017)¹⁸	12:11	(54,43) DP 15,28	Aciclovir VO 600mg/dia 7-10 dias Prednisolona VO 30mg/dia 5 dias + redução 5 dias
Kim et al. (2019)²¹	40:66	(44,98) DP 16,37	Famciclovir VO 750mg/dia 7 dias Corticosteroide** VO 80mg/dia 4 dias + redução
Kanerva et al. (2020)²⁰	49:71	6,9 – 94,7	Valaciclovir 3g/ dia 7 dias**** Prednisolona 60mg/dia 5 dias + redução 5 dias
Rim et al. (2023)²⁹	103:89	(51,3 - 43,2) DP 19,2 – 13,1	Prednisolona VO 1mg/kg/dia + redução Famciclovir VO 750mg/dia 7 dias

DP = desvio padrão; EV = endovenoso; VO = via oral;

* Tratamento predominante, realizado na maior parte da amostra.

** Não estabelecida dose.

*** Não estabelecida medicação.

**** Mais de 10 protocolos de tratamento encontrados no estudo.

4. DISCUSSÃO

Ko²³ foi o primeiro e mais antigo artigo incluído nesta revisão, e tem como principal limitação o tempo de avaliação não padronizado, com média inferior a dois meses. Alguns pacientes foram avaliados por menos de 30 dias e mesmo com grau de recuperação insatisfatório, foram comparados com pacientes evoluídos por muito mais tempo. Este fato, aliado à casuística pequena e tratamento não padronizado, pode interferir na interpretação dos dados. Os autores apontaram que idade e acometimento de outros nervos cranianos possuem influência negativa e apontam que o maior grau inicial de paralisia teria influência positiva no prognóstico, na contramão de todos os estudos que mostram o fator grau inicial como relevante para mau o prognóstico.^{19-21;25;28}

Yeo²⁸ concluiu que idade, HAS, DM, tontura e o grau inicial da paralisia facial tem interferência no prognóstico. Seu estudo, no entanto, fora conduzido de forma retrospectiva e com casuística pequena, apenas 26 pacientes com HZO se comparado ao estudo de Kanerva²⁰. Por outro lado, este fora realizado de forma descritiva, sem análise estatística, também baseado em dados coletados retrospectivamente e associado a questionários aplicados em alguns dos pacientes da amostra, com intervalo longo após o quadro, o que pode levar a imprecisão na coleta e memória. Os pacientes foram subdivididos em grupos restritos, pouco confiável do ponto de vista estatístico segundo os próprios autores. Quanto ao tratamento, a medicação e as doses não foram padronizadas, o que impede uma comparação idônea dos dados. Dele foi possível extrair, ainda que sem confirmação estatística, que o grau inicial e o tempo para início do tratamento parecem influenciar o prognóstico visto a notável discrepância no desfecho principalmente no que concerne ao tratamento antes de 72h.

O estudo de Uri²⁷ buscava avaliar a efetividade do tratamento combinado e, naquele ensaio, concluiu que pacientes que possuíam tontura ou hipoacusia teriam pior prognóstico. Os autores recomendam que o tratamento seja iniciado o mais precoce possível pois o prognóstico seria melhor, e justificam a ausência de confirmação estatística pois a maioria dos pacientes incluídos teriam iniciado tratamento até 7 dias do início do quadro, mas que os resultados foram melhores nos pacientes que iniciaram mais precocemente.

O único artigo desta revisão que foge da recomendação de iniciar o tratamento o mais precoce possível foi o de Coulson¹⁹. Apesar de ser um estudo com uma

casuística significativa e com um *follow-up* de um ano, ele é embasado num coorte retrospectivo de 20 anos, e não define um protocolo de tratamento padronizado para todos os pacientes, podendo estar sujeito a vieses de confusão e seleção, visto que nem todos os pacientes foram submetidos às mesmas análises. Além disso, o estudo não aborda comorbidades ou condições subjacentes que poderiam influenciar no prognóstico. A afirmação de que o grau inicial da paralisia facial teria influência direta no prognóstico está em consonância com outros artigos. Este ensaio também é o único que destaca o fechamento ocular incompleto e a xeroftalmia com fatores prognósticos. Esta conclusão pode estar associada diretamente ao grau inicial de paralisia pois o fechamento ocular incompleto é um dos critérios fundamentais da escala de HB.

A correlação do prognóstico clínico com dados de eletroneurografia foi estudada nos ensaios de Byun¹⁷ e Cai¹⁸, que apresentaram algumas similaridades metodológicas e amostrais. No primeiro fora encontrado tontura e hipoacusia como fatores prognósticos e, de forma totalmente discrepante, no segundo fora encontrado idade, HAS e DM como fatores de mau prognóstico. Os dois estudos apresentaram protocolos de tratamento diferentes, principalmente no que concerne à dose da corticoterapia, além de *follow-up* diferente, isto pode ter influenciado nos resultados. No primeiro, não é citado o tipo do corticoide utilizado tampouco a dose do antiviral. Nele, a maior chance de recuperação dos casos em relação à literatura geral, foi atribuída pelos autores devido ao fato de a maioria dos pacientes terem vesículas precedendo a paralisia e este seria supostamente um sinal de melhor prognóstico, mesmo que o ensaio não tenha analisado este fato em grupos comparativos. Ele também concluiu também que o grau inicial de HB tem pouca correlação com os valores de eletroneurografia ($p < 0,001$), o que poderia explicar discrepâncias quando aquele é considerado um fator prognóstico e aponta os valores do exame como um fator prognóstico independente, embora dados de eletroneurografia não sejam objeto deste estudo. Neste ponto, ambos os autores concordam, citam que os valores de eletroneurografia estão relacionados a um pior prognóstico, porém, são totalmente discordantes quanto aos fatores clínicos.

Dois estudos buscaram comparar os desfechos da PB com HZO clinicamente. O estudo de Ryu²⁵ encontrou uma taxa de recuperação significativamente menor no HZO do que na PB, já o de Kim²¹ encontrou que o prognóstico do HZO só seria pior do que o da PB em casos de grau inicial mais grave e se o paciente não apresentasse comorbidades como dislipidemia, DM ou síndrome metabólica. No entanto, ele não faz uma comparação estatística entre os pacientes com mesmo diagnóstico para saber se há ou não influência

prognóstica das comorbidades. Pelos dados apresentados a presença de hiperglicemia e hipertensão parece ter um pior prognóstico nos quadros graves de HZO, mas os autores apenas citam este fato, sem comprovar estatisticamente. O estudo de Ryu²⁵ também afirma que os graus V ou VI à apresentação diagnóstica estaria definitivamente associado a uma taxa menor de recuperação, assim como HAS e DM citado por Kim²¹. Os autores ainda apontam a idade e tempo de início do tratamento (<7 dias), como fatores clínicos que tiveram correlação com o prognóstico. Como limitação, nota-se que o tempo de acompanhamento neste estudo foi inferior à maioria dos estudos, apenas 3 meses, o que pode comprometer a avaliação do grau definitivo em análise de longo prazo.

Três estudos tentaram correlacionar o acometimento de outros nervos cranianos com o prognóstico. O estudo de Kim²² é descritivo, os autores se limitam a citar os casos e seus desfechos sem acrescentar um grupo controle. A amostra do artigo é restrita e seus dados colhidos de forma retrospectiva, provavelmente pela raridade dos casos de polineuropatia. Ainda assim, os desfechos daqueles pacientes estão alinhados com o desfecho geral dos demais estudos desta análise e literatura em geral, não se podendo firmar a polineuropatia como fator prognóstico isolado. O artigo de Shin²⁶ separa grupos pelo acometimento do VIII nervo craniano e aponta a tontura como fator prognóstico. Entretanto, a metodologia do estudo não é clara, não há menção sobre o tratamento e tampouco é claro sobre o tempo de acompanhamento. Outra limitação é que o estudo se restringe a estes sintomas, e não isola possíveis fatores de confusão que possam comprometer a análise, como grupos de comparação epidemiológicos ou comorbidades. Por último, o mais recente e com a maior casuística, Rim²⁹ mostra que a hipoacusia não é um fator prognóstico no HZO. O estudo mostra que a taxa de recuperação auditiva foi pior do que em casos de surdez súbita idiopática da literatura e mostra que o grupo da hipoacusia pode necessitar de tratamentos adjuvantes, como a corticoterapia intratimpânica, mas não cita os critérios para uso. O próprio artigo cita algumas de suas limitações, como ser uma análise retrospectiva, sem adequada avaliação auditiva com outros recursos como potencial evocado ou emissões otoacústicas e aponta que a tontura não pode ser adequadamente analisada por falta de parâmetros. Sobre este fator, é importante destacar que o estudo não faz uma separação entre pacientes com zumbido ou tontura e avalia o prognóstico individualmente, o que pode realmente limitar a interpretação prognóstica dos pacientes com acometimento do VIII nervo.

Os estudos incluídos nesta revisão, por mais próximos do tema que fossem, apresentam uma série de limitações e divergências entre si, seja de protocolos de

tratamento, tempo de avaliação, parâmetros avaliados e metodologia, o que impede uma comparação metodologicamente eficaz. Tendo em vista que o HZO é uma condição rara, a maioria dos ensaios clínicos para avaliação prognóstica é conduzido de forma retrospectiva, pois seria lento e laborioso um estudo prospectivo desta condição. Este fato pode induzir a vieses de informação, seja pelo preenchimento ineficaz, anotações que tendem a não ser tão fidedignas e impossibilidade de correção; bem como vieses de seleção, pelos tratamentos discrepantes devido às mudanças de protocolo ao longo dos anos. Mesmo os poucos estudos conduzidos de forma prospectiva tiveram resultados totalmente discrepantes entre si, dificultando uma conclusão assertiva.

É possível citar como grande limitação desta revisão a falta de padronização de grupos controles e tratamentos, bem como de independência na avaliação dos fatores nos estudos selecionados. Este fato impede uma comparação metodologicamente eficaz entre eles. Enquanto alguns utilizam a PB como grupo controle, outros apenas comparam seus resultados com a literatura ou são meramente descritivos, focam em critérios específicos, como sintomas vestibulococleares ou polineuropatia, relevando possíveis fatores de confusão na sua conclusão, como comorbidades, idade ou mesmo tratamento.

As metodologias também são pouco comparáveis. Os estudos com tempo de avaliação mais curto mostram conclusões diferentes das análises com tempo mais prolongado, o que pode sugerir que a avaliação do desfecho pode ter sido precoce; e mesmo alguns artigos com tempo de análise similar os resultados se mostraram antagônicos.

Acerca do próprio método diagnóstico do HZO há discrepância. Na maioria dos estudos, os pacientes foram subdivididos entre PB e SRH baseado apenas na história clínica e exame físico. Tendo em vista que as lesões típicas podem não ser sincrônicas, alguns estudos podem ter sofrido viés de seleção. A ausência de um método diagnóstico prático e objetivo para diferenciar os pacientes impede maior precisão diagnóstica e pode interferir nos resultados.

Outro fator que impede a comparação entre os estudos é a falta de clareza e de protocolo ao se estabelecer o que seria ou não um bom prognóstico. Ao longo das leituras nota-se que a maioria dos autores considera prognóstico favorável quando o paciente atinge ao menos o grau II da escala de HB e utiliza este parâmetro para comparação entre os grupos, outros consideram a melhora completa ou quando há alguma melhora em relação ao quadro inicial. É sabido que pacientes portadores de PFP grau II possuem sequelas, mesmo que leves, que afetam a qualidade de vida, é questionável a afirmação

de que este seria um bom prognóstico. A resolução completa é atingida apenas em cerca de 50% dos pacientes segundo os estudos desta revisão, enquanto o grau II é atingido por aproximadamente 80% se tratamento adequado. Se a análise estatística prognóstica fosse realizada considerando a resolução completa, é possível que houvesse resultado diferente dos demonstrados.

Esta revisão tentou manter uma padronização utilizando apenas ensaios que contemplassem a escala de House-Brackmann como forma de classificação por ser a mais difundida na prática clínica e na literatura, mesmo sabendo das suas limitações técnicas. Ela é uma escala subjetiva, ou seja, dependente do examinador, o que também pode interferir nos resultados. Poucos estudos utilizam dois avaliadores com cegamento, que mitigaria a questão.

Com base em dados da literatura e corroborado por esta revisão, parece ser consenso que o prognóstico da síndrome de Ramsay-Hunt é alterado quando há tratamento adequado, conforme os protocolos atuais com terapia combinada de corticoterapia sistêmica e antiviral em detrimento ao não tratamento. Também parece ser sólida a afirmação de que o tratamento isolado com corticoterapia é inferior ao tratamento conjunto com antiviral.

Quanto ao tempo para início deste tratamento, há um ponto de discussão. A maioria dos autores afirma ser imprescindível estabelecer o tratamento o mais precoce possível, idealmente dentro das primeiras 72h do início dos sintomas. Um dos autores desta revisão afirma que o melhor momento para iniciar a corticoterapia seria a partir de uma inflamação máxima do nervo facial, ou seja, a partir do quinto dia do início do quadro.¹⁹

Os estudos que avaliaram as comorbidades incluíram em sua maioria apenas a presença ou não de algumas delas, desconsiderando a compensação clínica, tipo de tratamento ou mesmo o tempo que o paciente convive com aquela condição. Da mesma forma o fator idade, que em muitos estudos foi avaliado de forma isolada, e em outros fora avaliado em grupos ou não contemplando condições de saúde pré-existentes, o que pode gerar um viés de seleção visto a maior probabilidade de pacientes com idade avançada serem portadores de alguma comorbidade.

Alguns sintomas que poderiam influenciar no prognóstico relacionados ao VIII nervo, como hipoacusia, zumbido e tontura, foram avaliados apenas pelo relato clínico, sem a devida comprovação com exames complementares e por vezes baseado em informações colhidas em prontuário ou autoavaliação posterior, o que pode induzir a

vieses de memória. Os estudos que tentaram correlacionar esses sintomas com exames complementares de forma prospectiva, tiveram casuística limitada ou alguns falham na avaliação de possíveis vieses de confusão como tratamento ou presença de comorbidades, limitando a análise dos dados. Ainda assim, a tontura foi o sintoma que mais pareceu ter correlação prognóstica, mesmo que muitos não tenham mostrado significância estatística e a mais recente amostra não a tenha mostrado um fator prognóstico, nem a hipoacusia. Um dado importante que pode ser extraído do presente estudo é o de que o prognóstico da hipoacusia em si parece ser ruim quando presente no HZO e, apesar de alguma recuperação, alguma limitação auditiva parece certa, mesmo que com tratamento adequado.

Acerca da polineuropatia, um dos artigos questiona se o acometimento além do VIII nervo craniano poderia ser uma confusão diagnóstica com o HZO.¹⁹ Mesmo que a etiologia nestes casos seja a reativação do VVZ comprovadamente, o acometimento além dos nervos do conduto auditivo interno poderia estar relacionado a uma afecção mais ampla, pelo acometimento do sistema nervoso central, escapando do conceito básico do HZO e não poderia ser enquadrado como comparação prognóstica. De todo modo, o artigo que tenta correlacionar a polineuropatia com prognóstico, mesmo que com amostra limitada, não conseguiu comprovar um pior desfecho.²²

Um único estudo considerou que olho seco e o lacrimejamento seriam os sintomas para maior predisposição ao pior prognóstico.¹⁹ Entretanto, esta afirmação pode estar correlacionada com o maior grau inicial na escala de HB, tendo em vista que o fechamento ocular incompleto dificulta a adequada lubrificação ocular e aumenta a sensação de olho seco.

Apesar de não ser o objeto do estudo, a avaliação complementar por eletroneurografia contribui com um parâmetro objetivo e parece ter influência na previsão do prognóstico, entretanto, não se encontra consenso na literatura acerca do momento ideal para sua realização bem como limites de denervação para definir mau prognóstico. A eletroneurografia no músculo orbicular realizada 4 a 6 dias após o início da paralisia facial periférica e entre 13 a 15 dias nos músculos nasal e elevador dos lábios superiores parecem ter maior valor prognóstico na paralisia periférica aguda.³⁰

A despeito de todas as limitações, é possível afirmar que alguns fatores clínicos parecem influenciar no prognóstico do HZO, principalmente idade, grau inicial da paralisia, tontura, tempo para início do tratamento, HAS e DM. Entretanto, não é possível estabelecer um fator definidor ou pontos de corte entre estes fatores. É possível que o

somatório de alguns destes fatores crie um cenário desfavorável na evolução da síndrome.

A literatura carece de uma análise prospectiva individualizada, com amostra significativa e protocolo de tratamento bem estabelecido, correlacionando a sintomatologia com exames complementares e o grau da paralisia com dados de eletroneurografia para definição de critérios prognósticos de forma assertiva e, com vista nisto, tentar a experimentação de protocolos de tratamento diferenciados, visando aumentar as taxas de recuperação nestes pacientes.

5. CONCLUSÃO

Com os dados coletados na presente revisão e as inúmeras limitações supracitadas, o autor conclui que não é possível checar se há algum parâmetro clínico definidor do prognóstico na síndrome de Ramsay Hunt.

6. REFERÊNCIAS

1. Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *BMJ*. 2004;329(7465):553-7.
2. Thomander L, Stalberg E. Electroneurography in the prognostication of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 1981;92:221-37.
3. May M, Blumenthal F, Klein SR. Acute Bell's palsy: prognostic value of evoked electromyography, maximal stimulation and other electrical tests. *Am J Otol* 1983;5:1-7.
4. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol* 1984;5:494-8.
5. Sullivan FM, Swan IC, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisone or acyclovir in Bell's palsy. *New Engl J Med* 2007;357:1598–1607.
6. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope*. 2014 Jul;124(7):E283-93.
7. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;(549):4-30.
8. Devriese PP, Moesker WH. The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1988;13:289–298.
9. Robillard RB, Hilsinger RL Jr, Adour KK. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;95:292–297.
10. Hunt JR. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion, a new syndrome and its complication. *J Nerve Ment Dis* 1907;34:73-96.
11. Wackym PA. Molecular temporal bone pathology: II. Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus). *Laryngoscope* 1997;107:1165-75.
12. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol*. 1997 Mar;41(3):353-7.
13. Kinishi M, Amatsu M, Mohri M, Saito M, Hasegawa T, Hasegawa S. Acyclovir improves recovery rate of facial nerve palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2001 Aug;28(3):223-6.
14. Fujiwara T, Iwata S, Hosokawa Y, Mitani S. Intratympanic corticosteroid for Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Aug;49(4):599-605.

15. Volk GF, Klingner C, Finkensieper M, Witte OW, Guntinas-Lichius O. Prognostication of recovery time after acute peripheral facial palsy: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6):e003007.
16. Zainine R, Sellami M, Charfeddine A, Beltaief N, Sahtout S, Besbes G. Ramsay Hunt syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Feb;129(1):22-5.
17. Byun H, Cho YS, Jang JY, Chung KW, Hwang S, Chung WH, Hong SH. Value of electroneurography as a prognostic indicator for recovery in acute severe inflammatory facial paralysis: a prospective study of Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2526-32.
18. Cai Z, Li H, Wang X, Niu X, Ni P, Zhang W, Shao B. Prognostic factors of Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(2):e5898.
19. Coulson S, Croxson GR, Adams R, Oey V. Prognostic factors in herpes zoster oticus (ramsay hunt syndrome). *Otol Neurotol*. 2011 Aug;32(6):1025-30.
20. Kanerva M, Jones S, Pitkaranta A. Ramsay Hunt syndrome: characteristics and patient self-assessed long-term facial palsy outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;277(4):1235-1245.
21. Kim SH, Jung J, Jung SY, Dong SH, Byun JY, Park MS, Kim SH, Yeo SG. Comparative prognosis in patients with Ramsay-Hunt syndrome and Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Apr;276(4):1011-1016.
22. Kim YH, Chang MY, Jung HH, Park YS, Lee SH, Lee JH, Oh SH, Chang SO, Koo JW. Prognosis of Ramsay Hunt syndrome presenting as cranial polyneuropathy. *Laryngoscope*. 2010 Nov;120(11):2270-6.
23. Ko JY, Sheen TS, Hsu MM. Herpes zoster oticus treated with acyclovir and prednisolone: clinical manifestations and analysis of prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000 Apr;25(2):139-42.
24. Lee HY, Kim MG, Park DC, Park MS, Byun JY, Yeo SG. Zoster sine herpete causing facial palsy. *Am J Otolaryngol*. 2012 Sep-Oct;33(5):565-71.
25. Ryu EW, Lee HY, Lee SY, Park MS, Yeo SG. Clinical manifestations and prognosis of patients with Ramsay Hunt syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2012 May-Jun;33(3):313-8.
26. Shin DH, Kim BR, Shin JE, Kim CH. Clinical manifestations in patients with herpes zoster oticus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Jul;273(7):1739-43.
27. Uri N, Greenberg E, Kitzes-Cohen R, Doweck I. Acyclovir in the treatment of Ramsay Hunt syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(4):379-81.
28. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Chang KH, Park YS. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2007 Jun;34(2):159-64.

29. Rim HS, Chung SH, Kim HJ, Yeo SG, Kim SH. Herpes Zoster Oticus with Concurrent Hearing Loss: A Study on Clinical Characteristics and Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(20):6476.
30. Kwon KJ, Bang JH, Kim SH, Yeo SG, Byun JY. Prognosis prediction changes based on the timing of electroneurography after facial paralysis. *Acta Otolaryngol*. 2022 Feb;142(2):213-219.
31. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

7. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS PACIENTES COM PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO

Pesquisador: Arthur Justi Cassettari

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12895519.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.395.250

Apresentação do Projeto:

A paralisia facial periférica (PFP) é a patologia mais comum dos pares cranianos, sua incidência varia entre 20 a 30 casos a cada 100.000 pessoas, porém, na maioria das vezes o diagnóstico etiológico permanece desconhecido, designado como idiopático ou Paralisia de Bell.^{1,2} Em 1821, o neurologista escocês Charles Bell, descreveu pela primeira vez um quadro de fraqueza hemifacial de início súbito e o termo Paralisia de Bell permanece até hoje para qualificar as paralisias agudas, monossintomáticas e sem etiologia conhecida.⁴ Sabe-se atualmente que a Paralisia de Bell tem gatilho viral e tratamento padronizado, porém, por ser a causa mais frequente e com resolução completa em 70-90% dos casos,⁴⁻⁶ muitos pacientes são enquadrados como portadores de Paralisia Bell sem ter uma adequada investigação etiológica. Grandes estudos tentam reunir informações epidemiológicas para esclarecer a incidência de cada etiologia com objetivo de formular diretrizes e avaliações prognósticas, no entanto, a literatura é quase exclusivamente internacional, poucos estudos versam sobre a epidemiologia nacional e suas peculiaridades.^{4,5} A literatura mostra que a Paralisia de Bell permanece como a mais prevalente, seguida do trauma, infecção por Zoster, afecções otológicas e, mais raros, os Schwannomas de sétimo ou oitavo par; porém, os resultados são conflitantes.² Em 2002, Peitersen publicou 2.570 casos de PFP em uma análise de 25 anos, encontrou 38 possíveis etiologias e mostrou a prevalência de Paralisia de Bell em 66%, com taxa de incidência similar ao longo de todo o estudo.⁵ No entanto, em 2013, Hohman e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.395.250

Hadlock classificaram 1.989 pacientes com histórico de PFP em ambulatório especializado durante dez anos. O estudo mostrou predomínio da Paralisia de Bell, 38% dos pacientes. A segunda mais frequente foram os Schwannomas, seguido pelos cânceres de cabeça e pescoço, lesão iatrogênica, infecção por zoster e traumas.⁴ Um estudo nacional com 54 pacientes corrobora a literatura internacional e traz a Paralisia de Bell como a mais frequente (53%), mas também é conflitante quanto às outras etiologias.² Tendo em vista a escassa literatura nacional, objetiva-se neste trabalho ampliar a amostra epidemiológica com a análise dos pacientes portadores de PFP atendidos em ambulatório especializado no curso de cinco anos e comparar com a literatura existente. Metodologia Proposta: Delineamento do Estudo: Estudo retrospectivo, descritivo, longitudinal, da população de pacientes novos atendidos no Ambulatório de Base do Crânio e Paralisia Facial do HC / UNICAMP com histórico ou portadores de paralisia facial periférica.² Coleta de

Dados: Coleta de dados qualitativos e quantitativos a respeito de todos os pacientes novos atendidos no Ambulatório de Base do Crânio e Paralisia Facial do HC / UNICAMP com evidência clínica ou histórico de paralisia facial periférica registrado em prontuário em um período de 5 anos (09 / 2012 a 09 / 2017). O registro dos atendimentos será baseado no Sistema de Informação Hospitalar em uso na instituição (CICSHCP®) e a coleta de dados será baseada em informações de prontuário de cada paciente de forma retrospectiva, com análise desde primeira consulta até a última consulta, com data limite de avaliação até 31/08/2018, respeitando ao menos um ano de seguimento do último paciente a ser avaliado. Os dados serão coletados através do Instrumento para Coleta de Dados em prontuário médico, disponível no Anexo 2. Após a coleta de dados, os pacientes serão classificados conforme

a etiologia e serão avaliadas suas características clínicas, terapêuticas e desfecho.

Critério de Inclusão: Serão incluídos todos os pacientes atendidos como casos novos no período de 01 de Setembro de 2012 até 31 de Agosto de 2017 no ambulatório de Base do Crânio e Paralisia Facial da Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Serão excluídos do trabalho os pacientes que não apresentarem, em dados de prontuário, histórico ou evidência clínica de paralisia facial periférica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever a incidência de cada etiologia de paralisia facial periférica acompanhados pelo Ambulatório de Base do Crânio e Paralisia Facial de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC / UNICAMP).

Objetivo Secundário: Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes de acordo com cada

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.395.250

etiologia. Descrever o tempo de seguimento e a evolução dos pacientes acompanhados no ambulatório de acordo com cada etiologia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores os dados obtidos nesta pesquisa serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos pacientes da pesquisa. Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes. Trata-se de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações / influências na rotina / tratamento do participante da pesquisa e, conseqüentemente, o estudo não apresenta riscos previsíveis e não haverá benefícios para os participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto com finalidade de trabalho de conclusão do curso da residência médica em Otorrinolaringologia a ser realizado pelo Dr. Arthur Justi Cassettari orientado pelo Prof. Dr. Jorge Rizzato Paschoal. É um estudo retrospectivo com avaliação de 217 prontuários médicos de participantes atendidos durante o período 01 de Setembro de 2012 até 31 de Agosto de 2017, no ambulatório de Base do Crânio e Paralisia Facial da Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, com diagnóstico de paralisia facial. Os pesquisadores aplicarão o TCLE para os participantes que ainda estiverem em seguimento ambulatorial, sendo que nos demais casos foi aprovada a dispensa de aplicação do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi avaliado o documento "Folharosto.pdf" que se encontra preenchido, datado e assinado pelo responsável pela instituição. Foram analisados ainda os documentos "Projeto.doc x" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1324463.pdf" que descrevem o detalhamento do estudo. O documento "mpdf.pdf" confirma o vínculo institucional do pesquisador principal. Foram analisados ainda a carta resposta ao parecer do CEP Número: 3.362.061 ("RESPOSTA.pdf") e o documento "TCLE.pdf" que contem o termo de consentimento a ser aplicado nos participantes que ainda estiverem em seguimento no serviço.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.395.250

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
 - O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
 - O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
 - O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
 - Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
 - Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.395.250

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1324463.pdf	11/06/2019 21:40:54		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	11/06/2019 21:40:41	Arthur Justi Cassettari	Aceito
Outros	RESPOSTA.pdf	06/06/2019 19:07:09	Arthur Justi Cassettari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/06/2019 19:05:51	Arthur Justi Cassettari	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/06/2019 19:05:16	Arthur Justi Cassettari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	mpdf.pdf	12/04/2019 20:05:04	Arthur Justi Cassettari	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	04/04/2019 19:15:14	Arthur Justi Cassettari	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 17 de Junho de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br