

Paloma Glauca Corrêa Brandão¹
Ana Claudia Vieira Cardoso²
Camila Ribas Delecrode²
Flávia Cristina Goulart³
Carlos Alberto Lazarini¹

**Neonatal exposure to
ototoxic drugs and possible
auditory changes**

| Exposição neonatal a drogas ototóxicas e possíveis alterações auditivas

ABSTRACT | Introduction: *Scientific evidence indicates that neonatal exposure to ototoxic drugs cause hearing loss in newborns.*
Objective: *To characterize the use of ototoxic antibiotics in newborns (NB), treated in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) and evaluate possible hearing modifications.*
Methods: *A descriptive cross-sectional quantitative approach, using data from medical records of infants who were at some time in the NICU and used antibiotics, including ototoxic, from January to June 2004 as much as 2010, and the data were compared and analyzed. Parents/guardians of infants born in 2004 were contacted and applied a questionnaire containing questions about the children's hearing. These children were submitted to audiological evaluation.*
Results: *There was significant reduction in the time of use, the amount of antibiotics prescribed to newborns and Vancomycin prescription in 2010 compared to 2004. The hearing tests of 13 born in 2004 showed: sensorineural hearing loss in only 2 (one with moderate hearing loss and descending configuration in pure tone audiometry and the other with bilateral cochlear impairment); audiometric thresholds within the normal range in 11 patients, and the presence of otoacoustic emissions in 9. In Evoked Auditory Brainstem Response (ABR) no changes were observed.*
Conclusion: *The reduction in the time of use, the amount and types of antibiotics observed may be related to the adoption of a Protocol in 2008, by the service. In contrast, auditory alterations may be related to a neonatal exposure to antibiotics in 2004.*

Keywords | *Neonatology; Antibacterial agents; Intensive Care Units, Neonatal; Hearing loss.*

RESUMO | Introdução: Evidências científicas indicam que a exposição neonatal a drogas ototóxicas causam perda auditiva em recém-nascidos.
Objetivo: Caracterizar o uso de antibióticos ototóxicos em recém-nascidos (RN), atendidos em UTI neonatal e avaliar possíveis alterações auditivas. **Métodos:** Estudo descritivo transversal, com abordagem quantitativa, utilizando dados de prontuários de RN, que estiveram em algum momento na UTI neonatal e utilizaram antibióticos, inclusive os ototóxicos, nos meses de janeiro a junho, tanto de 2004 quanto de 2010, sendo os dados comparados e analisados. Os pais/responsáveis dos RN nascidos em 2004 foram contactados e aplicou-se-lhes um questionário contendo questões sobre a audição. Estas crianças foram submetidas a avaliação audiológica. **Resultados:** Observou-se redução significativa no tempo de uso, na quantidade de antibióticos prescritos aos RN e na prescrição de Vancomicina, em 2010, quando comparado a 2004. Os exames auditivos dos 13 nascidos em 2004 mostraram: perda auditiva do tipo neurossensorial em apenas 2 (perda auditiva de grau moderado e configuração descendente na audiometria tonal liminar em um e comprometimento coclear bilateral no outro); limiares audiométricos dentro dos padrões da normalidade em 11 pacientes; e presença de emissões otoacústicas evocadas em 9. No Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), não foram observadas alterações. **Conclusão:** A redução no tempo de uso, na quantidade e nos tipos de antibióticos observada pode estar relacionada à adoção de protocolo, em 2008, por parte do serviço. Em contrapartida, as alterações auditivas encontradas podem estar relacionadas à exposição neonatal aos antibióticos, em 2004.

Palavras-chave | Neonatologia; Agentes antibacterianos; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Perda auditiva.

¹Faculdade de Medicina de Marília. Marília/SP, Brasil.

²Universidade Estadual Paulista. Marília/SP, Brasil.

³Faculdade de Saúde Pública – USP. São Paulo/SP, Brasil

INTRODUÇÃO |

A audição é o principal sentido responsável pela aquisição da fala e da linguagem da criança; o *déficit* desta função pode provocar prejuízo não só no desenvolvimento da linguagem, mas também nos aspectos social, emocional e cognitivo¹. Uma vez que a principal função da audição humana é possibilitar a comunicação oral, a deficiência auditiva, considerada uma perda parcial ou completa da habilidade de obter informações auditivas, proporcionando restrição e/ou incapacidade para desempenhar atividades relacionadas à audição², prejudica gravemente as habilidades comunicativas e as relações sociais dos indivíduos³.

A perda auditiva é uma alteração muito prevalente no período neonatal (entre 0 a 28 dias de vida). Estudos revelam uma incidência em torno de 1 a 3 e de 20 a 50 por mil nascimentos, respectivamente, entre bebês saudáveis e provenientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI)¹. No Brasil, estas perdas têm sido diagnosticadas por volta dos dois a três anos de idade⁴.

Evidências^{5,6} mostram que os indicadores de risco para deficiência auditiva em neonatos são: história familiar de deficiência auditiva congênita; infecção congênita (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes); anomalias craniofaciais (malformações de pavilhão auricular, meato acústico externo, ausência de *filtrum* nasal, implantação baixa da raiz do cabelo); peso ao nascimento inferior a 1.500g; hiperbilirrubinemia (níveis séricos indicativos de exsanguíneo transfusão); boletim Apgar de zero a quatro no 1º minuto ou zero a seis no 5º minuto; meningite bacteriana; ventilação mecânica por período mínimo de cinco dias; permanência em UTI neonatal maior ou igual a 48h; e medicação ototóxica por mais de cinco dias (aminoglicosídeos ou outros associados ou não a diuréticos de alça), além de fatores de risco como: consanguinidade, recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), alcoolismo materno ou uso de drogas psicotrópicas na gestação; hemorragia ventricular, permanência em incubadora por mais de 7 dias e suspeita dos familiares de atraso de linguagem, audição e fala⁷.

A presença de fatores de risco associados aumenta a chance da ocorrência de problemas auditivos. O posicionamento mais recente da *American Academy of Pediatrics*⁵ não considera mais alguns fatores isoladamente (peso ao nascimento inferior a 1.500g, antibiótico ototóxico e Apgar baixo), mas, sim, considera os indicadores que implicam a presença de vários fatores concomitantemente (permanência em UTI neonatal por 48 horas ou mais).

Entre esses fatores de risco, os antibióticos (aminoglicosídeos), principalmente a gentamicina e a ampicilina, são amplamente utilizados para tratamento de infecções em recém-nascidos, com objetivo terapêutico e profilático, proporcionando um decréscimo na mortalidade perinatal, resultado do incremento nos cuidados neonatais, aumentando a sobrevivência de crianças nascidas com baixo peso e muito baixo peso, porém aumentando a possibilidade de sequelas, entre as quais a auditiva^{8,9}.

Tais antibióticos se combinam com receptores das membranas das células ciliadas localizadas no Órgão de Corti, na mácula sacular e utricular e nas cristas do sistema vestibular. O complexo formado entre esses antibióticos e estes receptores produz modificações na estrutura e função dos cílios, em primeiro lugar e, finalmente, causam destruição das células receptoras⁸. Assim, lesando as estruturas sensoriais da orelha interna, podendo afetar tanto o sistema auditivo quanto o vestibular.

Tratando-se de drogas potencialmente ototóxicas, capazes de lesar de forma irreversível as células da orelha interna, é importante a monitoração dos pacientes que são submetidos a tratamento com aminoglicosídeos. Para tal, um dos testes mais utilizados na bateria audiológica para o diagnóstico precoce e acompanhamento audiológico de crianças são as emissões otoacústicas (EOA), observando-se principalmente as respostas para as altas frequências.¹⁰ Em função desta problemática, estudar a relação etiológica da perda auditiva sensorial em crianças de alto risco usuárias de substâncias ototóxicas auxiliaria na conduta terapêutica⁸.

Frente ao exposto, este trabalho tem como objetivos caracterizar os pacientes submetidos à antibioticoterapia, bem como os antibióticos utilizados, dando ênfase aos com caráter ototóxico, na UTI Neonatal de um Hospital Materno Infantil (HCII) de um município do interior do estado de São Paulo, os quais receberam essa medicação no período de 1º de janeiro a 30 de junho de 2004 e de 1º de janeiro a 30 de junho de 2010, bem como avaliar possíveis alterações auditivas nas crianças atendidas em 2004.

MÉTODOS |

Estudo descritivo transversal, com abordagem quantitativa. Caracterizou-se o uso dos antibióticos ototóxicos administrados na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), localizado na cidade de Marília-SP. Os

dados foram obtidos a partir dos prontuários de pacientes recém-nascidos (RN – 0 a 28 dias de vida), residentes no município de Marília, que estiveram em algum momento na UTI neonatal e foram submetidos a tratamento com antibioticoterapia, nos meses de janeiro a junho de 2004 e os RN que estiveram na UTI nesses mesmos meses no ano de 2010. As variáveis estudadas foram: gênero, peso ao nascer, índice de Apgar, e uso de antibióticos, incluindo os ototóxicos. Os dados de 2004 e 2010 foram comparados.

Após a coleta dos dados dos prontuários, realizaram-se entrevistas semiestruturadas nos domicílios das crianças que foram medicadas com ototóxicos na UTI neonatal no ano de 2004, as quais, atualmente, estão com a idade aproximada de sete anos. Optou-se por avaliar as crianças nessa faixa etária, por ser considerada idade escolar, momento no qual muitas crianças apresentam dificuldades de aprendizagem que, raramente, são associadas a deficiência auditiva. Esta entrevista foi realizada com os pais/responsáveis e utilizou-se um questionário com questões dirigidas para caracterização da audição das crianças, baseado em um protocolo da Associação Americana de Fala, Linguagem e Audição¹¹. Todas as crianças visitadas foram convidadas para realização de avaliação audiológica no Centro de Estudos da Educação e da Saúde (CEES), da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – UNESP.

A avaliação consistiu dos seguintes procedimentos: meatoscopia, audiometria tonal limiar, medidas de imitância acústica (timpanometria), emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOA-PD) e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE). A meatoscopia foi realizada com o intuito de excluir as crianças que apresentassem alguma alteração que impedisse a realização da avaliação. Os resultados da audiometria foram classificados de acordo com o grau¹², tipo¹³ e configuração¹³ da perda auditiva, quando presente. As medidas de imitância acústica foram classificadas de acordo com Jerger¹⁴ e considerou-se normalidade a presença de curva timpanométrica do tipo A bilateral.

As emissões otoacústicas (EOA-PD) evocadas foram realizadas para avaliar o funcionamento coclear, mais especificamente das células ciliadas externas. Foi considerada presença de EOA-PD a relação sinal/ruído ≥ 6 dB em todas as frequências entre 750 e 8000 Hz. O PEATE foi realizado a fim de verificar integridade neurofisiológica da

via auditiva, sendo analisadas as latências absolutas das ondas I, III e V e valores dos interpicos I-III; III-V e I-V.

Ao fim das avaliações, os pais foram orientados quanto aos resultados dos exames. No caso de alteração neurosensorial com indicação de adaptação de prótese auditiva, a criança foi encaminhada para protetização e terapia fonoaudiológica e, no caso sem indicação de prótese auditiva, sugeriu-se monitoramento auditivo.

Para este estudo, os dados de caracterização sociodemográfica foram processados e analisados pelos pesquisadores. Foram obtidas as frequências absolutas e relativas e comparadas as variáveis selecionadas no estudo para verificação da existência de associação. Para obtenção das frequências, foi utilizado o programa SPSS, versão 17. Para as comparações de frequência, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. As médias foram comparadas utilizando-se o teste “t” de Student, para dados paramétricos e o teste “U” da Mann-Whitney, para dados não paramétricos. Foram consideradas estatisticamente significativas as relações entre variáveis, em que $p \leq 0,05$.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa para Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Marília, processos n° 298/10, referente à coleta de dados dos prontuários, e n° 287/11, referente às entrevistas e exames audiológicos.

RESULTADOS |

Dos 62 prontuários referentes aos atendimentos na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), de 1° de janeiro a 30 de junho de 2004, 37 pacientes (59,7%) foram submetidos ao tratamento com o uso de antibióticos ototóxicos. Já no período de 1° de janeiro a 30 de junho de 2010, dos 107 pacientes atendidos neste serviço, 53 (49,5%) receberam antibiótico ototóxico.

A Tabela 1 mostra predomínio não significativo do gênero masculino no ano de 2010. Observa-se, ainda, que não há diferenças significativas para peso ao nascimento e índice de Apgar. Quanto à média de dias de uso de antibióticos e à média da quantidade de medicamentos utilizados por RN, observa-se redução significativa, em 2010, em relação a 2004 para esses dois parâmetros. Quanto ao uso de antibióticos ototóxicos, observa-se redução significativa no uso de Vancomicina no ano de 2010 em relação a 2004 (Tabela 2).

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes submetidos ao tratamento com antibióticos, na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), Marília-SP, 2004/2010

Variável	2004 (n=37)	2010 (n=53)
Gênero		
Masculino	18	36
Feminino	19	17
Peso (g)	2147,1 ± 815,9	2255,6 ± 847,2
Apgar		
1º minuto	6,5 ± 1,7	6,2 ± 2,3
5º minuto	8,1 ± 1,3	8,4 ± 1,5
Uso de antibióticos (dias)	13,0 ± 13,2	7,4 ± 4,8*
Quantidade de antibióticos	2,3 ± 0,6	1,7 ± 0,5***

* p < 0,05 em relação ao grupo 2004 (Teste "U" de Mann-Whitney)

*** p < 0,001 em relação ao grupo 2004 (Teste "t" de Student)

Tabela 2 – Antibióticos ototóxicos administrados aos pacientes submetidos a tratamento na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), Marília-SP, 2004/2010

	Ano		p-valor
	2004	2010	
Antibióticos			
Amicacina	9 (24,3)	9 (17,0)	0,43
Gentamicina	34 (91,9)	45 (84,9)	0,52
Vancomicina	7 (18,9)	2 (3,8)*	0,03

* p < 0,05 em relação ao grupo 2004 (Teste exato de Fisher)

Do total de 37 pacientes que foram submetidos a tratamento com antibióticos na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), no período de 1º de janeiro a 30 de junho de 2004, 21 foram encontrados. Os respectivos responsáveis foram convidados a participar desta etapa da pesquisa, e 13 deles responderam o questionário para caracterização da audição das crianças. Após as visitas realizadas, as crianças foram encaminhadas para avaliação audiológica. Na Tabela 3, observa-se que três pais (23,1%) relataram que os filhos tiveram episódios de otite, porém apenas um paciente (7,7%) havia realizado exame auditivo prévio e nenhum desses pais relatou perceber queixa auditiva em seus filhos. Dos cinco pais (38,5%) que relataram queixa auditiva, apenas um (7,7%) havia levado seu filho para realização de exame auditivo prévio. Apesar de todos os pacientes terem sido medicados na UTI neonatal com antibióticos, incluindo os ototóxicos, em um período que variou de 3 a 26 dias, apenas três (23,1%) realizaram exame auditivo prévio.

A análise dos resultados dos exames audiológicos (Tabela 4) mostrou que apenas dois (15,4%) pacientes apresen-

taram diagnóstico audiológico de perda auditiva do tipo neurossensorial. Na audiometria tonal liminar, um destes apresentou limiares audiométricos bilaterais simétricos compatíveis com perda auditiva de grau moderado e configuração descendente, e o outro apresentou comprometimento coclear nas frequências de 4 e 6kHz na orelha direita e em 4, 6 e 8kHz na orelha esquerda.

Ao se analisar os resultados dos exames que compõem a bateria de avaliação audiológica (Tabela 4), verificou-se que, do total de 13 sujeitos, 11 (84,6%) apresentaram limiares audiométricos dentro dos padrões da normalidade e 9 apresentaram presença de emissões otoacústicas evocadas. No PEATE, não foi observada nenhuma alteração, sugerindo-se ausência de alteração retrococlear.

Ao compararmos os achados das Tabelas 3 e 4, verificamos que, dos dois sujeitos diagnosticados com perda auditiva do tipo neurossensorial, um deles não teve relato de queixa auditiva pelo pai, porém este levou a criança para realização de exame auditivo; no outro caso, em que o pai relatou queixa, a criança não havia sido avaliada previamente.

DISCUSSÃO |

Dos 62 prontuários pesquisados, em 2004, 37 recém-nascidos foram submetidos ao tratamento com antibióticos (59,7%). Em 2010, esta proporção foi de 50%, uma vez que, dos 106 RN atendidos, 53 receberam an-

Tabela 3 – Respostas ao questionário de entrevista com os pais dos pacientes que foram submetidos a tratamento na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), Marília-SP, 2004/2010

Sujeito	Sexo	Ototóxicos utilizados na UTI neonatal	Dias de uso	Exame auditivo prévio	Queixa auditiva	Otites Prévias
1	F	ampicilina+gentamicina	3	Não	Sim	Não
2	F	ampicilina+gentamicina	5	Não	Sim	Não
3	M	ampicilina+gentamicina	8	Não	Sim	Não
4	F	ampicilina+gentamicina	15	Não	Não	Não
5	M	ampicilina+gentamicina	6	Não	Sim	Não
6	M	ampicilina+gentamicina	5	Não	Não	Sim
7	M	ampicilina+gentamicina+amicacina+ vancomicina ceftazidima	26	Sim	Não	Sim
8	F	ampicilina+gentamicina	5	Não	Não	Não
9	F	ampicilina+gentamicina	8	Sim	Sim	Não
10	F	ampicilina+gentamicina	7	Não	Não	Não
11	F	ampicilina+gentamicina	2	Sim	Não	Não
12	M	amicacina+gentamicina	8	Não	Não	Sim
13	F	ampicilina+gentamicina+amicacina+ vancomicina	24	Não	Não	Não

Tabela 4 – Distribuição dos resultados da avaliação e do diagnóstico audiológico nos pacientes que foram submetidos a tratamento na UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII), Marília-SP, 2004/2010

Sujeito	Imitanciometria	Audiometria	EOA-PD	PEATE	Diagnóstico
1	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
2	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
3	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
4	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
5	Normalidade	Alterado	Alterado	Normalidade	Perda auditiva Neurosensorial
6	Normalidade	Normalidade	Alterado	Normalidade	Audição dentro da normalidade
7	Normalidade	Alterado	Alterado	Normalidade	Perda auditiva Neurosensorial
8	Alterado (Ad bilateral)	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
9	Normalidade	Normalidade	Alterado	Normalidade	Audição dentro da normalidade
10	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
11	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
12	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade
13	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Normalidade	Audição dentro da normalidade

tibióticos. Embora, em porcentagem, a quantidade de RN seja relativamente parecida, vale observar que, em números absolutos, a quantidade de atendimentos no serviço de UTI Neonatal do Hospital Materno Infantil (HCII) da Faculdade de Medicina de Marília foi 71% maior em 2010.

Dados mostram, em trabalho realizado em uma UTI Neonatal de um hospital universitário de Cuiabá – Mato

Grosso, cuja amostra foi de 335 crianças, que o peso ao nascimento foi, em média, de 1.980 gramas¹⁵. Esses dados se assemelham aos encontrados neste trabalho. O baixo peso ao nascer é um dos fatores associados à morbimortalidade perinatal, pois, nestes recém-nascidos, o risco de meningite pode ser três vezes maior do que o observado em RN com peso igual ou superior a 2.500g¹⁶. RN de muito baixo peso são mais propensos a dano cerebral ou auditivo¹⁷, bem como a infecções e, assim, ne-

cessitam de medicamentos para que sua sobrevivência possa ser garantida.

No ano de 2004, o índice de Apgar no primeiro minuto foi $6,5 \pm 1,7$ e, no quinto minuto, de $8,1 \pm 1,3$ para os pacientes submetidos ao tratamento com antibióticos. Já no ano de 2010, este índice, no primeiro minuto, foi $6,2 \pm 2,3$ e, depois no quinto minuto, $8,4 \pm 1,5$ (Tabela 1).

Considera-se risco para deficiência auditiva periférica e/ou central, bebês que apresentam um ou mais indicadores de risco para distúrbio da audição, de acordo com os critérios sugeridos pelo *American Academy of Pediatrics*⁵, incluindo boletim Apgar de zero a quatro no 1º minuto ou zero a seis no 5º minuto¹⁸. Neste sentido, ao confrontarmos nossos dados, tomando como referência apenas o índice de Apgar, com os critérios apresentados acima, podemos sugerir que os RN, tanto de 2004 quanto de 2010, não se enquadram na classificação de risco para distúrbio auditivo.

Em relação ao período de tratamento e à quantidade de medicamentos (antibióticos), observa-se redução significativa nestes parâmetros no período de 2010, quando comparado ao período de 2004 (Tabela 1).

Um dos fatores envolvidos que pode estar relacionado a estes dados foi a rotatividade dos leitos na UTI Neonatal. O período de internações em 2004 foi prolongado, pois neste ano havia um consumo maior dos antibióticos, mais drogas eram associadas, houve menor rotatividade dos recém-nascidos e, conseqüentemente, maior tempo de internação. Esta realidade foi modificada, pois, em 2008, trabalho conjunto da equipe da UTI Neonatal e da equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição resultou em um protocolo para utilização de antibióticos baseado em critérios clínicos e laboratoriais tanto para iniciar quanto para suspender o tratamento. Evolução clínica favorável, culturas negativas e ausência de alterações hematológicas são indicativos da suspensão da antibioticoterapia, independente do tempo de início da mesma. Neste sentido, o tempo de tratamento deve ser baseado na presença de bactérias e em sua localização (sangue, urina, líquido, secreção brônquica), na evolução clínica e na repetição do exame microbiológico¹⁹.

Em relação ao uso de vários medicamentos (polifarmácia), dados da literatura mostram que essa prática é considerada fator de risco para ototoxicidade²⁰.

Quanto aos antibióticos administrados aos RN, os aminoglicosídeos (Amicacina, Gentamicina e Vancomicina) estão entre as drogas cuja ototoxicidade é mais conhecida. É importante ressaltar que tais drogas praticamente não são metabolizadas e são excretadas quase que exclusivamente pelo rim. A concentração na urina pode alcançar níveis até 10 vezes maiores que no plasma. Assim, prejuízo na função renal reduz a taxa de excreção e pode levar a um acúmulo de aminoglicosídeos no sangue e tecidos, suficiente para causar ototoxicidade. Dessa maneira, a dosagem de tais drogas deve ser ajustada de acordo com a função renal de cada paciente²⁰. Além disso, observa-se alto índice de associação de dois ou mais antibióticos neste período. Esta associação pode ser responsável pelo aparecimento de ototoxicidade.

O alto índice de uso da Gentamicina, no presente trabalho (Tabela 2), tanto em 2004 quanto em 2010, justifica-se pelo fato de esta droga ser de primeira escolha, por ser um agente antibiótico contra bactérias Gram negativas, presentes no canal de parto^{21,22}. Por este mesmo motivo, observa-se a prescrição de Amicacina (Tabela 2), como sendo droga de segunda opção.

Os resultados dos exames audiológicos das 13 crianças atendidas em 2004 demonstraram que, apesar de todos esses pacientes terem sido medicados na UTI neonatal com antibióticos ototóxicos, isolados ou em associação, em um período que variou de três a 26 dias, apenas 3 realizaram exame auditivo prévio. Tal fato pode ser explicado pelo desconhecimento dos profissionais da saúde sobre a necessidade de avaliar a audição em todos os neonatos com indicadores de risco, pela precariedade de políticas públicas em saúde auditiva no ano de exposição das crianças ao antibiótico ototóxico e pela dificuldade de estruturação de ações de saúde auditiva nos anos seguintes.

Visando a solucionar tais dificuldades, no ano de 2004, foi publicada pelo ministério da Saúde a portaria nº 2073/GM instituindo a Política Nacional de Atenção a Saúde Auditiva (PNASA)²³, sendo um de seus objetivos a organização de uma linha de cuidados integrais (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação) em todos os níveis de atenção. Tal política deveria ser constituída a partir dos seguintes componentes fundamentais: atenção básica, média complexidade e alta complexidade.

Nesta mesma época, leis e iniciativas municipais e estaduais começaram a ser concretizadas em todo território nacional, para implantar a triagem auditiva neonatal universal (TANU),

visando ao diagnóstico e à intervenção precoce naquelas crianças acometidas pela deficiência auditiva. Porém, somente no ano de 2010 foi publicada uma lei federal que versa sobre a obrigatoriedade da triagem, o que deve acelerar a criação de serviços de TANU nas maternidades brasileiras²⁴.

A coleta de dados do presente trabalho ocorreu no primeiro semestre de 2011. Nesse momento, não foram encontradas informações relativas à avaliação auditiva nos prontuários dos sujeitos nascidos em 2010.

O Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA), que tem como objetivo discutir e referendar ações voltadas à saúde auditiva, sugere que, em neonatos com indicadores de risco para a deficiência auditiva, deve-se utilizar como método inicial de triagem auditiva o registro do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Pode-se associar o método de EOAE, porém com o risco de maior índice de resultados insatisfatórios, devido às alterações de orelha média, e não necessariamente devido às perdas auditivas sensoriais permanentes.

Nos Estados Unidos, apesar de a triagem auditiva avaliar aproximadamente 95% dos recém-nascidos, quase a metade destes que falham na triagem não têm acompanhamento adequado, quer para confirmar a presença de uma perda auditiva, quer para iniciar intervenção precoce⁵.

A Tabela 3 mostra baixa incidência de otite nesta população, contrariando os estudos que demonstram a infância como o período de maior incidência desta patologia. A otite média é uma doença altamente prevalente na infância, com maior pico de incidência entre 6 e 24 meses de idade e com segundo pico de incidência entre 4 e 7 anos²⁵. Pereira, Azevedo e Testa²⁶ afirmam que a privação sensorial decorrente da otite média serosa, agravada pelo número e pela duração dos episódios da doença, pode afetar a percepção da fala e dificultar a compreensão, principalmente em ambiente ruidoso, e até mesmo prejudicar o desenvolvimento da linguagem da criança.

Foi observado, no presente estudo, ocorrência de perda auditiva coclear em dois pacientes, sendo um deles com perda nas frequências agudas. Câmara⁷ demonstrou que a intoxicação por aminoglicosídeos afeta primeiro a parte basal da cóclea, ou seja, as frequências altas, em seguida as médias e baixas frequências.

Vallejo *et al.*²⁷ avaliaram 29 crianças tratadas com antibióticos ototóxicos e encontraram incidência de toxicidade de

10,34%, envolvendo as frequências de 6 e/ou 8kHz. Estes autores sugerem que o uso desse tipo de antibiótico, mesmo por curto tempo, pode induzir ototoxicidade subclínica.

Tratando-se de antibióticos potencialmente ototóxicos, capazes de lesar de forma irreversível as células da orelha interna, é importante a monitorização dos pacientes que serão submetidos a tratamento com aminoglicosídeos⁸. Uma das formas de monitorar seria o uso das EOA-PD, por tratar-se uma medida fisiológica eletroacústica e que avalia a integridade da função coclear²⁴. Ao comparar-se a utilização de audiometria e EOA-PD, no nosso estudo, foi observado que, em crianças com audiometria dentro dos padrões de normalidade, ocorreu ausência de EOA-PD. Há evidências de que os estágios precoces da maioria das perdas auditivas sensoriais estariam relacionados à resposta mecânica coclear reduzida, o que potencializaria o uso das emissões otoacústicas na monitoria da fisiologia coclear durante a exposição a diversos agentes ototóxicos e ao ruído²⁸.

Os aminoglicosídeos são potencialmente ototóxicos, sendo que a monitorização tradicional (audiometria tonal liminar) detecta ototoxicidade quando a lesão já aconteceu. A avaliação com EOA-PD constitui-se um meio sensível para a detecção precoce da lesão coclear através dos incrementos e das quedas das respostas durante um tratamento com ototóxicos²⁷.

Nesse sentido, Hanberger *et al.*²⁹ mostram que, na Suécia, o uso de aminoglicosídeos é raramente acompanhado por audiometria. Relatam, ainda, que a Suécia não possui programa de vigilância sistemática de eventos adversos após tratamento com aminoglicosídeos. Esses autores sugerem avaliação de rotina para efeitos adversos, incluindo a perda de audição e o comprometimento da função renal, se possível no início e após o tratamento com aminoglicosídeos.

CONCLUSÃO |

Tanto em 2004 quanto em 2010 observou-se maior nascimento de crianças com intervalo de peso entre 1501g e 3000g. O índice de Apgar, em ambos os momentos avaliados, não se enquadrava nos fatores de risco para ototoxicidade. O período de tratamento (em dias), a quantidade e os tipos de antibióticos ototóxicos prescritos diminuíram significativamente no período de 2010 em relação a 2004, possivelmente pela adoção de protocolo de uso da medicação pelo serviço de UTI Neonatal.

Apenas três pacientes tiveram episódios de otite, sendo que apenas um realizou exame auditivo prévio. Dos pacientes que receberam antibióticos ototóxicos, apenas três realizaram exame auditivo prévio. Os exames auditivos mostraram que apenas dois pacientes apresentaram diagnóstico audiológico de perda auditiva do tipo neurosensorial. As avaliações audiológicas mostraram que a maioria dos pacientes apresentaram limiares audiométricos dentro dos padrões da normalidade, e somente nove apresentaram presença de emissões otoacústicas evocadas. Não foi observada alteração no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico o que sugere ausência de alteração retrococlear.

REFERÊNCIAS

- 1 - Azevedo MF, Vilanova LCP, Vieira RM, Desenvolvimento auditivo de crianças normais e de alto risco. São Paulo: Editora Plexus; 1995.
- 2 - World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [citado 2010 Maio 25]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>
- 3 - Arakawa AM, Picolini MM, Sitta EI, Oliveira AN, Bassi AKZ, Bastos JRM, *et al.* Avaliação da satisfação dos usuários de AASI na Região Amazônica. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2010; 14(1):38-44.
- 4 - Ruggieri-Marone M, Lichtig I, Marone SAM. Recém-nascidos gerados por mães com alto risco gestacional: estudo das emissões otoacústicas produtos de distorção e do comportamento auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002; 68(2): 230-7.
- 5 - American Academy of Pediatrics. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007; 120(4): 898-921.
- 6 - Beswick R, Driscoll C, Kei J. Monitoring for postnatal hearing loss using risk factors: a systematic literature review. *Ear Hear.* 2012; 33(6):745-56.
- 7 - Azevedo MF. Programa de prevenção e identificação precoce dos distúrbios da audição. In: Pereira LD, Schochat E. *Processamento Auditivo.* São Paulo: Lovise; 1996. p. 75-105.
- 8 - Câmara MFS. Efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo; 2005.
- 9 - Tabuchi K, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Nakayama M, Hara A. Ototoxicity: mechanisms of cochlear impairment and its prevention. *Curr Med Chem.* 2011; 18(31):4866-71.
- 10 - Santos CF, Valete CM, Martins AG, Ferreira NG, Tomita S. Aspectos clínicos da ototoxicidade dos aminoglicosídeos. *Acta AWHO.* 2000; 19(3):160-4.
- 11 - American Speech Language Hearing Association [Internet]. Rockville: The Association; c1997-2013 [cited 2013 Jun 18]. Guidelines for the audiologic assessment of children from birth to 5 years of age; [about 2 screens]. Disponível em: <http://www.asha.org/docs/html/GL2004-00002-F1.html>
- 12 - Northen JL, Dows MP. *Hearing in children.* 3 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.
- 13 - Silman S, Silverman CA. Basic audiologic testing. In: Silman S, Silverman CA. *Auditory diagnosis: principles and applications.* San Diego: Academic Press; 1997. p. 44-52.
- 14 - Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970; 92(4):311-24.
- 15 - Gaiva MPM, Gomes MMF, Scochi CGS. Aleitamento materno em recém-nascidos internados em UTI neonatal de um hospital universitário de Cuiabá-MT. *Pediatr Mod.* 2000; 36(3):119-26.
- 16 - Krebs VL, Taricco LD. Fatores de risco para meningite bacteriana no recém-nascido. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(3):630-4.
- 17 - Bittencourt AM, Mantello EB, Manfredi AKS, Santos CB, Isaac ML. Fatores de risco para deficiência auditiva em recém-nascidos acompanhados no berçário de risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. *Fono Atual.* 2005; 8:41-52.
- 18 - American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetri-

cians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006; 117:1444-7.

19 - Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Sepsis Neonatal: diagnóstico e tratamento. *J Pediatr*. 1999; 75(1):57-62.

20 - Queiroz GAS. Ototoxicidade. São Paulo: Hospital das Clínicas; 2005.

21 - Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res*. 2011; 281(1-2):28-37.

22 - Chambers HF. Antimicrobianos: os aminoglicosídeos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: Artmed; 2010. p. 913-29.

23 - Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n 2.073, de 28 de setembro de 2004. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 29 set. 2004, Seção 1, p. 34.

24 - Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva: Comusa. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; 76(1):121-8.

25 - Campos CAH. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2004.

26 - Pereira PKS, Azevedo MF, Testa JR. Alterações condutivas em neonatos que falharam na triagem auditiva neonatal. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; 76(3):347-54.

27 - Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC, *et al.* Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001; 67(6):845-51.

28 - Sisto R, Chelotti S, Moriconi L, Pellegrini S, Citroni A, Monechi V, *et al.* Otoacoustic emission sensitivity to low levels of noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am*. 2007; 122(1):387-401.

29 - Hanberger H, Edlund C, Furebring M, Giske CG, Melhus A, Nilsson LE, *et al.* Rational use of aminoglycosides - review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013; 45(3):161-75.

Correspondência para/ Reprint request to:

Prof. Dr. Carlos Alberto Lazarini

Disciplina de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Marília

Av. Monte Carmelo, 800

Bairro Fragata - Marília - SP

Cep.: 17519-030

E-mail: lazarini@famema.br

Recebido em: 3-7-2013

Aceito em: 11-10-2013