
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA
E SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

**Alterações auditivas em recém-
nascidos prematuros expostos a
antibióticos ototóxicos**

Amalia Laci Moura Jornada

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção de título de Mestre em Saúde da
Criança.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Porto Alegre, 2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

J82c Jornada, Amália Laci Moura

Comparação das alterações auditivas em recém-nascidos da UTI neonatal expostos e não expostos a antibióticos, por meio do teste de emissões otoacústicas / Amália Laci Moura Jornada. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

xi, 73f.: tab.

Orientação: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Pediatria.

1. TESTES AUDITIVOS. 2. RECÉM-NASCIDO. 3. PREMATURO. 4. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL. 5. AGENTES ANTIBACTERIANOS/toxicidade. 6. TRIAGEM NEONATAL. 7. FATORES DE RISCO. 8. PERDA AUDITIVA/induzido quimicamente. 9. ESTUDOS DE CASOS E CONTROLES. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Título.

C.D.D. 616.855
C.D.U. 612.85-053.31:616.28-008.13(043.3)
N.L.M. WV 271

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

MESTRANDA: AMALIA LACI MOURA JORNADA

ENDEREÇO: – Avenida Copacabana, 255/ 12 PORTO ALEGRE/RS

CEP: 91900-050

E-MAIL: gugajornada@pop.com.br

TELEFONE: (51) 32644844

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

Dedicatória

*Só posso dedicar a uma única pessoa, meu maior incentivador, tudo
perto dele torna-se muito fácil...ele é o cara ... GUGA.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu querido marido Guga a sua paciência, carinho e compreensão.

À minha querida amiga Ine: sempre que eu precisava da sua ajuda para avaliar a audição de algum dos prematuros da pesquisa, ou quando estava com alguma dificuldade com artigos, ela estava sempre disposta a me ajudar.

Ao meu orientador, Professor Dr. Humberto: com todas as nossas dificuldades, conseguimos aprender muitas coisas juntos – eu aprendi a fazer uma coisa de cada vez... é difícil.

A todos os residentes, enfermeiros e técnicos da UTI Neonatal do HSL-PUCRS por me ajudarem a encontrar os prematuros compatíveis com minha pesquisa.

Às secretárias Carla e Ana Clara, pela paciência e, principalmente, por conseguir organizar minha dissertação.

A Dra. Eleonor Lago pela dedicação de ler toda a minha dissertação e me ajudar a colocar minhas idéias em ordem.

A todos os pais dos bebês que confiaram seus filhos para eu realizar esta pesquisa.

Ao Dr. Nédio Steffen que facilitou os meus horários para a realização desta pesquisa.

À Julia, secretária do Serviço de Otorrino: sem o seu conhecimento de informática não sei o que seria de mim.

Aos meus pais que de uma maneira ou de outra me ajudaram a realizar esta pesquisa.

À CAPES, pela bolsa de mestrado.

Se por acaso esqueci de alguém não foi por mal, agradeço a todas as pessoas que de uma maneira ou de outra colaboraram para a realização desta dissertação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.1 Introdução	2
1.2 Desenvolvimento do Sentido da Audição	7
1.3 Alterações auditivas em recém-nascidos de alto risco	8
1.4 Medicamentos Ototóxicos	13
1.4.1 Aminoglicosídeos	15
1.4.1.1 Toxicidade Coclear	16
1.4.1.2 Toxicidade Vestibular	17
1.4.1.3 Gentamicina	18
1.4.1.4 Amicacina	19
1.4.2 Vancomicina	20
1.4.3 Monitorização de pacientes em uso de drogas ototóxicas	22
1.5 Emissões Otoacústicas Evocadas	24
1.6 Referências	27
2 JUSTIFICATIVA	34

3 OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo Geral	35
3.2 Objetivos Específicos	35

CAPÍTULO II

4 PACIENTES E MÉTODOS	
4.1 Delineamento	38
4.2 Pacientes	38
4.3 Realização do teste de emissões otoacústicas evocadas	40
4.4 Aspectos éticos	41
4.5 Análise estatística	42

CAPÍTULO III

5 ARTIGO ORIGINAL	
PÁGINA DE ROSTO	44
INTRODUÇÃO	45
MÉTODOS	48
RESULTADOS	51
DISCUSSÃO	55
REFERÊNCIAS	63

CAPÍTULO IV

6 CONCLUSÕES DETALHADAS	70
--------------------------------	-----------

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
---	-----------

LISTAS DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1	Caracterização dos grupos estudados	51
Tabela 2	Resultados da avaliação auditiva pelo teste das emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção nos prematuros expostos a antibióticos ototóxicos(Grupo I) e não expostos (Grupo II)	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ASHA	<i>American Speech-Language-Hearing Association</i>
dB	decibel
EOAE	Emissões Otoacústicas Evocadas
EUA	Estados Unidos da América
GATANU	Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Neonatal Universal
Hz	Hertz
NPS	Nível de Pressão Sonora
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

RESUMO

Introdução: A audição é importante desde o período neonatal. É fundamental que as vias auditivas recebam os sinais sonoros, pois elas servem para estabelecer a orientação temporal e espacial, além da função de ouvir e do aprendizado da fala. Bebês prematuros internados em unidade de tratamento intensivo neonatal compõem um grupo de alto risco para deficiência auditiva e, além disso, são freqüentemente expostos a medicamentos tóxicos para os órgãos auditivos internos.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo principal avaliar os efeitos ototóxicos de alguns antibióticos (gentamicina, amicacina e Vancomicina) em recém-nascidos internados na unidade de tratamento intensivo neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul).

Metodologia: Foi realizado um estudo de caso-controle no período de janeiro a outubro de 2008. Os casos foram recém-nascidos da unidade de tratamento intensivo neonatal, com idade gestacional de 28 a 32 semanas, que receberam algum antibiótico potencialmente ototóxico (amicacina, gentamicina ou vancomicina), por pelo menos 7 dias. O grupo controle foi composto por bebês de igual idade gestacional que não foram expostos a medicamentos ototóxicos ou receberam antibióticos aminoglicosídeos por até três dias. A avaliação auditiva foi realizada nos dois grupos pelo teste de emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção, utilizando o equipamento AuDX Pro Plus (Bio-logic Systems Corp., Chicago, EUA). O grupo de casos foi testado antes ou com um, dois dias de iniciar o uso dos medicamentos e no sétimo dia de tratamento.

Resultados: Foram avaliados no total 35 recém-nascidos, sendo 25 casos e 10 controles. O grupo controle não apresentou alteração auditiva. No grupo de casos, seis recém-nascidos apresentaram alteração ao primeiro exame, resultado que se manteve no segundo exame, no sétimo dia. A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Conclusões: Neste estudo não se observou que as alterações auditivas estão diretamente relacionadas ao uso dos medicamentos, pois os recém-nascidos pesquisados já apresentavam as alterações por ocasião do primeiro exame. Desta forma, não podemos atribuir a perda auditiva ao uso dos antibióticos, e sim aos fatores de risco associados à prematuridade.

Descritores: AUDIÇÃO; ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA; TRIAGEM AUDITIVA; PERDA AUDITIVA; PREMATURO; EFEITOS DE DROGAS.

ABSTRACT

Introduction: Hearing is important already in the neonatal period. The auditory pathways must receive sound signals, because they establish the temporal and spatial orientation, besides the function of hearing. Premature babies in a neonatal intensive care unit are a high risk group for auditory deficiency, and they are also often exposed to medications which have a toxic effect on the internal auditory organs

Objectives: The main objective of this study was to evaluate the ototoxic effects of some antibiotics (gentamycin, ampicillin and vancomycin) in newborns in the neonatal intensive care unit at Hospital São Lucas of PUCRS (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul).

Methodology: A case-control study was performed during the period from January to October 2008. The cases were newborns in the neonatal intensive care unit, with a gestational age of 28 to 32 weeks, who received potentially ototoxic antibiotics (ampicillin, gentamycin and vancomycin), for at least 7 days. The control group consisted of babies of same gestational age who were not exposed to ototoxic medication or received aminoglycoside antibiotics for up to three days. Auditory evaluation was performed in both groups using the test of otoacoustic emissions evoked by a product of distortion, using the AuDX Pro Plus equipment (Bio-logic systems, Chicago, USA). The case group was tested after one, two the use of medications began and on the fifth day of treatment.

Results: Thirty-five newborns were evaluated, 25 cases and 10 controls. The control group did not present any auditory alteration. In the case group, six newborns presented an alteration at the first exam, a result which was maintained at the second exam, on the seventh day. The difference between the groups was not statistically significant.

Conclusions: It could not be concluded that the auditory alterations are directly related to the use of medications, since the newborns in the study already presented the alterations at the time of the first exam. Thus, we cannot ascribe the loss of hearing to the use of antibiotics, but rather to the risk factors associated with prematurity.

Key Words: HEARING; ACOUSTIC STIMULATION; AUDITORY SCREENING; HEARING LOSS; PREMATURE; EFFECTS OF DRUGS.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

A perda auditiva é uma das anormalidades mais comuns ao nascimento. Apresenta prevalência de um a três para cada 1000 recém-nascidos vivos, e de dois a quatro para cada 100 recém-nascidos que passaram por uma unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal. A deficiência auditiva poderá impedir a fala e a linguagem e prejudicar o desenvolvimento cognitivo. Suas manifestações iniciais são muito sutis, e a triagem neonatal sistemática é a forma mais eficaz de detecção precoce. O diagnóstico precoce e a intervenção imediata são fatores decisivos na evolução e no prognóstico dessas crianças.^{1, 2}

Segundo dados da literatura, apresentam surdez entre 1,5% e 9% dos RN de baixo peso, 17% das crianças que tiveram convulsões no período neonatal, 29% das crianças com baixo peso ao nascer e que apresentaram convulsões neonatais, 20 a 52% das crianças com persistência da circulação

fetal e 17% dos recém-nascidos asfisiados com peso inferior a 1500 g. Além destes, têm lesão auditiva cerca de 10% dos RN com infecção congênita por citomegalovírus, 17% das crianças com toxoplasmose, 18% daquelas com proeminências auriculares e 15% das crianças com paralisia cerebral.³

No Brasil, a prevalência de surdez é de 30:10.000. Dentre as doenças passíveis de triagem ao nascimento, a deficiência auditiva apresenta uma prevalência mais elevada que a da fenilcetonúria, que é de 1:10.000, a do hipotireoidismo congênito, que é de 2,5:10.000 e a da anemia falciforme, que é de 2:10.000. A idade média do diagnóstico varia em torno de três a quatro anos de idade, podendo levar até dois anos para o mesmo ser concluído.⁴

Logo após o nascimento, os recém-nascidos podem ouvir os sons, mas com seis a 12 horas após o nascimento já apresentavam reações a estímulos auditivos, como tremor nas pálpebras, franzir o cenho, movimentar a cabeça, dar gritos e despertar do sono.⁵ Foram constatados movimentos respiratórios e pressão na fontanela em resposta a testes auditivos, e vários estudos mostraram que recém-nascidos reagem a estímulos sonoros de alta e média intensidade.⁶ Esses fatos, aliados à disponibilidade de novas técnicas, tornam possível a avaliação da função auditiva no recém-nascido.

Além de fundamental para a aquisição e o desenvolvimento da fala e da linguagem, a integridade do aparelho auditivo. É essencial que as vias auditivas recebam os sinais sonoros e seu desenvolvimento seja

potencializado, pois elas servem para estabelecer a orientação temporal e espacial, além da função de ouvir. Se a deficiência auditiva for confirmada, toda criança poderá ser beneficiada com estimulação auditiva, se tal processo for iniciado a tempo. A estimulação precoce visa o aproveitamento da audição residual da criança e o desenvolvimento de linguagem. Neste processo a participação da família é primordial, pois esta funciona como agente impulsionador da aprendizagem e fonte privilegiada dos modelos aprendidos pelas crianças.^{7, 8}

Conhecendo-se a importância da audição, busca-se prevenir, diagnosticar e tratar precocemente os problemas auditivos. Considera-se que a melhor estratégia para detectar precocemente perdas auditivas que poderão interferir no desenvolvimento da linguagem é a triagem auditiva neonatal universal, ou seja, o rastreamento auditivo de todos os recém-nascidos antes da alta hospitalar. A detecção precoce de alterações auditivas e a intervenção iniciada até os seis meses de idade garantem à criança o desenvolvimento da compreensão e da expressão da linguagem, bem como o seu desenvolvimento social, comparáveis aos das crianças normais da mesma faixa etária. Os primeiros seis meses de vida são decisivos para o desenvolvimento futuro da criança deficiente auditiva.^{1, 9-13}

O *Joint Committee on Infant Hearing*, da *American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)*¹⁴ e a *American Academy of Pediatrics*,¹ nos EUA, assim como o Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Neonatal Universal

(GATANU)¹⁵ e a Sociedade Brasileira de Pediatria,¹⁶ no Brasil, recomendam triagem auditiva universal para todos os neonatos, preferencialmente na alta hospitalar, sejam eles de alto ou baixo risco e, no máximo, até os três meses de idade.

Os recém-nascidos que falham nos testes de triagem auditiva devem então ser encaminhados a uma avaliação completa, com exames complementares e equipe multidisciplinar, que inclui um otorrinolaringologista. Os programas de identificação de deficiências auditivas não devem encerrar-se no nascimento, pois, em alguns casos, as deficiências podem surgir mais tarde.^{1, 10-16}

Atualmente, com o desenvolvimento da tecnologia computadorizada, é possível medir e analisar, em cócleas de indivíduos normais, uma série de reflexos acústicos em resposta à estimulação auditiva, ou seja, medir as emissões otoacústicas. Utilizando o teste de emissões otoacústicas evocadas (EOAE) como primeiro método de avaliação, é possível que grande parte das deficiências auditivas sejam detectadas ainda no período neonatal.¹¹

As EOAE oferecem uma série de vantagens, incluindo a medida objetiva da capacidade periférica do ouvido em processar o som. Esse teste representa uma avaliação não invasiva, rápida, de baixo custo, que requer pouca ou nenhuma cooperação do paciente e é extremamente objetiva, uma vez que o resultado não se baseia em respostas subjetivas do paciente.⁹⁻¹¹

Ainda não está totalmente esclarecida a fisiopatogenia da surdez nos recém-nascidos. Existem poucos estudos histológicos na literatura, e poucos contribuíram no sentido de esclarecer a etiopatogenia da perda auditiva. Porém, a heterogeneidade das lesões histológicas observadas aponta para a provável participação de mais de uma causa. A maior parte das lesões auditivas adquiridas ocorre na cóclea. Esta é parte da orelha interna, um conjunto complexo de cavidades preenchidas por líquido e por estruturas membranosas no interior da cápsula ótica, que recebe as terminações dos ramos coclear e vestibulococlear (VIII par craniano). O labirinto anterior, ou cóclea, tem função auditiva, e o labirinto posterior, que compreende o vestíbulo e os canais semicirculares, promove o equilíbrio corporal.^{17, 18}

A alta prevalência de perda auditiva em bebês prematuros provenientes de UTI neonatal requer uma atenção especial. Esses bebês já trazem problemas pela própria natureza de seu estado e além disso são expostos a uma série de riscos, inclusive iatrogênicos. Uma das causas de perda auditiva é o uso de medicamentos ototóxicos. Muitas pesquisas têm se dedicado à compreensão do mecanismo de ototoxicidade, à busca de medicamentos que atuariam como otoprotetores e à melhor forma de administrar os medicamentos potencialmente ototóxicos, de modo a evitar ao máximo esses efeitos deletérios.¹⁹⁻³⁴

1.2 Desenvolvimento do Sentido da Audição

Os recém-nascidos, desde os primeiros instantes após o nascimento, têm capacidade de buscar a fonte sonora, olhando para a direita ou para a esquerda, sendo mais atento para a voz humana. Meses antes do nascimento o feto já é capaz de ouvir e até de distinguir sons, como vozes familiares, diferenças em altura e intensidade, e até determinar a direção sonora. O recém-nascido prefere as vozes agudas, que os pais parecem utilizar instintivamente, logo após o parto, para falar com seus filhos. Os bebês respondem também a sons não verbais, orientando-se em direção aos sons, virando os olhos e depois a cabeça.³⁵

O desenvolvimento do sistema auditivo, que se inicia na vida intra-uterina, encerra-se durante o primeiro ano de vida da criança. Existem, assim, duas fases de maturação neurológica. A primeira fase encerra-se por volta do sexto mês de gestação, quando ocorre a maturação das vias auditivas periféricas (da orelha externa até o nervo coclear). Na segunda, ocorre a maturação das vias auditivas em todo sistema nervoso central. Tais informações são importantes no que se refere à avaliação do recém-nascido pelas EOAE.³⁶

O conhecimento sobre o desenvolvimento da função auditiva pode ser um dos aspectos que determinam o sucesso de um programa de identificação

de deficiência auditiva em crianças. Seligmann³⁷ recomenda, para aqueles que estiverem dispostos a implementar tais programas com procedimentos comportamentais, que se aprofundem nos estudos teóricos sobre o desenvolvimento da função auditiva e, principalmente, na observação das respostas apresentadas por crianças em diferentes faixas etárias, sejam estas de alto risco para deficiência auditiva ou não.^{37, 38}

1.3 Alterações auditivas em recém-nascidos de alto risco

A prevalência de perda auditiva sensorineural definitiva em recém-nascidos que foram tratados em UTI neonatal é de 2% a 4%, cerca de 13 vezes maior que em recém-nascidos normais. Nos recém-nascidos de muito baixo peso (1500 g ou menos) esta prevalência pode ser ainda maior, ultrapassando 6%.³⁹

Amatuzzi e col.,¹⁸ estudando a histopatologia da cóclea de 13 recém-nascidos de alto risco que falharam no exame de triagem auditiva realizado na UTI e correlacionando os achados histopatológicos da cóclea com as condições clínicas dos pacientes, chegaram às seguintes conclusões: 1) os recém-nascidos de alto risco apresentam diferentes tipos de alterações histológicas na

cóclea: perda de células ciliadas externas, perda de células ciliadas internas, perda de células ciliadas internas e externas e presença de sangue intracoclear; 2) a prematuridade foi um fator relevante nos casos de perda de células ciliadas internas; 3) a perda de células ciliadas internas pode levar a erros na interpretação dos exames eletrofisiológicos; e 4) a heterogeneidade das lesões histológicas sugere a participação de mais de um fator etiológico para a perda auditiva em recém-nascidos de alto risco.¹⁸

Silva e col. (apud Basseto)⁷ estudaram a etiologia da surdez em 1160 pacientes do Instituto Penido Burnier, em Campinas, e verificaram para o período de 1983 a 1987 a seguinte frequência de ocorrência: indeterminados (30%), rubéola (21%), anóxia de parto (12%), prematuridade (8%), medicamentos ototóxicos (10%), fatores genéticos (6%), hiperbilirrubinemia (0,8%), meningite (9%) e outros (3,2%). No período entre 1988 e 1992, verificaram: indeterminados (31%), rubéola (18%), anóxia de parto (11%), prematuridade (13%), medicamentos ototóxicos (6%), fatores genéticos (7%), hiperbilirrubinemia (0,9%), meningite (8%) e outros (5,1%). Estes dados nos permitem observar que uma grande parcela dos casos de deficiência auditiva têm sua etiologia relacionada a intercorrências no período perinatal.⁷

Muitos fatores que definem, em termos gerais, a classificação de um recém-nascido como sendo de alto risco, são potencialmente indutores de dano ao sistema auditivo. Além disso, existem outras circunstâncias que são consideradas fatores de risco específicos para deficiência auditiva. Na década

de 1990, a ASHA divulgou uma lista de indicadores de risco para deficiência auditiva no período neonatal. Em aproximadamente 50% dos casos, a perda auditiva pode estar associada aos seguintes fatores.⁴⁰

- 1) história familiar de deficiência auditiva;
- 2) infecções congênitas associadas ou com suspeita de associação com deficiência auditiva sensorineural, tais como: toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus e herpes;
- 3) anomalias crânio-faciais, incluindo alterações morfológicas do pavilhão auricular e do meato acústico externo;
- 4) peso ao nascimento inferior a 1.500g;
- 5) hiperbilirrubinemia com níveis que indicam exsangüíneo-transfusão;
- 6) exposição a medicação ototóxica;
- 7) meningite bacteriana;
- 8) índice de Apgar de 0 a 4 no primeiro minuto e de 0 a 6 no quinto minuto;
- 9) ventilação mecânica por cinco ou mais dias;
- 10) síndromes que possam estar relacionadas a perdas auditivas sensorineural.

A divulgação destes indicadores não alterou significativamente a idade

média ao diagnóstico das anormalidades auditivas. Cerca de 50% das crianças com perda auditiva não apresentam nenhum destes fatores de risco, e somente 10% dos recém-nascidos vivos apresentam algum deles. Estas cifras estão entre os motivos alegados para a necessidade da triagem auditiva neonatal universal.¹

Contudo, não há dúvida de que recém-nascidos prematuros em UTI neonatal encontram-se particularmente expostos a vários fatores de risco que podem trazer danos futuros para o seu desenvolvimento, incluindo os relacionados a prejuízos na audição, constituindo, portanto, uma população de alto risco para perda auditiva.^{2, 10, 35, 41, 42}

Recentemente, a *American Speech-Language-Hearing Association*, endossada pela *American Academy of Pediatrics*, atualizou o protocolo de triagem auditiva em recém-nascidos, recomendando protocolos separados para recém-nascidos provenientes da maternidade e aqueles que estiveram hospitalizados em UTI neonatal por mais de 5 dias. Segundo estas associações norte-americanas, os recém-nascidos em UTI neonatal deveriam ser submetidos de rotina, antes da alta, a um teste de potencial evocado de tronco encefálico, para que não se deixem passar despercebidas as perdas auditivas de origem neural.⁴³

Muitas vezes as causas do parto pré-termo são totalmente desconhecidas, mas existem alguns fatores predisponentes conhecidos, como:

baixo nível sócio-econômico, má nutrição materna, mãe muito jovem, pequenos intervalos entre as gestações, gravidez na desejada, doença cardíaca materna, história de morte fetal anterior, grandes altitudes, mãe de baixo peso e estatura, bacteriúria assintomática e outras infecções na gestação. As causas mais diretas são: anomalias do aparelho genital feminino, alterações de placenta, oligodrâmnio, doenças maternas agudas, malformações fetais, isoimunização Rh e grandes múltiparas.³⁵

Além das causas predisponentes ao parto prematuro, as afecções, condições ambientais e procedimentos terapêuticos com potencial iatrogênico, como antibióticos ototóxicos, a que os prematuros estão expostos, representam freqüentemente riscos para a função auditiva. A icterícia fisiológica no prematuro costuma atingir níveis mais elevados e ser mais prolongada. Os recém-nascidos prematuros apresentam, em geral, padrões irregulares de respiração, como respiração periódica e crises de apnéia. Os prematuros estão mais sujeitos a distúrbios respiratórios com necessidade de ventilação assistida, distúrbios metabólicos (como hipoglicemia e hipocalcemia), anemia, infecções bacterianas que requerem uso de diversos antibióticos e hemorragia peri e intraventricular.³⁵

Os ruídos em uma UTI neonatal costumam ser fortes e constantes. Ruídos inevitáveis, como os provocados pela incubadora, respirador, alarmes, etc., e também evitáveis, como conversas, apoiar objetos ou bater sobre a incubadora, abrir e fechar as portas da mesma, rádios, telefones, impressoras,

etc., podem danificar as estruturas auditivas dos recém-nascidos, em especial dos prematuros.^{44, 45}

1.4 Medicamentos Ototóxicos

Ototoxicidade é definida como dano aos sistemas coclear e/ou vestibular, resultante de exposição a substâncias químicas. Médicos e, em especial, otorrinolaringologistas, devem conhecer este assunto, de maneira que possam identificar uma perda auditiva ou sintoma vestibular como sendo consequência direta da exposição a uma substância ototóxica.²³

É importante, também, conhecer os diferentes tipos de substâncias que podem provocar ototoxicidade, para que esta possa ser prevenida. O grupo dos antibióticos aminoglicosídeos possui nítida ototoxicidade. Deste grupo, a estreptomicina, a tobramicina e a gentamicina são mais vestibulotóxicos do que cocleotóxicos, enquanto a amicacina, a canamicina e a netilmicina são mais cocleotóxicos. Alguns antibióticos não aminoglicosídeos têm sido citados na literatura como ototóxicos, como a eritromicina, o cloranfenicol, a ampicilina, a polimixina B, a vancomicina e a colistina. Existem alguns grupos de drogas ototóxicas que não são antibióticos; é o caso de desinfetantes, como

clorohexidine, benzetônio, benzalcônio, iodo, iodine, iodofórmio e álcoois, como etanol e propilenoglicol. Essas substâncias são usadas às vezes como desinfetantes em cirurgias do ouvido médio, para assepsia, e podem provocar ototoxicidade por ação local. Existe o grupo dos α -bloqueadores, como practolol e propanolol, com referências de alterações cocleares com perda auditiva. Diuréticos de alça são cocleotóxicos, mas as alterações auditivas são reversíveis. Essas drogas não são vestibulotóxicas; entretanto podem potencializar a ação dos aminoglicosídeos. Drogas antiinflamatórias, como salicilatos, podem provocar alterações auditivas, sendo a cocleotoxicidade dos salicilatos reversível. Antineoplásicos podem ser ototóxicos, sendo que a sua cocleotoxicidade pode ser reversível ou irreversível. Os contraceptivos orais podem provocar, em alguns casos, perdas auditivas uni ou bilaterais progressivas e irreversíveis.²³

É importante notar que a grande maioria das ototoxicidades é temporária, não causando distúrbios por longos períodos. As substâncias tóxicas geralmente exercem sua ação predominante em uma das porções da orelha interna, mas podem agir em mais de um local. Os três principais sítios de ação são as células ciliadas na cóclea, o vestibulo e a estria vascular.²³

O papel dos fatores de risco não é claro e há controvérsias. Acredita-se que os principais fatores de risco são: função renal alterada; dose cumulativa; exposição ao ruído; perda auditiva neurossensorial ou zumbido prévio;

desnutrição; mau estado geral; idade (geralmente extremos); vertigem ou desequilíbrio; administração concomitante de mais de um ototóxico.^{19-23, 33}

1.4.1 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos estão entre as drogas cuja ototoxicidade é mais conhecida. São antibióticos de atividade bactericida contra Gram negativos. Entre os diversos aminoglicosídeos, os mais freqüentemente utilizados nos recém-nascidos são a gentamicina, a amicacina e a tobramicina. A kanamicina foi abandonada devido à cocleotoxicidade. A neomicina é restrita ao uso tópico, não devendo ser administrada por via sistêmica devido à alta cocleotoxicidade e nefrotoxicidade. A administração intratecal aumenta a probabilidade de haver ototoxicidade.^{22, 23, 27-29}

Segundo Katz,⁵ os antibióticos ototóxicos combinam-se com receptores das membranas das células ciliadas do órgão de Corti, da mácula sacular e da utricular e das cristas do sistema vestibular. A formação de complexos entre os antibióticos aminoglicosídeos e os polifosfoinosítídeos produz modificações na fisiologia da membrana e na sua permeabilidade, acabando por afetar a estrutura e a função dos cílios, em primeiro lugar, e depois da própria

membrana e, finalmente, por causar destruição das células receptoras. Os medicamentos ototóxicos podem afetar o sistema coclear ou o sistema vestibular, ou ambos, alterando duas funções importantes do organismo: a audição e o equilíbrio.⁵

Recentemente, vários autores têm recomendado dose única diária de aminoglicosídeos e observaram eficácia semelhante às formas convencionais de administração de múltiplas doses diárias. A nefrotoxicidade, cocleotoxicidade e vestibulotoxicidade parecem reduzidas quando realizada apenas uma dose diária da medicação. O novo método é considerado seguro, barato e fácil de monitorar.^{20, 21, 24-26}

1.4.1.1 Toxicidade Coclear

As alterações celulares envolvidas na cocleotoxicidade dos aminoglicosídeos estão bem estudadas. O dano celular começa no giro basal da cóclea e, com a continuidade da exposição, o dano progride para o ápice da mesma. A progressão do acometimento segue a seguinte ordem: camada mais interna de células ciliadas externas, seguida pela camada média e então pela mais externa. Somente depois que a maioria das células ciliadas externas

foram destruídas é que ocorrem transformações na única camada de células ciliadas internas. Este dano inicial corresponde à perda auditiva inicial do quadro, que ocorre nas frequências altas. Com a progressão do processo patológico, outras células podem ser acometidas, como células de sustentação, células da estria vascular e mesmo células nervosas. Os aminoglicosídeos mais cocleotóxicos são di-hidroestreptomicina, kanamicina, ampicacina e neomicina sistêmica.^{22, 23, 28, 29}

1.4.1.2 Toxicidade Vestibular

No vestíbulo, as células ciliadas também são destruídas pelos aminoglicosídeos, tanto nas cristas ampulares quanto nas máculas do sáculo e utrículo. As células ciliadas tipo I são mais sensíveis a danos do que as células ciliadas tipo II. Alguns autores acreditam que possa haver danos adicionais na membrana otoconial e estruturas otolíticas. Os aminoglicosídeos com predominância vestibulotóxica são a estreptomicina e a gentamicina.^{23, 24-27}

1.4.1.3 Gentamicina

A gentamicina constitui produto de fermentação, sendo uma mistura de três constituintes intimamente relacionados, elaborados pelo *Micromonospora* sp. Possui propriedades farmacológicas e antimicrobianas semelhantes aos demais aminoglicosídeos, com especial atuação sobre *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*. Caracteriza-se por atuação sinérgica com as penicilinas, cefalosporinas e polimixinas e antagonismo com as tetraciclina e cloranfenicol.²²⁻²⁴

A gentamicina tem amplo espectro de ação, atuando sobre Gram positivos e negativos e micobactérias. Não é droga eletiva para o tratamento de infecções por gram-positivos, devido à existência de antibióticos mais específicos, mas tem atividade sobre os estreptococos, estafilococos e pneumococos. Não age contra *Haemophilus influenzae* e nem contra bactérias anaeróbicas.^{22, 23, 26}

A gentamicina persiste, em serviços com baixa incidência de resistência, como o aminoglicosídeo de escolha para o tratamento de infecções graves causadas por bactérias Gram negativas. Nos recém-nascidos, é freqüentemente combinada a penicilinas e vancomicina.^{24, 26, 46}

Na Alemanha foi realizado um estudo com gentamicina em recém-nascidos com infecção grave, nos quais foram utilizadas altas doses desta

droga. Os pacientes foram comparados com recém-nascidos de idade similar que não apresentavam alteração na audição. O resultado do estudo mostrou alteração da audição de grau moderado a severo, independente dos fatores de risco que muitos apresentaram (apnéia, baixo peso, icterícia grave e meningite).²⁷

1.4.1.4 Amicacina

Em infecções causadas por bactérias sensíveis à gentamicina, a amicacina não oferece vantagem terapêutica, sendo também de maior custo. É indicada naquelas causadas por organismos resistentes a outros aminoglicosídeos, por ser afetada por menor número de enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos.²⁸

Seu uso extenso e, por vezes, exclusivo, como o aminoglicosídeo de escolha para o tratamento de bacilos Gram negativos gentamicina-resistentes não se associou, em diversos países, a significativo aumento de resistência durante a última década. Este comportamento veio de encontro ao temor de que cepas de enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa* adquirissem maior resistência também à amicacina, como acontecera com os demais

aminoglicosídeos em ambientes hospitalares.²⁹

A amicacina é indicada para o tratamento de infecções graves por bacilos Gram negativos e, associada à cefalotina ou à oxacilina, em graves estafilococcias. Nas pneumonias e septicemias estafilocócicas, a terapêutica combinada da amicacina com o beta-lactâmico deve ser mantida durante os três ou cinco dias iniciais do tratamento, quando então é suspenso o aminoglicosídeo e mantida monoterapia com o antiestafilocócico.²²

1.4.2 Vancomicina

É um antibiótico usado clinicamente no tratamento de infecções por *Staphilococcus aureus* metilino-resistente e usado oralmente no tratamento de colite pseudomembranosa. Tanto em estudos clínicos como em estudos em animais, ainda não ficou clara a ototoxicidade da vancomicina e de seus análogos. A ototoxicidade pode ocorrer quando o medicamento é administrado por via parenteral, já que seu uso por via oral não apresenta absorção significativa. A ação ototóxica da vancomicina em si parece ser pequena. Em muitos relatos que mostravam que a vancomicina era ototóxica, havia associação com uso de aminoglicosídeos. Hoje, acredita-se que a vancomicina

potencializa o efeito dos aminoglicosídeos. Em quase todos os casos de ototoxicidade atribuídos à vancomicina, os pacientes foram tratados simultaneamente ou previamente à terapia com vancomicina, com outros antibióticos, principalmente aminoglicosídeos.^{23, 30}

No Canadá foi realizado um estudo em recém-nascidos com problemas respiratórios que usaram medicamentos ototóxicos (aminoglicosídeos, bloqueadores neuromusculares, vancomicina) associados a diuréticos. Foram realizados testes auditivos para verificar se havia alguma associação com perda da audição. Os autores encontraram alteração da audição de grau bem acentuado e acreditam que seja pela associação do diurético com os medicamentos citados.⁴⁷

Um estudo realizado nos Estados Unidos utilizando potencial evocado de tronco encefálico, avaliou a audição em recém-nascidos que fizeram uso de tobramicina e vancomicina. O uso destes antibióticos não foi o fator de risco mais provável em nenhum dos pacientes. Os autores concluíram que a monitorização de rotina da ototoxicidade da vancomicina e da tobramicina não é útil para detectar pacientes em risco de perda auditiva importante na faixa de 2000 a 4000 Hz, e que é necessário um período mais longo de seguimento audiométrico para que se possam determinar os efeitos ototóxicos em longo prazo desses medicamentos.³¹

1.4.3 Monitorização de pacientes em uso de drogas ototóxicas

De forma diversa da nefrotoxicidade, a ototoxicidade, tanto vestibular quanto coclear, é usualmente irreversível. É controversa sua real incidência, assim como o aspecto diferencial da ototoxicidade dos vários aminoglicosídeos. A definição clínica de ototoxicidade é difícil, pois a perda auditiva tipicamente afeta sons de alta frequência que não são facilmente detectados à beira do leito; não há disponível nenhum padrão universalmente aceita para a definição de ototoxicidade induzida por drogas e a definição clínica de disfunção vestibular em pacientes doentes, hospitalizados, é quase impossível.²⁹

Monitorar as funções auditiva e vestibular de todos os pacientes que estejam recebendo drogas ototóxicas é impraticável. Decidir em quem e quando a avaliação deve ser realizada é um desafio. Não existe uma regra bem determinada que solucione essas questões. Há apenas alguns tipos de pacientes, que são considerados como de alto risco para ototoxicidade, em quem seria aconselhável realizar testes para avaliação da ototoxicidade.

- 1 Paciente com alteração de função renal.
 - 2 Paciente que vai receber altas doses de drogas ototóxicas
 - 3 Extremos da idade (recém-nascidos e maiores de 65 anos).
 - 4 Paciente recebendo combinação de drogas ototóxicas, especialmente
-

aminoglicosídeos e diuréticos de alça.

5 Pacientes que apresentarem sintomas auditivos ou vestibulares.

6 Paciente com mau estado geral ou desnutrição.

7 Recém-nascido de alto risco: baixo peso, septicemia, meningite, hiperbilirrubinemia, hipotensão, permanência em incubadora, apnéia, desequilíbrio hidroeletrólítico, insuficiência renal, etc.

8 Combinação de medicamento ototóxico com ruído.

9 Tendência familiar.^{23, 34}

Idealmente, os testes deveriam ser realizados uma vez antes da administração da droga e então semanalmente ou a cada 15 dias até 3 meses após o término do tratamento, para ter certeza que não houve alteração na audição.^{23, 34, 48}

Não existem protocolos padronizados que determinem a metodologia para realização dos exames auditivos.

1.5 Emissões Otoacústicas Evocadas

O teste das EOAE é um método de avaliação auditiva que contribuiu substancialmente para a formação de um novo conceito sobre a função da cóclea, mostrando que esta não somente é capaz de receber passivamente a energia sonora, mas também de produzir energia acústica. Este fato está relacionado ao processo de micro-mecânica da cóclea, sugerindo que nela se encontra um componente mecanicamente ativo, acoplado à membrana basilar, através do qual ocorre o fenômeno reverso de transdução da energia sonora. De acordo com Gattaz e Cerrutti,⁴⁹ uma das principais funções das EOAE é permitir o estudo dos aspectos mecânicos da função coclear, de forma não invasiva e objetiva, independente do potencial de ação neural, permitindo, desta maneira, o exame minucioso do epitélio coclear desde a sua base até o ápice.

As EOAE por estímulos transitórias são aquelas registradas por meio de estímulos acústicos breves ou cliques, apresentados a 80 dB NPS (decibéis que expressam o nível de pressão sonora). Duas séries de cliques são apresentadas em grupos de quatro estímulos. Os três primeiros possuem uma polaridade positiva e o quarto, negativa, mas com uma amplitude três vezes maior que a dos anteriores. Por meio da técnica de subtração escalonada, obtem-se a eliminação de componentes lineares das respostas, derivadas do meato acústico externo e da orelha média, restando essencialmente os seus componentes não lineares, provenientes da cóclea. As respostas possuem um

espectro que abrange freqüências de 500 a 6.000 Hertz e as latências encontram-se entre 2,5 e 20 milissegundos. A comparação da replicação de dois registros de respostas computadas e convertidas em porcentagem fornece o índice de reprodutibilidade do teste.⁴⁹

Já as EOAE por produto de distorção acontecem quando a estimulação é feita com apresentação simultânea de dois tons puros de freqüências diferentes (F1 e F2). A resposta é caracterizada pela ocorrência de um terceiro tom, cuja freqüência é um produto de distorção pela combinação das freqüências de estímulo (tipicamente $2F1 - F2$, sendo que a relação $F1/F2$ é de aproximadamente 1,22). Geralmente estão ausentes nas perdas neurossensoriais que excedam a 55-65 dB. Devido à variabilidade nos parâmetros de evocação do estímulo, a significância diagnóstica do comportamento das EOAE por produto de distorção ainda não está bem clara.⁵⁰

As EOAE refletem, preferencialmente, o status funcional da cóclea. Entretanto, a passagem da informação sonora, tanto em sua direção aferente como na eferente, depende de condições, que vão desde o grau de velamento da oliva no meato acústico externo até as alterações que ocorrem com o desenvolvimento nos segmentos da orelha externa, média e interna.⁵¹

Para um adequado registro das EOA, além da verificação da colocação da sonda, do ruído do próprio paciente (respiração e deglutição) e do ambiente, existe a preocupação com a integridade do sistema tímpano-ossicular, pois em estados patológicos, os efeitos de massa e de rigidez apresentam um

desequilíbrio de função, alterando o padrão de transmissão da onda sonora que pretende atingir a orelha interna e também interferindo na transmissão das emissões cocleares, que pretendem atingir a membrana timpânica.⁵²

O número de emissões coletadas, o nível do estímulo, a reprodutibilidade, a instabilidade de sonda, o estado do paciente, as secreções no meato acústico externo e o tempo do teste são fatores que podem interferir no exame. São vários os fatores que podem regular o registro final das EOAE e, portanto, a presença de EOAE é extremamente significativa, mas sua ausência passa a ser significativa quando houver timpanometria normal e reflexo estapediano.^{53, 54}

1.6 Referências

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – Task force on newborn and infant hearing newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;31:89-92.
 2. Lima GML, Marba STM, Santos MFC. Hearing screening in a neonatal intensive care unit. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. 2006; 82: 110-4.
 3. Sassada MMY, Ceccon MEJ, Navarro JM, Vaz FAC. Avaliação auditiva de recém-nascidos gravemente enfermos através do método de emissões otoacusticas evocadas transientes (EOAT) e audiometria de tronco cerebral (BERA). *Pediatria* 2005;27(3):154-62.
 4. Ferreira LP, Befi-Lopes M, Limongi SCO. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca 2004.
 5. Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica*. 3º. ed. São Paulo: Manole 1999.
 6. Basseto MCA. Triagem auditiva em berçário. In: Basseto MCA, Brock R, Wajnsztejn R. *Neonatologia – um convite à atuação fonoaudiológica*. São Paulo, Lovise 1998: 289-93.
 7. Basseto MCA, Ramos CC. Estruturação de um serviço de Fonoaudiologia em berçários. In: Andrade CRF. *Fonoaudiologia em berçário normal e de alto risco*. São Paulo, Lovise 1996.
-

-
8. Juarez A. Intervenção fonoaudiológica na Surdez Infantil. In: Casanova JP e colaboradores. Manual de Fonoaudiologia. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas 1992.
 9. Lewis DR. As habilidades auditivas do recém-nascido e a triagem neonatal. In: Andrade CRF. Fonoaudiologia em berçário normal e de risco. São Paulo: Lovise 1996:149-69
 10. Boscaca CL. Um Programa de Triagem Auditiva em Recém-nascidos de Alto Risco para Deficiência Auditiva. São Paulo: CEDIAU, 2000. Monografia para Conclusão do Curso de Especialização em Audiologia, CEPAC/CEDIAU, Profª Dra. Teresa Momenson dos Santos.
 11. Castro Jr NP de, Figueiredo MS. Audiometria e Eletrofisiológica. In: Filho OL, Campos CAH de. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo: Roca 1994.
 12. Yoshinaga-Itano C. Early intervention after universal neonatal hearing screening: impact on outcomes. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9(4):252-66.
 13. Moeller MP, Tomblin JB, Yoshinaga-Itano C, Connor CM, Jerger S. Current state of knowledge: language and literacy of children with hearing impairment. Ear Hear. 2007;28(6):740-53.
 14. American Speech-Language-Hearing Association. (2004). Guidelines for the Audiologic Assessment of Children From Birth to 5 Years of Age [Guidelines]. Acessado em dezembro de 2008. Disponível em <http://www.asha.org/docs/pdf/GL2004-00002.pdf>.
-

-
15. Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Neonatal Universal (GATANU). Página na Internet. Acessada em dezembro de 2008. Disponível em <http://www.gatanu.org/gatanu/>
 16. Bohrer MSA. Triagem Auditiva Neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria. Página na Internet. Acessada em dezembro de 2008. Disponível em <http://www.sbp.com.br/>
 17. Sassada MMY, Ceccon MEJ, Navarro JM, Vaz FAC. Deficiência auditiva em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal. *Pediatria (S. Paulo)* 2005;27(3):163-71.
 18. Amatuzzi MG, Northrop C, Bento RF, Eavey RD. Bases Histopatológicas da Perda Auditiva em Recém-nascidos de Alto Risco. *Arq Otorrinolaringol São Paulo* 2005;9(3):213-9.
 19. Grimshaw JM, Russel I. Effect of clinical guidelines on medical practice: A systematic review of rigorous evaluations. *London: Lancet* 1993; 342:1317-22.
 20. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingali CH. Once daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. *London. J. Antimicrob. Chemother* 1997;39:677-86.
 21. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114:111-8
 22. Compendium of Pharmaceutical and Specialties: The Canadian drug reference for health professionals. Ottawa. Canadian Pharmacists Association 2003;86:553-4;88:684-6.
-

-
23. Queiroz, GAS. Ototoxicidade. In: Seminários da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da USP. 2005. Acessado em dezembro de 2008. Disponível em <http://www.otorrinosp.org.br/seminarios.asp>
 24. LanglassTM, Mirkle TR. Standard gentamicin regimen in neonates. *Am J Health Syst Phar* 1999;56(5):440-3.
 25. Romero CA, Castillo EG, Secades CM, Lopes LA, Valiente PS. Once daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatric Infect Dis J.* 1998;17(12):1169-71.
 26. Murphy JE; Austin ML. Frye RF. Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. *Am J Health-Syst Pharm Bethesda.* 1998;55(21):2280-8.
 27. Aust G. Vestibulotoxicity and ototoxicity of gentamicin in newborns at risk. *Int Tinnitus J.* 2001;7:27-9.
 28. Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:705-12.
 29. Brummett RE. Drug-induced ototoxicity. *Drugs* 1980;19:412-28.
 30. Duffell SB, Begg EJ. Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependence? *Adverse Drug Reag Toxicol Rev.* 1994;13:103-14.
 31. De Hoog M, Zanten BA, Hop WC et al. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr.* 2003;142:41-6.
-

-
32. Global problem of drug-induced hearing loss. : Ann N Y Acad Sci. 1999 Nov 28;884:1-14
 33. Borradori C. Fawer CL. Bucilin T. Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. Biol Neonate 1997;71:1-10.
 34. Garcia VP. Martinez FA. Agusti EB. Mencia LA. Asenjo VP. Drug-induced ototoxicity: current status. Acta Otolaryngol 2001;121:569-72.
 35. Azevedo MF. Desenvolvimento Auditivo de Crianças Normais e de Alto Risco. São Paulo, Plexus Editora, 1995.
 36. Hall, JW. Handbook of audiometry evoked responses. In: Amorim, VKTM. Fatores que interferem na audição do bebê durante a gestação – uma proposta de prevenção. Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Fonoaudiologia Clínica do CEFAC. Recife, 1998.
 37. Seligmann. Otorrinolaringologia Principio e Prática. Editora Artmed. 2006 Costa; Sady; L. M. Oswaldo Cruz e José Antônio A. de Oliveira.
 38. Nakamura HY, Lima MCMP, Gonçalves VMG. Utilização do Sistema Sonar (bandinha digital) na avaliação auditiva comportamental de lactentes. Pró-Fono Revista de Atualização Científica 2006;18(1):57-68
 39. Uchôa NT, Procianoy RS, Lavinsky L, Sleifer P. Prevalência de perda auditiva em recém-nascidos de muito baixo peso. J Pediatr (Rio J) 2003;79:123-8.
 40. American Speech-Language-Hearing Association. (1994). Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. ASHA 1994; 36: 38-41.
-

-
41. Kountakis SE, Skoulas I, Phillips D, Joseph Chang CY. Risk Factors for Hearing Loss in Neonates: A Prospective Study. *Am J Otolaryngol*. 2002;23(3):133-7.
 42. Tiensoli LO, Goulart LMHF, Resende LM, Colosimo EA. Triagem auditiva em hospital público de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: deficiência auditiva e seus fatores de risco em neonatos e lactentes. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(6):1431-41.
 43. American Academy of Pediatrics. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007;120:898-921.
 44. Kent WD, Tan AK, Clarke MC, Bardell T. Excessive noise levels in the neonatal ICU: potential effects on auditory system development. *J Otolaryngol*. 2002;31:355-60.
 45. García del Río M, Sánchez Luna M, Doménech Martínez E, Izquierdo Macián I, López Herrera MC, Losada Martínez A, Perapoch López J. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:594-602.
 46. Martins MAP, Starling SM, Borges SA. Utilização de gentamicina no tratamento de neonatos atendidos em uma maternidade pública da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais (1999). *Rev Bras Ciênc Farmac*. 2005(1);41:109-17.
 47. Robertson CM, Tyebkhan JM, Peliowski A, Etches PC, Cheung PY. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. *Acta Paediatr*. 2006 Feb;95(2):214-23.
-

48. Russo ICP, Santos TMM. Audiologia Infantil. São Paulo: Cortez, 1994.
49. Gattaz G, Cerruti VQ. O uso do registro de emissões otoacústicas evocadas para triagem auditiva em neonatos de risco para deficiência auditiva. Revista Paulista de Pediatria 1994 Set;12(3):291-4.
50. Carvalho RMM, Sanches SGG, Ravagnani MP. Amplitude das emissões otoacústicas transientes e por produto de distorção, em jovens e idosos. Rev Bras Otorrinolaring. 2000;66(1):38-45.
51. Kemp DT, Ryan S, Bray P. A guide to effective use of otoacoustic emissions. Ear Hear. 1990;11:93-105.
52. Lopes Filho O, Carlos RC. Emissões Otoacústicas. In: Lopes Filho O. (ed.) Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo. Tecmedd. 2a ed. 2005. Cap. 10.
53. Soares E, Azevedo MF. Estudo do padrão de respostas para emissão otoacústicas por produto de distorção em neonatos normais. Revista Pró-Fono 1997;10(1).
54. Tiradentes JB, Coube CZV, Costa Filho OA. Estudo do padrão de respostas das curvas de crescimento (*dp growth rate*) das emissões otoacústicas produto de distorção em indivíduos com audição normal. Rev Bras Otorrinolaringol. 2002;68(1):21-6.
-

2 JUSTIFICATIVA

Com o diagnóstico precoce da perda auditiva conseguimos evitar danos ao desenvolvimento global da criança, principalmente o relacionado à linguagem. Quanto mais precoce for a descoberta, mais fácil será tratar e evitar transtornos no desenvolvimento.

Bebês prematuros internados em UTI neonatal compõem um grupo de alto risco para deficiência auditiva e são frequentemente expostos a agentes tóxicos para os órgãos auditivos internos.

Com este trabalho estamos visando estudar melhores os efeitos das drogas ototóxicas nesse grupo de alto risco. É importante salientar que algumas medicações sabidamente ototóxicas são utilizadas corriqueiramente nas UTI neonatais. Além disto, o impacto da perda auditiva nessa faixa etária é provavelmente muito maior do que no adulto, por afetar um ser em pleno desenvolvimento e aquisição de habilidades futuras.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos ototóxicos dos antibióticos gentamicina, amicacina e vacomicina em recém-nascidos prematuros internados em UTI neonatal, por meio do exame de emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar a percentagem de alterações auditivas encontradas entre os recém-nascidos que receberam antibióticos ototóxicos por pelo menos sete dias (casos) e os que não receberam esse tratamento (controles).
-

- Comparar a percentagem de alterações auditivas encontradas entre os recém-nascidos do grupo de casos, antes e depois de haverem recebido o tratamento em estudo.
 - Identificar qual a faixa de frequência de som em que os recém-nascidos apresentam maior alteração auditiva.
-

CAPÍTULO II

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 Delineamento

Foi realizado um estudo de caso-controle em que a função auditiva de recém-nascidos expostos a medicações ototóxicas foi comparada à de um grupo de recém-nascidos da mesma faixa de idade gestacional, sendo ambos os grupos provenientes da mesma UTI neonatal.

4.2 Pacientes

CrITÉRIOS de inclusão

Grupo em estudo – foram incluídos recém-nascidos da UTI neonatal com idade gestacional de 28 a 32 semanas que recebera amicacina, gentamicina e/ou vancomicina por um período de pelo menos uma semana.

Grupo controle – foram incluídos recém-nascidos de mesma idade gestacional, que não receberam nenhum dos antibióticos estudados ou os receberam por período igual ou inferior a três dias.

Critérios de exclusão

Foram excluídos, para ambos os grupos, os bebês que apresentavam:

malformações congênitas;

peso de nascimento menor do que 1000g(dificuldade de vedação do conduto);

escore de Apgar menor do que 5 no 1º e no 5ºminuto;

uso de ventilação assistida no momento em que deveria ser realizado o teste auditivo;

diagnóstico de infecções congênitas associadas à perda de audição (rubéola, toxoplasmose, sífilis e citomegalovírus);

outros fatores associados à perda da audição ou que pudessem trazer distorção no exame das EOAE(síndrome de Down, toxoplasmose e outras).

4.3 Realização do teste de emissões otoacústicas evocadas

O teste auditivo consistiu no registro das emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção, na forma de triagem, com intensidade do estímulo de 55/65 dB NPS, considerando como critério de “passa / falha” a diferença do nível de ruído de 6 dB em três das quatro frequências avaliadas: 500Hz, 1000Hz, 3000Hz e 5000Hz. Os exames com resposta adequada em três das quatro frequências testadas foram considerados "passa" e os exames que não atingiram esta resposta foram considerados "falha".

Para a realização dos testes foi utilizado o equipamento AuDX Pro Plus (Bio-logic Systems Corp., Chicago, EUA), que registra as emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção.

Os testes auditivos foram realizados com os pacientes dentro da incubadora. No momento do exame o paciente encontrava-se em sono natural.

No grupo em estudo, o exame foi realizado no primeiro ou segundo dia de uso de antibióticos e no sétimo dia de tratamento. No grupo controle, a audição também foi avaliada duas vezes, no primeiro e no sétimo dia de internação na UTI neonatal.

As crianças que falharam na triagem auditiva tiveram os testes repetidos em 30 dias. Quando a falha era persistente, o recém-nascido era submetido a

uma avaliação otorrinolaringológica completa, realizada no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Registros de outros fatores de risco (apnéia, baixo peso para a idade gestacional, baixo escore de Apgar, ocorrência de hipoglicemia, história de surdez na família) foram obtidos dos prontuários ou por meio de entrevista com as mães.

4.4 Aspectos éticos

A realização do teste de EOAE não é um procedimento doloroso ou invasivo e não envolve riscos para os pacientes. A realização do teste é recomendada para todos os recém-nascidos e, especialmente, para bebês de maior risco para perda auditiva. Como no nosso município esses testes ainda não são realizados rotineiramente, por questões de custos para o sistema de saúde, os pacientes participantes foram beneficiados com a realização dos exames.

Foi obtido um termo de consentimento livre e esclarecido dos familiares dos bebês de ambos os grupos, antes da realização do exame (anexo). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

4.5 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva dos resultados dos testes e da ocorrência de fatores de risco e calculadas as proporções de alterações auditivas nos dois grupos. A comparação entre as proporções foi realizada através do teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, considerando como significativo um valor de $p < 0,05$.

CAPÍTULO III

Artigo Original

5 ARTIGO ORIGINAL

PÁGINA DE ROSTO

Título do artigo: Alterações auditivas em recém-nascidos prematuros expostos a antibióticos ototóxicos.

Amália Laci Moura Jornada¹, Humberto Holmer Fiori².

1- Graduada em Fonoaudiologia pela ULBRA. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança - Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Fonoaudióloga do Hospital São Lucas da PUCRS E-mail: gugajornada@pop.com.br Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;

2- Professor Doutor da Faculdade de Medicina da PUCRS e do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, Médico Neonatologista do Hospital São Lucas da PUCRS. E-mail: hfiori@pucrs.br; Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;

Endereço para correspondência

Amália Laci Moura Jornada-gugajornada@pop.com.br
Rua Avenida Copacabana, 255/12- CEP 91900050- Porto Alegre (RS).
Fone: 51-32644844

INTRODUÇÃO

A perda auditiva é uma das anormalidades mais comuns ao nascimento, apresentando prevalência de um a três por 1000 recém-nascidos vivos. Em recém-nascidos que foram tratados em unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal a prevalência é de 2% a 4%, cerca de 13 vezes maior do que em recém-nascidos normais, sendo que nos prematuros de muito baixo peso pode ultrapassar 6%.¹⁻⁴

A deficiência auditiva pode impedir a fala e a linguagem e prejudicar o desenvolvimento cognitivo. Além disso, a integridade do aparelho auditivo é essencial para estabelecer a orientação temporal e espacial, importante ainda dentro do período neonatal.^{5, 6}

As manifestações iniciais de perda auditiva são muito sutis, sendo a triagem neonatal sistemática a forma mais eficaz de detecção precoce. O diagnóstico precoce é fator decisivo na evolução e no prognóstico das crianças com deficiência auditiva. Estudos recentes comprovam que a intervenção iniciada até os seis meses de idade garante à criança o desenvolvimento da compreensão e da expressão da linguagem, bem como desenvolvimento social comparável ao das crianças normais da mesma faixa etária. Com base nestes dados, é preconizada a triagem auditiva neonatal universal.^{1-3, 7-10}

Não está bem esclarecida a fisiopatogenia da surdez nos recém-

nascidos. Poucos estudos contribuíram para esclarecer a etiopatogenia da perda auditiva. A heterogeneidade das lesões histológicas observadas aponta para a provável participação de mais de uma causa. A maior parte das lesões auditivas adquiridas ocorre na cóclea.¹¹⁻¹³

Bebês prematuros internados em UTI neonatal compõem um grupo de alto risco para anormalidades congênitas do aparelho auditivo e, além disso, são freqüentemente expostos a procedimentos invasivos, infecções adquiridas, ambiente ruidoso e medicamentos tóxicos para os órgãos auditivos internos. Os antibióticos, principalmente os aminoglicosídeos, substâncias cuja ototoxicidade é conhecida, são utilizados freqüentemente nas UTI neonatais. Esses medicamentos podem afetar o sistema coclear, o sistema vestibular ou ambos, alterando duas funções importantes do organismo: a audição e o equilíbrio.¹⁴⁻²⁴

Atualmente, com o desenvolvimento da tecnologia computadorizada, é possível medir e analisar uma série de reflexos acústicos em resposta à estimulação auditiva. Utilizando o teste de emissões otoacústicas evocadas (EOAE) como primeiro método de avaliação, é possível que grande parte das deficiências auditivas sejam detectadas ainda no período neonatal. As EOAE oferecem uma série de vantagens, incluindo a medida objetiva da capacidade periférica do ouvido em processar o som. Esse teste representa uma avaliação não invasiva, rápida, de baixo custo, que requer pouca ou nenhuma cooperação do paciente e é extremamente objetiva, uma vez que o resultado não se baseia em respostas subjetivas do paciente.²⁵⁻³⁰

As EOAE refletem a atividade de mecanismos biológicos ativos dentro da cóclea, responsáveis pela precisa seletividade de frequência e pela larga faixa dinâmica do sistema auditivo normal. Se as emissões se alteram antes que a audição sofra alterações, é possível intervir antes que perdas auditivas definitivas se instalem. Parece existir redundância no número de células ciliadas externas, portanto a lesão de um número considerável de células não resultaria em queda do limiar auditivo, mas sim da amplitude das emissões otoacústicas.³¹⁻³³

Os testes de EOAE vem sendo utilizados com sucesso para triagem auditiva em recém-nascidos, tanto nos normais quanto nos egressos de unidades de alto risco. Uma vez detectada falha auditiva ao exame de triagem, o recém-nascido deve ser submetido à completa investigação diagnóstica, com exames complementares e avaliação por equipe multidisciplinar que inclua um médico otorrinolaringologista.^{1-3, 7, 34}

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos ototóxicos dos antibióticos gentamicina, amicacina e vancomicina em recém-nascidos prematuros internados em UTI neonatal e identificar qual é a faixa de frequência de som em que os recém-nascidos apresentam maior alteração auditiva, utilizando o exame das EOAE por produto de distorção.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de caso-controle em que a função auditiva de recém-nascidos expostos a medicações ototóxicas foi comparada à de um grupo de recém-nascidos da mesma faixa de idade gestacional, sendo ambos os grupos provenientes da mesma UTI neonatal.

No grupo de estudo foram incluídos recém-nascidos com idade gestacional de 28 a 32 semanas que receberam amicacina, gentamicina e/ou vancomicina por um período de pelo menos uma semana. No grupo controle foram incluídos recém-nascidos de mesma idade gestacional, que não haviam recebido nenhum dos antibióticos estudados ou os haviam recebido por período igual ou inferior a três dias.

Foram excluídos de ambos os grupos os bebês que apresentavam malformações congênitas, peso de nascimento menor do que 1000 g, escore de Apgar menor do que 5, uso de ventilação assistida no momento em que deveria ser realizado o teste auditivo, diagnóstico de infecções congênitas associadas à perda de audição (rubéola, toxoplasmose, sífilis e citomegalovírus), assim como outros fatores associados à perda da audição ou que pudessem trazer distorção no exame das EOAE.

A avaliação auditiva consistiu no registro das EOAE por produto de

distorção, na forma de triagem, utilizando o equipamento AuDX Pro Plus (Biologic Systems Corp., Chicago, EUA). Foi utilizada uma intensidade do estímulo de 55/65 dB NPS (decibéis que expressam o nível de pressão sonora), considerando como critério de “passa / falha” a diferença do nível de ruído de 6 dB em três das quatro frequências avaliadas: 500Hz, 1000Hz, 3000Hz e 5000Hz. Os exames com resposta adequada em pelo menos três das quatro frequências testadas foram considerados "passa" e os exames com ausência de resposta em duas ou mais frequências foram considerados "falha".

Os testes auditivos foram realizados com os pacientes dentro da incubadora. No momento do exame o paciente encontrava-se em sono natural. No grupo em estudo o exame foi realizado no primeiro ou segundo dia, antes do uso de antibióticos, e repetido no sétimo dia de tratamento. No grupo controle a audição também foi avaliada duas vezes, no primeiro e no sétimo dia de internação na UTI neonatal.

As crianças que falharam na triagem auditiva tiveram os testes repetidos em 30 dias. Quando a falha era persistente, o recém-nascido era submetido a uma avaliação otorrinolaringológica completa, realizada no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Registros de outros fatores de risco (apnéia, baixo peso para a idade gestacional, baixo escore de Apgar, ocorrência de hipoglicemia, história de surdez na família) foram obtidos dos prontuários ou por meio de entrevista com

as mães.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e foi obtido um termo de consentimento livre e esclarecido dos familiares dos bebês de ambos os grupos, antes da realização do exame.

A análise estatística incluiu a descrição dos resultados em frequências percentuais. A comparação entre as proporções foi realizada através do teste de Qui-quadrado (ou exato de Fisher quando adequado), sendo considerado o valor de $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Foram avaliados no total 35 recém-nascidos com idade gestacional entre 28 e 32 semanas, sendo 25 do grupo de estudo (Grupo I) e 10 do grupo controle (Grupo II). Todos os recém-nascidos foram avaliados no segundo e no sétimo dia de internação.

As características da população estudada em relação ao peso, idade gestacional, sexo e escore de Apgar estão descritas na tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela 1 – Caracterização dos grupos estudados. Grupo I: recém-nascidos expostos a antibióticos ototóxicos por pelo menos 7 dias. Grupo II (controle): recém-nascidos não expostos a medicação ototóxica.

	Grupo I N = 25	Grupo II N = 10	P
Peso de nascimento gramas (desvio padrão)	1661 (213)	1538 (296)	0,18
Idade gestacional semanas (desvio padrão)	29,6 (1,6)	30,1 (2,0)	0,5
Sexo masculino N (%)	13 (52)	6 (60)	0,4
Apgar do primeiro minuto mediana (intervalo inter-quartil)	7 (7; 8)	9 (8; 9)	0,37
Apgar do quinto minuto mediana (intervalo inter-quartil)	7,5 (7; 8)	9 (8; 9)	0,44

Dos 25 pacientes que receberam curso completo de antibióticos, 23 (92%) receberam gentamicina, na dose de 2,5 mg/kg administrada a cada 12 horas.

A tabela 2 apresenta os resultados em relação ao passa / falha de ambos os grupos. Considerando os dois grupos em conjunto, a proporção de bebês que falharam foi de 17%, sendo que no grupo I foi de 24%.

Tabela 2- Resultados da avaliação auditiva pelo teste das emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção nos prematuros expostos a antibióticos ototóxicos (Grupo I) e não expostos (Grupo II).

Resultado do teste	Grupo I + Grupo II N = 35	Grupo I N = 25	Grupo II N = 10	P
Passa	29 (83%)	19 (76%)	10 (100%)	0,1
Falha	6 (17%)	6 (24%)	0%	0,1

Passa = presença de emissões otoacústicas em pelo menos 3 das 4 frequências testadas (500, 1000, 3000 e 5000 Hertz)

Falha = ausência de emissões otoacústicas em duas ou mais frequências

Nos recém-nascidos que não fizeram uso de antibióticos (grupo II) não ocorreu falha. Nos que fizeram uso de antibióticos (grupo I) a frequência em que mais houve falha foi em 1000 Hz, porém sem apresentar diferença estatística em relação à falha nas demais frequências. A frequência que apresentou mais resultados positivos (passa) em ambos os grupos foi a de 500Hz. As frequências de 500Hz e 1000Hz são responsáveis pela audibilidade da fala, sendo conhecidas como frequências da fala.

Foi avaliada a associação da idade gestacional com os resultados de passa / falha em ambos os grupos, não havendo diferença no passa / falha em relação ao grau de prematuridade.

Entre os seis prematuros que apresentaram falha no teste de EOAE, três nasceram após ruptura de membranas amnióticas por mais de 24 horas e receberam oxigênio por pressão positiva contínua; dois tiveram asfixia perinatal e fizeram uso de ventilação assistida; e um apresentou bilirrubina sérica acima de 13 mg/dL.

Na repetição do teste de EOAE com sete dias, os bebês que haviam apresentado resultados normais na avaliação anterior continuavam apresentando os mesmos resultados. Já o grupo que apresentou falha na primeira avaliação mostrou novamente falha nas EOAE e alterações nos testes de impedanciometria, audiometria comportamental e potenciais evocados do tronco cerebral.

Após a alta da UTI neonatal, todos os recém-nascidos que tiveram alterações nos resultados dos dois exames continuaram em acompanhamento. Foi realizada avaliação por médico otorrinolaringologista do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital São Lucas da PUCRS e todos os exames complementares necessários para confirmar os limiares auditivos encontrados anteriormente. Três dos seis pacientes em que ocorreu falha apresentavam problema de condução, o que poderia ter interferido com o resultado do teste de

EOAE. Entretanto, após o tratamento prescrito pelo médico otorrinolaringologista, houve confirmação das alterações auditivas em todos os seis recém-nascidos, sendo os mesmos encaminhados para adaptação de prótese auditiva juntamente com acompanhamento fonoaudiológico.

DISCUSSÃO

O registro das EOAE compõe-se de um método diagnóstico de vasta aplicação clínica, sendo factível sua utilização na triagem auditiva neonatal, em maternidades, berçários e em UTI neonatais. Trata-se de um teste rápido, não invasivo e de fácil aplicabilidade. Neste estudo confirmou-se a aplicabilidade deste teste para a triagem auditiva de prematuros internados em unidades neonatais de alto risco.²⁵⁻³³

O estudo não demonstrou alterações nas EOAE que pudessem ser atribuídas à toxicidade dos antibióticos. Note-se que a grande maioria dos bebês tratados recebeu gentamicina, de modo que as conclusões ficam limitadas a este antibiótico. Infelizmente não foi possível a dosagem sérica do antibiótico, o que forneceria informações úteis aos objetivos propostos. Na prática clínica, a dosagem sérica constitui um parâmetro útil para avaliar a eficácia e minimizar o risco de toxicidade. Contudo, esta prática nem sempre pode ser adotada devido às dificuldades operacionais, pois exige infra-estrutura e recursos humanos especializados.^{29, 35}

Outra limitação do estudo foi o número relativamente pequeno de pacientes incluídos, impossibilitando uma análise mais detalhada dos fatores de risco associados à deficiência auditiva. Os seis pacientes que falharam nas EOAE em nosso estudo apresentavam diversos fatores de risco, como

ventilação assistida, hiperbilirrubinemia e ruptura prematura de bolsa amniótica, mas a amostra não foi suficiente para caracterizar as associações com significância estatística.

Lima e col.¹⁰ avaliaram 979 recém-nascidos utilizando a audiometria automática de tronco encefálico. A prevalência de alteração auditiva foi de 10,2%, sendo 5,3% unilateral e 4,9% bilateral. Pela análise multivariada, identificaram os seguintes fatores de risco associados à falha auditiva: antecedente familiar (OR = 5,192), malformação craniofacial (OR = 5,530), síndrome genética (OR = 4,212), peso menor que 1.000 g (OR = 3,230), asfixia (OR = 3,532), hiperbilirrubinemia (OR = 4,099) e uso de ventilação mecânica (OR = 1,826).¹⁰

Tiensoli e col.,³⁶ em Belo Horizonte/MG, tiveram por objetivo estimar a prevalência de deficiência auditiva em crianças de um hospital público e investigar sua associação com fatores de risco descritos na literatura. O estudo transversal, retrospectivo, analisou 798 neonatos e lactentes avaliados no Programa de Triagem Auditiva Neonatal Universal. A prevalência de deficiência auditiva foi de 1,8% (15 casos). Foi realizada análise multivariada por regressão logística para verificação da associação entre fatores de risco e perda auditiva, que revelou associação estatisticamente significativa entre perda auditiva e suspeita de surdez por parte dos familiares, hiperbilirrubinemia, medicação ototóxica e peso ao nascer menor que 1.500g.³⁶

Em nosso estudo a prevalência de falha ao teste das EOAE foi de 17% considerando os dois grupos de prematuros e de 24% nos bebês tratados com antibióticos, não tendo ocorrido nenhum caso de falha no grupo controle. A prevalência de falha no teste de triagem auditiva neonatal na literatura é variável, sendo muitas vezes difícil comparar as populações pesquisadas, pelas diferenças nas idades gestacionais.

Korres e col.,³⁷ em uma UTI Neonatal de Atenas, Grécia, encontraram 7% de falha nas EOAE em 1714 recém-nascidos. Dos 1714 pacientes, 232 apresentavam algum fator de risco para perda auditiva, sendo que destes, 12% apresentaram falha.³⁷

Denipoti-Costa, em Brasília/DF,³⁸ estudando 50 prematuros sem outros indicadores de risco além dos envolvidos com a prematuridade, uso de ototóxicos e permanência na UTI neonatal, utilizando as EOAE por produto de distorção, encontraram três pacientes (6%) com falha.³⁸

Façanha e col.,³⁹ em Fortaleza/CE, avaliaram 22 crianças com fatores de risco para perda da audição, através do exame de EOAE. Todas as crianças foram avaliadas a partir do primeiro ano de vida e até os 5 anos. Entre as 22 crianças, 5 falharam e persistiram na falha. O percentual de falha nesse grupo foi de 23%, sendo esta não relacionada ao uso de antibióticos e sim aos fatores de risco para perda da audição, ficando os resultados muito próximos aos encontrados em nosso estudo.³⁹

Garcia e col.⁴⁰ realizaram triagem auditiva com EOAE em recém-nascidos prematuros divididos em adequados para a idade gestacional (AIG) e pequenos para a idade gestacional (PIG). A falha nas EOAE antes da alta hospitalar foi observada em 17,1% tanto no grupo de AIG como no de PIG. No reteste, após a alta hospitalar, a proporção de resultados falhos foi de 18,4% nos AIG e 17% nos PIG. Após a avaliação otorrinolaringológica completa nos pacientes que falharam, foram diagnosticadas 4,5% de perda auditiva condutiva e 2,5% de perda auditiva neurossensorial. Os autores concluíram que a prematuridade constitui fator de risco para deficiência auditiva e que as crianças com baixo peso ao nascimento foram mais difíceis de serem avaliadas. A incubadora, a medicação ototóxica e a ventilação mecânica foram fatores que influenciaram nas respostas de falha, principalmente nos pequenos para a idade gestacional.⁴⁰

Poucos estudos pesquisaram a audição de prematuros de tão baixa idade gestacional e ainda dentro do período neonatal, pelo teste de EOAE. Em estudo publicado em 2003, Uchoa⁴ avaliou a audição por meio do teste de EOAE em recém-nascidos de muito baixo peso, encontrando uma prevalência de falhas de 26,1%. No seguimento, foi confirmada perda auditiva em 6,3% desses pacientes.⁴ Outros estudos avaliaram prematuros com outras técnicas, como audiometria automática de tronco encefálico.¹⁰

Os nossos dois grupos em estudo foram semelhantes em peso, idade gestacional, sexo e escore de Apgar. Quanto aos resultados das EOAE, apesar

de não terem sido estatisticamente significativos, notamos que ocorreram falhas apenas no grupo que usou curso completo de antibiótico, porém estas foram detectadas antes de iniciar o tratamento ou com um a dois dias de tratamento. As alterações encontradas permaneceram inalteradas após o período de sete dias, quando o teste foi repetido. Nenhum dos bebês com exame inicial normal teve o teste alterado após esse período. Aparentemente, as falhas encontradas nos pacientes que usaram antibióticos não foram relacionadas causalmente ao uso da gentamicina, e sim relacionadas aos fatores que determinaram a necessidade de antibioticoterapia. Esperaríamos que ocorresse uma piora no resultado das EOAE ao sétimo dia se o antibiótico fosse um fator importante na alteração auditiva desses prematuros. De qualquer forma, é importante pesquisar dano coclear com o uso desses medicamentos, uma vez a gentamicina e a amicacina fazem parte dos protocolos mais utilizados por recém-nascidos internados em UTI neonatais e sabe-se que os mesmos contêm potencial ototóxico.¹⁸⁻²⁴

Cabe ressaltar que outros estudos já haviam encontrado ausência de efeito ototóxico imediato com o uso de Aminoglicosídeos em recém-nascidos. De Hoog e col.²¹ avaliaram 625 recém-nascidos prematuros que fizeram uso de vancomicina, trobramicina ou furosemide durante o período de internação na UTI neonatal, através do exame de Potencial Evocado de Tronco Encefálico. Não encontraram associação de falha auditiva com duração do tratamento, dose total ou níveis séricos acima da faixa terapêutica. Concluíram que utilizar o

critério de uso desses medicamentos para indicar triagem auditiva não seria útil. Ressaltaram que é necessário um período mais longo de seguimento audiométrico para identificar possíveis efeitos a longo prazo.²¹

Ruggieri-Marone⁴¹ avaliou, por meio de EOAE por produto de distorção, 33 recém-nascidos saudáveis e a termo, 19 recém-nascidos a termo expostos a amicacina e/ou vancomicina e 15 prematuros expostos aos mesmos antibióticos. Nenhum paciente apresentava outros indicadores de risco para perda auditiva. Todos passaram no primeiro teste de triagem e no reteste feito em 15 dias após a alta hospitalar. A exposição aos antibióticos não alterou as amplitudes das emissões.⁴¹

Uma das virtudes de nossa pesquisa é que todos os recém-nascidos foram testados e retestados para confirmação dos limiares auditivos e todos os que apresentaram falha foram acompanhados por equipe multidisciplinar. Os seis recém-nascidos que falharam na triagem auditiva foram avaliados pela equipe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital e submetidos a todos os exames necessários para confirmação dos limiares auditivos, sendo constatado que todos apresentavam perdas auditivas de graus variados e que o uso de amplificadores sonoros auxiliaria no seu desenvolvimento. Foram então encaminhados para doação de prótese auditiva e para terapia fonoaudiológica, oportunizando a essas crianças um bom desenvolvimento da fala e da linguagem e possibilitando a inserção das mesmas no seu meio social. Pudemos verificar a importância da triagem auditiva precoce, para que possa

auxiliar de forma efetiva no desenvolvimento global das crianças com este tipo de deficiência.

Em alguns estudos que utilizaram EOAE, o teste foi realizado somente uma vez.^{5,34} O problema de realizar somente um teste é que por vezes o resultado pode não ser confiável por muitos fatores. Para um adequado registro das EOAE, além da verificação da colocação da sonda, do ruído do próprio paciente (respiração e deglutição) e do ambiente, existe a preocupação com a integridade do sistema tímpanoossicular e da orelha externa. Os recém-nascidos podem apresentar secreções no ouvido médio ou externo que podem interferir com o exame das EOAE. Os efeitos de massa e de rigidez podem alterar o padrão de transmissão da onda sonora que pretende atingir a orelha interna e também interferir na transmissão das emissões cocleares, que pretendem atingir a membrana timpânica.³³ Quando estão envolvidas crianças de risco para perda de audição, uma falha que deixa o resultado duvidoso acentua a necessidade de repetir o exame. Por outro lado, o fato do bebê passar no teste não afasta completamente as preocupações, e deve-se explicar para a mãe e familiares que é necessário prestar atenção no desenvolvimento da linguagem da criança. Recentemente, a *American Speech-Language-Hearing Association*, endossada pela *American Academy of Pediatrics*, atualizou o protocolo de triagem auditiva em recém-nascidos, recomendando protocolos separados para recém-nascidos provenientes da maternidade e para os que estiveram hospitalizados em UTI neonatal por mais de 5 dias. Segundo

essas associações norte-americanas, os recém-nascidos em UTI neonatal deveriam ser submetidos de rotina, antes da alta, a um teste de potencial evocado de tronco encefálico, para que não se deixem passar despercebidas as perdas auditivas de origem neural.⁴²

Uma característica importante em nosso estudo foi em relação à faixa de frequência de som em que apareceu maior falha nos seis bebês que apresentaram alteração nos resultados, que foi de 1000 Hz. Esta frequência está relacionada com a fala. É importante saber qual é a região da audição que está afetada, e os sons que a criança tem maior dificuldade em ouvir.

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que as alterações auditivas provocadas pelo uso de gentamicina em prematuros de 28 a 32 semanas não são muito prevalentes, e que as falhas encontradas nos pacientes que fizeram uso deste antibiótico foram mais relacionadas a outros fatores de risco que conduziram ao curso completo de antibioticoterapia. Os resultados também sugerem que o teste de EOAE é um método confiável para detecção de deficiência auditiva em prematuros de 28 a 32 semanas de idade gestacional.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – Task force on newborn and infant hearing newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;31:89-92.
 2. American Speech-Language-Hearing Association. (2004). Guidelines for the Audiologic Assessment of Children From Birth to 5 Years of Age [Guidelines]. Acessado em dezembro de 2008. Disponível em <http://www.asha.org/docs/pdf/GL2004-00002.pdf>.
 3. Bohrer MSA. Triagem Auditiva Neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria. Página na Internet. da Acessada em dezembro de 2008. Disponível em <http://www.sbp.com.br/> .
 4. Uchôa NT, Procianoy RS, Lavinsky L, Sleifer P. Prevalência de perda auditiva em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:123-8.
 5. Basseto MCA. Triagem auditiva em berçário. In: Basseto MCA, Brock R, Wajnsztein R. *Neonatologia – um convite à atuação fonoaudiológica*. São Paulo, Lovise,1998; 289-93.
 6. Juarez A. Intervenção fonoaudiológica na Surdez Infantil. In: Casanova JP e colaboradores. *Manual de Fonoaudiologia*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas 1992.
 7. Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Neonatal Universal (GATANU). Página na Internet. Acessada em dezembro de 2008. Disponível em
-

<http://www.gatanu.org/gatanu/>

8. Yoshinaga-Itano C, Coulter D, Thomson V. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatol.* 2001;6:521-9.
 9. Yoshinaga-Itano C. Early intervention after universal neonatal hearing screening: impact on outcomes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(4):252-66.
 10. Lima GML, Marba STM, Santos MFC. Triagem auditiva em recém-nascidos internados em UTI neonatal. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(2):110-4.
 11. Sassada MMY, Ceccon MEJ, Navarro JM, Vaz FAC. Avaliação auditiva de recém-nascidos gravemente enfermos através do método de emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) e audiometria de tronco cerebral (BERA). *Pediatria (S. Paulo).* 2005;27(3):154-62.
 12. Sassada MMY, Ceccon MEJ, Navarro JM, Vaz FAC. Deficiência auditiva em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal. *Pediatria (S. Paulo).* 2005;27(3):163-71.
 13. Amatuzzi MG, Northrop C, Bento RF, Eavey RD. Bases Histopatológicas da Perda Auditiva em Recém-nascidos de Alto Risco. *Arq Otorrinolaringol São Paulo.* 2005;9(3):213-19.
 14. Kent WD, Tan AK, Clarke MC, Bardell T. Excessive noise levels in the neonatal ICU: potential effects on auditory system development.
-

J Otolaryngol. 2002;31:355-60.

15. García del Río M, Sánchez Luna M, Doménech Martínez E, Izquierdo Macián I, López Herrera MC, Losada Martínez A, Perapoch López J. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:594-602.
 16. LanglassTM, Mirkle TR. Standard gentamicin regimen in neonates. *Am J Health Syst Phar*. 1999;56(5):440-3.
 17. Romero CA, Castillo EG, Secades CM, Lopes LA, Valiente PS. Once daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatric Infect Dis J*. 1998;17(12):1169-71.
 18. Aust G. Vestibulotoxicity and ototoxicity of gentamicin in newborns at risk. *Int Tinnitus J*. 2001;7:27-9.
 19. Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:705-12.
 20. Duffell SB, Begg EJ. Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependence? *Adverse Drug Reag Toxicol Rev*. 1994;13:103-14.
 21. De Hoog M, Zanten BA, Hop WC et al. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr*. 2003;142:41-6.
 22. Borradori C, Fawer CL, Bucilin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate*
-

1997;71:1-10.

23. Martins MAP, Starling SM, Borges SA. Utilização de gentamicina no tratamento de neonatos atendidos em uma maternidade pública da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais (1999). Rev Bras Ciênc Farmac. 2005(1);41:109-17.
 24. Robertson CM, Tyebkhan JM, Peliowski A, Etches PC, Cheung PY. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. Acta Paediatr. 2006 Feb;95(2):214-23.
 25. Boscaca CL. Um Programa de Triagem Auditiva em Recém-nascidos de Alto Risco para Deficiência Auditiva. Monografia para Conclusão do Curso de Especialização em Audiologia, CEPAC/CEDIAU. São Paulo: CEDIAU, 2000.
 26. Lewis DR. As habilidades auditivas do recém-nascido e a triagem neonatal. In: Andrade CRF. Fonoaudiologia em berçário normal e de risco. São Paulo: Lovise. 1996;149-69.
 27. Castro Jr NP de, Figueiredo MS. Audiometria e Eletrofisiológica. In: Filho OL, Campos CAH de. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo: Roca,1994.
 28. Kemp DT, Ryan S, Bray P. A guide to effective use of otoacoustic emissions. Ear Hear. 1990;11:93-105.
 29. Tiradentes JB, Coube CZV, Costa Filho OA. Estudo do padrão de respostas das curvas de crescimento (*dp growth rate*) das emissões otoacústicas produto de distorção em indivíduos com audição normal. Rev Bras Otorrinolaringol. 2002;68(1):21-6.
-

-
30. Gattaz G, Cerruti VQ. O uso do registro de emissões otoacústicas evocadas para triagem auditiva em neonatos de risco para deficiência auditiva. *Revista Paulista de Pediatria* 1994 Set;12(3):291-4.
 31. Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica*. 3º. ed. São Paulo: Manole, 1999.
 32. Lapsley-Miller JA, Marshall L, Heller LM. A longitudinal study of changes in evoked otoacoustic emissions and puretone thresholds as measured in a hearing conservation program. *Int J Audiol* 2004; 43: 307-22.
 33. Barboni M, Geralde AT, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, Liberman PHP. Variação Teste-reteste da Amplitude das Emissões Otoacústicas Transientes Evocadas em Indivíduos Normais. *Arq Int Otorrinolaringol São Paulo*. 2006;10(2):119-24.
 34. Manfredi AKS, Santos CB. Intervenção fonoaudiológica junto às mães ou responsáveis por recém nascidos de risco para deficiência auditiva, precocemente detectada. *Medicina Ribeirão Preto*. 2002;35:70-7.
 35. Bertino JS, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet Auckland*. 1994;26(1):71-81.
 36. Tiensoli LO, Goulart LMHF, Resende LM, Colosimo EA. Triagem auditiva em hospital público de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: deficiência auditiva e seus fatores de risco em neonatos e lactentes. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(6):1431-41.
-

-
37. Korres S, Nikolopoulos TP, Komkotou V et al. Newborn hearing screening: effectiveness, importance of high-risk factors, and characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Otol Neurotol*. 2005 Nov;26(6):1186-90.
 38. Denipoti-Costa, JM. Emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente e por produto de distorção em recém-nascidos prematuros [dissertação]. Brasília. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 2007.
 39. Façanha RC, Silva MCF. Estudo das Emissões Otoacústicas Evocadas-Produto de Distorção (EOAPD) em Crianças com Indicações de Risco para Perda Auditiva. *Revista Brasileira em Promoções da Saúde*. 2005; 18:136-9.
 40. Garcia VP. Martinez FA. Agusti EB. Mencia LA. Asenjo VP. Drug-induced ototoxicity: current status. *Acta Otolaryngol* 2001;121:569-72.
 41. Ruggieri-Marone M. Estudos das emissões otoacústicas produto de distorção em recém-nascidos tratados com ototóxicos [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.
 42. American Academy of Pediatrics. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007;120:898-921.
-

CAPÍTULO IV

6 CONCLUSÕES DETALHADAS

- 1) Os resultados deste estudo sugerem que o antibiótico aminoglicosídeo gentamicina, nas doses utilizadas, não está diretamente envolvido na maioria dos casos de alteração da audição em prematuros de 28 a 32 semanas, testados no período neonatal. Especulamos que estas alterações estejam mais relacionadas com outros fatores de risco que induziram ao uso de antibióticos.
 - 2) Não houve alterações entre o primeiro e o segundo exame de EOAE. Todos os recém-nascidos já apresentavam alteração no primeiro exame e continuaram apresentando no exame realizado aos sete dias. Estes resultados sugerem que a realização das EOAE a partir do segundo dia de vida é viável em prematuros de 28 a 32 semanas de idade gestacional.
-

- 3) A faixa de frequência de som mais freqüentemente alterada no exame de EOAE foi a de 1000 Hz, que é a faixa da fala. Como a maioria dos estudos na literatura especializada são de triagem, eles não relacionam a faixa de frequência mais encontrada, e sim o resultado final passa / falha. Em nosso estudo, julgamos importante identificar a frequência que apresentou maior alteração nos recém-nascidos que falharam no teste, para auxiliar no tratamento e verificar quais são os sons que os mesmos apresentam maior dificuldade em ouvir.
-

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Comparação das alterações auditivas em recém-nascidos
prematuros expostos e não expostos a antibióticos ototóxicos,
por meio do teste de emissões otoacústicas evocadas**

Está sendo realizado na unidade neonatal do Hospital São Lucas um estudo para avaliar os efeitos de antibióticos sobre a audição dos bebês. Se o(a) senhor(a) autorizar a participação de seu filho (ou tutelado) neste estudo, o mesmo será submetido a um exame auditivo não invasivo e que não deve trazer desconforto. É importante salientar que este teste é realizado de rotina em muitos hospitais. O resultado será comunicado na hora e caso esteja alterado, será feito um reteste. Se houver confirmação do resultado, seu filho será encaminhado para investigação e acompanhamento. A principal vantagem para seu filho é a de que será possível identificar alterações auditivas antes dos 3 meses de vida, permitindo a intervenção precoce. Se caso o senhor(a) não autorize a participação, seu(sua) filho(a) não terá nenhum prejuízo.

Eu _____ responsável pelo recém-nascido de _____, fui informado(a) dos objetivos e sua justificativa, de forma detalhada e precisa. Recebi informações específicas e detalhadas sobre o procedimento no qual meu filho e tutelado estão envolvidos, e os desconfortos e riscos possíveis, tanto quanto sobre os benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento, contactando com a pesquisadora responsável para esclarecimento de eventuais dúvidas, estando a mesma à disposição para esclarecimento pelo telefone (51)99973153 – pesquisadora Amalia Jornada, orientador Dr. Humberto Fiori pelo telefone (51)99860008 e com CCP-PUCRS pelo telefone (51)33203345.

Declaro, portanto, que autorizo a inclusão de meu filho ou tutelado na pesquisa realizada pela Fga. Amalia Moura Jornada

Assinatura do responsável: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Informações: 51 33115953 WIDEX

Porto Alegre: ___/___/___